

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

**RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM PACIENTES COM
CÂNCER DE MAMA.**

**Estudo preliminar da ocorrência e associação
com fatores de risco e prognóstico.**

CAROLINA LOYOLA PREST FERRUGINI

VITÓRIA, ES – 2015

CAROLINA LOYOLA PREST FERRUGINI

**RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM PACIENTES COM
CÂNCER DE MAMA.
Estudo preliminar da ocorrência e associação
com fatores de risco e prognóstico.**

Dissertação apresentada ao Programa do Mestrado Profissional em Medicina do Centro das Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr Paulo Roberto Merçon de Vargas

VITÓRIA, ES, Setembro de 2015.

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

XXXXX Prest Ferrugini, Carolina Loyola, 1983-
Resistência insulínica em pacientes com câncer de mama.
Estudo preliminar da ocorrência e associação com fatores de
risco e prognóstico./ Carolina Loyola Prest Ferrugini. – 2015.
XXX f. : il.

Orientador: Paulo Roberto Merçon de Vargas

Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) –
Universidade Federal do Espírito Santo, Hospital Universitário
Cassiano Antônio de Moraes.

1. Câncer de mama. 2. Resistência insulínica. 3. Fatores de
risco. 4. Fatores prognósticos. I. Vargas, Paulo Roberto Merçon
de. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Hospital
Universitário Cassiano Antônio de Moraes. III. Título.

XXX: XX

CAROLINA LOYOLA PREST FERRUGINI

**RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.
Estudo preliminar da ocorrência e associação com fatores de risco e
prognóstico.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Medicina do Centro das Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para aprovação no mestrado em Medicina.

Aprovada em **23 de setembro de 2015.**

Banca examinadora:

Prof. Dr Paulo Roberto Merçon de Vargas
Orientador, Departamento de Patologia e MPM, CCS, UFES

Prof. Dr Luiz Alberto Sobral Vieira Junior
Membro externo, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, CCS, UFES

Prof. Dr Antônio Chambô Filho
Membro externo, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, EMESCAM

Prof^a Dr^a Everlayny Fiorot Costalonga
Suplente externo, Departamento de Clínica Médica (Endocrinologia), CCS, UFES

AGRADECIMENTOS

Pela ajuda na realização deste estudo, agradeço

Ao Prof Dr Paulo Roberto Merçon de Vargas pelas segundas chances, infinitos conhecimentos compartilhados, paciência e dedicação na orientação, não somente na pós-graduação mas desde a graduação.

À Dr^a Cláudia Terezinha Salviato Mameri pela orientação na fase inicial deste estudo.

Ao Prof Dr Luiz Alberto Sobral Vieira Júnior pelo apoio incondicional de sempre.

Ao Mestrado Profissional em Medicina pela oportunidade e tolerância diante dos obstáculos enfrentados durante a realização desse projeto.

Aos Dds Arthur C Moraes e Ulisses A Ferreira, orientandos do Prof Paulo, pela ajuda com o banco de dados, a análise estatística e o preparo dos slides para a apresentação.

A todos os professores, médicos *staffs*, médicos residentes e internos, enfermeiros, técnicos e pessoal administrativo da Divisão de Tocoginecologia do HUCAM, pela agradável conviência, pela ajuda específica para este estudo e pela contribuição contínua na minha formação.

A todas as pacientes que tive a satisfação de assistir.

Ao meu marido Alencar, pelo apoio, carinho, compreensão e amor.

Aos meus pais Geraldo e Evâne e aos irmãos Renata e Vitor pelo amor e torcida.

Aos meus sogros Conceição e Moura por me acolherem como filha.

A Deus por ter me guiado e permitido chegar até aqui.

“A mente que se abre a uma nova idéia, jamais voltará ao tamanho original.”

Albert Einstein

RESUMO

A coocorrência de resistência insulínica (RI) e câncer de mama e os possíveis nexos casual e prognóstico entre ambos tem ganhado crescente importância, embora os mecanismos envolvidos não estejam totalmente esclarecidos. Clinicamente, a busca por entendimento sobre esta associação tem estimulado estudos sobre ocorrência e associação empírica entre RI e fatores de risco (FR), fatores prognósticos (FP) e subtipos de câncer de mama, objetivando aprimorar o tratamento destas doenças.

Objetivo. Determinar a ocorrência de RI e sua associação com FR e FP em pacientes com câncer de mama.

Pacientes e métodos. Dentre os casos de câncer da mama em pacientes do SUS, atendidos entre novembro de 2011 e novembro de 2013, no Ambulatório de Mastologia do HUCAM/UFES, em Vitória, ES, foram selecionados as pacientes anuentes com o estudo nas quais se logrou obter a glicemia e a dosagem da insulina antes da terapia. RI foi diagnosticada pelo cálculo do índice HOMA-IR e sua ocorrência e associação com FR e FP de mama, aferidas no conjunto dos casos e conforme a fase do ciclo sexual (menacme e climatério), calculando-se os índices de contraste incremento direto, razão simples, qui-quadrado e razão de chances, avaliados pelos critérios recomendados para significâncias estocástica e de magnitude quantitativa.

Resultados. Nas 80 pacientes estudadas, a ocorrência de RI foi 38,7%, maior no climatério que no menacme (43,6% versus 28,0%), mas não variou significativamente conforme os FR. Cânceres com expressão de Ki67 e hiperexpressão de HER2 foram mais comuns no climatério com RI e com padrão luminal A no menacme com RI. Não se observou variação significativa na ocorrência dos demais FP nos casos com ou sem RI, seja no menacme, seja no climatério.

Conclusão. Estes resultados mostram que 2 FP de maior agressividade ocorrem mais frequentemente em pacientes no climatério RI+ enquanto o padrão Luminal A, de melhor prognóstico, ocorre em pacientes no menacme RI+, aduzindo evidência empírica, ainda que baseada em pequena série de casos, para a necessidade de avaliação da resistência insulínica em pacientes com câncer de mama. principalmente no climatério.

Palavras-chave: Câncer de mama, fatores de risco, fatores prognósticos, resistência insulínica.

ABSTRACT

The co-occurrence of insulin resistance (IR) and breast cancer and the possible etiologic and prognostic link between them has gained increasing importance, although the mechanisms involved are not fully understood. Clinically, the search for understanding of this association has stimulated studies on occurrence and empirical association between RI and risk factors (RF), prognostic factors (PF) and breast cancer subtypes, aiming to improve the treatment of these diseases

Objective. To determine the prevalence of RI and its association with RF and PF in patients with breast cancer.

Patients and Methods. Study cases were selected from breast cancer in publicly assisted women at the Mastology Clinic of HUCAM/UFES, in Vitória city, Brazil, between november 2011 and november 2013 in which it was possible to obtain before treatment glucose and insulin blood level. IR was diagnosed by HOMA-IR index. Its occurrence and association with RF and PR was determined in all cases and in groups defined as reproductive and postmenopausal periods. Frequency between groups were contrasted by direct increment, simple rate, chi square test, and odds ratio, interpreted by the recommended criteria for stochastic and quantitative magnitude significance.

Results. In the 80 studied patients, the IR occurrence was 38.7%, higher in reproductive than postmenstrual periods (43.6% versus 28.0%), without significant variation according to RF. Breast cancer with Ki67 expression and HER2 hiperexpression were more frequent in IR patients of postmenopausal period and luminal A breast cancer more frequent in IR patients of reproductive period. None significant occurrence variation was found in the others PR according IR, either in reproductive or postmenopausal women.

Conclusion. These results show that 2 more aggressive PF occur more frequently in postmenopausal IR + patients as the Luminal A tumors, with better prognosis, occurs in reproductive age IR+ patients, adducing empirical evidence, although based on a small number of cases, for routine assessment of insulin resistance in breast cancer patients, especially during the postmenopausal period.

Keywords: Breast cancer, risk factors, prognostic factors, insulin resistance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos dados demográficos, fatores de risco e fatores prognósticos, segundo a existência de RI em 80 pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia HUCAM, Vitória, ES, 2011 – 2013.

Tabela 2. Distribuição dos fatores de risco e fatores prognósticos, segundo a existência de RI em 55 pacientes no climatério com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia HUCAM, Vitória, ES, 2011 – 2013.

Tabela 3. Distribuição dos fatores de risco e fatores prognósticos, segundo a existência de RI em 25 pacientes no menacme com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia HUCAM, Vitória, ES, 2011 - 2013.

Tabela 4. Prevalência de RI de acordo com diferentes subtipos de câncer de mama em mulheres no climatério.

Tabela 5. Prevalência de RI de acordo com diferentes subtipos de câncer de mama em mulheres no menacme.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Comparação do KI67 em 45 pacientes no climatério com câncer de mama com e sem resistência insulínica.

Gráfico 2. Comparação da expressão de HER2 em 42 pacientes no climatério com câncer de mama com e sem resistência insulínica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura, distribuição tecidual e afinidade dos receptores IR-A, IR-B E IGF-IR

Figura 2. Sinais in

tracelulares preferencialmente ativados com a ligação da insulina e IGF ao IR-A ou IGF-IR.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DM2	Diabetes mellitus tipo 2
GH	Hormônio do crescimento
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> , ou ErbB2
HOMA-IR	modelo de avaliação da homeostase – resistência insulínica
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes
IAL	Invasão angiolímfática
ID	Incremento direto
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IGF	Fator de crescimento insulina símile
IGFIR	Receptor do fator de crescimento insulina símile I
IGFBP	Proteína carreadora do IGF
IR	Receptor de insulina
KI67	proteína nuclear codificada pelo gene <i>MKI6</i> , que está associada à proliferação celular.
M6P/IGF-2R	Receptor do fator de crescimento insulina símile 2/manose 6 fosfato
RE	Receptor de estrogênio
RI	Resistência insulínica
RP	Receptor progesterona
RR	Risco relativo
RS	Razão simples
SHBG	Globulina carreadora de hormônios sexuais
SM	Síndrome Metabólica
T	Extensão do tumor no sítio primário segundo TNM, AJCC
TH	Terapia de reposição hormonal
TN	Triplo-negativo
χ^2	Qui-quadrado

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO p. 1-1

1.1-CÂNCER DE MAMA p. 1-1

1.1.1- FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA p. 1-1

1.1.2- FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA p. 1-3

1.2- SÍNDROME METABÓLICA p. 1-6

1.3- SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA p. 1-13

1.4- JUSTIFICATIVA DO PRESENTE ESTUDO p. 1-18

2- OBJETIVOS p. 2-1

3- ESTUDO, PACIENTES E MÉTODOS p. 3-1

3.1- DELINEAMENTO DO ESTUDO p. 3.1

3.2- PACIENTES p. 3-2

3.3- MÉTODOS p. 3-3

3.3.1- PROCEDIMENTOS CLÍNICOS p. 3-3

3.3.2- FONTES E PROCESSAMENTO DOS DADOS p. 3-4

3.4.- ANÁLISE SUBSTANTIVA p. 3-4

3.4.1- REFINAMENTO DE VARIÁVEIS p. 3-4

3.4.2- CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS DO ESTUDO p. 3-7

3.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA p. x-x

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO p. 4-1

4.1- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS CASOS p. 4-1

4.2- FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA p. 4-2

4.3- FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA p. 4-5

4.4- LIMITAÇÕES DO ESTUDO p. 4-10

4.5- SUMÁRIO E IMPORTÂNCIA DOS ACHADOS DESTE ESTUDO p. 4-11

5- CONCLUSÃO p. 5-1

6- PERSPECTIVAS p. 6-1

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS p. 7-1

8- ICONOGRAFIA p. 8-1

9- ANEXOS p. 9-1

1- INTRODUÇÃO

1.1- CÂNCER DE MAMA

A importância do câncer de mama pode ser facilmente avaliada considerando sua ocorrência e mortalidade. No Brasil, é a segunda neoplasia maligna mais frequente em mulheres, correspondendo a:

- 13.345 mortes (120 homens e 13225 mulheres), em 2013;
- 22% dos casos novos de câncer em mulheres a cada ano;
- 57120 novos casos estimados para 2014.
- taxa de morte de 39% em 5 anos;
- maior mortalidade nos países de terceiro mundo ou nos grupo populacionais em que o rastreamento é deficiente e o diagnóstico é tardio. ^{INCA.GOV}

Nas últimas décadas, dois fatores contribuíram com a diminuição da mortalidade por câncer de mama, apesar da incidência manter-se elevada: o rastreamento mamográfico e os grandes avanços nas terapias adjuvantes. ^{YANG et al., 2012}

O sucesso na promoção de desfechos favoráveis no tratamento do câncer de mama requer: (1) conhecimento dos fatores de risco para adotar estratégias de prevenção primária, (2) cobertura: proporção de mulheres com risco elevado que estão cobertas por métodos de rastreamento para diagnóstico precoce e (3) conhecimento dos fatores prognósticos empregados para orientar a escolha dos melhores tratamentos.

1.1.1- FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Os fatores de risco são condições associadas com maior risco de desenvolver câncer de mama. Os mais importantes serão discutidos a seguir e incluem a idade e fatores da vida reprodutiva.

Idade

O risco de câncer de mama aumenta com a idade, cuja probabilidade cresce de 1 a cada 203 mulheres até 39 anos para 1 a cada 15 mulheres com mais de 70 anos. ^{SIEGEL et al., 2012}

Fatores reprodutivos

A mama passa por mudanças dramáticas no tamanho, forma e função, de acordo com o ciclo sexual (puberdade, ciclos menstruais, gravidez, lactação e menopausa). O risco de desenvolver câncer de mama está associado a influências hormonais endógenas e exógenas, sobretudo do estrogênio, embora os mecanismos moleculares subjacentes não sejam completamente compreendidos.

Evidências crescentes apontam que diferenças no desenvolvimento da mama podem influenciar o risco de câncer.

Somente na gravidez e lactação a mama atinge sua capacidade máxima de desenvolvimento, com aumento da densidade de tecido mamário e ramificação, formando o ácino secretor e marcando a completa diferenciação glandular. A ausência desta maturação final parece estar associada ao aumento do risco de câncer, como nas nulíparas, nas mulheres que adiam a gestação e nas mulheres que não amamentam ou amamentam pouco. ^{RUSSO et al., 1996; HENDERSON et al., 1988}

Baseados nesses fatores comprovados empiricamente, os fatores reprodutivos associados ao aumento de risco para câncer de mama são:

- 1) Menarca precoce: antes de 13 anos, ^{RITTE et al., 2013}
- 2) Nuliparidade, ^{ROSNER et al., 1994}
- 3) Primeiro parto após 30 anos, ^{ROSNER et al., 1994}
- 4) Uso atual ou prévio de contraceptivos hormonais, ^{HENDERSON et al., 1988}
- 5) Tempo de amamentação menor que 16 meses. ^{CLEMONS et al., 2001}
- 6) Menopausa tardia: após 55 anos, ^{KELSEY et al., 1993} (Menopausa considerando: (1) ooforectomia bilateral, (2) idade ≥ 60 anos ou (3) idade < 60 e amenorréia por 12 meses ou mais, na ausência de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno ou supressão ovariana e FSH e estradiol em níveis pós-menopausais.) ^{NCCN.ORG}
- 7) Uso atual ou prévio de contraceptivos hormonais, ^{HENDERSON et al., 1988}

1.1.2- FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA

Dentre os numerosos achados observáveis nas pacientes com câncer de mama, os seguintes estão empiricamente relacionados com pior prognóstico.

Extensão do tumor no sítio primário

A extensão é avaliada de acordo com o estadiamento TNM da AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2010, que na mama se baseia no tamanho do tumor. ^{EDGE et al. 2010}

O objetivo do TNM é proporcionar uma nomenclatura padrão que avalie o prognóstico de pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama e permita a comunicação entre os investigadores, utilizando a mesma linguagem.

O estadiamento TNM é feito em 2 momentos: clínico, com dados pré-cirúrgicos e pré-terapia neoadjuvante e o patológico, com as informações do espécime ressecado (anexos 5 e 6).

Em uma coorte de 24740 pacientes do programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) a sobrevida em 5 anos variou de 91, 80 e 63% nos tumores <2cm, 2-5cm e >5cm, independentemente do acometimento linfonodal. ^{CARTER et al., 1989}

Metástase linfonodal

O envolvimento das cadeias linfonodais axilares ipsilaterais pelo câncer reduz a sobrevida em 5 anos de 99% para 84% em pacientes sem doença metastática. ^{SIEGEL et al. 2014}

Grau Histológico

A graduação histológica do câncer de mama atualmente empregada é a do sistema de graduação Elston-Ellis (*Nottingham grading system*), feita pelo grau de diferenciação

tumoral avaliado pela porcentagem de formação tubular, pleomorfismo nuclear e atividade mitótica.^{ELSTON et al., 1991} Esta graduação constitui importante fator prognóstico, embora o grau 2 seja uma mistura de tumores de baixo e alto grau prognóstico.

Invasão angio-linfática

A presença de invasão angio-linfática (IAL) é um pobre indicador prognóstico, principalmente em tumores de alto grau. Alguns estudos mostraram que a presença de IAL era um importante fator prognóstico independente, porém estudos recentes questionam esses resultados, principalmente devido à sua pequena significância prognóstica na ausência de outros fatores (tamanho, grau tumoral, acometimento linfonodal, status hormonal).^{EJLERTSEN et al., 2009}

Ki67

O Ki67 é uma proteína marcadora de proliferação celular, cujo valor prognóstico tem sido questionado, embora pareça ter maior importância quando associado a outros marcadores, como receptores hormonais e oncogene HER2.^{GOLDHIRSCH et al., 2013}

Estadiamento

O estadiamento do cancer de mama é baseado na avaliação concomitante do tamanho do tumor, acometimento linfonodal e presença de metástase a distância pelos critérios do TNM da AJCC de 2010. Esta é uma avaliação importante porque prediz a taxa de sobrevida em 5 anos: 95, 85, 70, 52, 48, e 18% para os estádios I, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV respectivamente.^{NEWMAN, 2009}

Receptores hormonais

A importância prognóstica dos receptores de estrogênio e progesterona tem sido debatida, mas de modo geral, considera-se que a sobrevida global e a sobrevida livre de doença estão positivamente associadas à expressão de receptores hormonais.^{PERTSCHUK et al., 1990}

Entretanto, nos primeiros 5 anos, a taxa anual de recorrência dos tumores RH negativos é maior quando comparados com os tumores RH positivos; após 5 anos, essa

recorrência aproxima-se de zero para os tumores RH negativos, enquanto permanece acima de zero (entre 0.5 e 2%) nos tumores RH positivos, o que pode ser reflexo dos avanços na quimioterapia adjuvante, que beneficia muito mais as pacientes RH negativo, a longo prazo. COLZANI et al. 2011

Hiperexpressão do HER2

Avaliação da expressão do HER2 (*human epidermal growth factor-2 receptor*) também faz parte da rotina de avaliação dos tumores de mama. Sua hiperexpressão ou amplificação está associada a pior prognóstico, modificável pela administração da terapia alvo anti-HER2.

Classificação molecular

A classificação molecular reúne grupos de neoplasias com semelhanças no que se refere aos genes que estão alterados e que, portanto, determinam características imunoistoquímicas, prognósticas e terapêuticas distintas.

Em 2000, Perou e colaboradores publicaram o primeiro trabalho que classificou o câncer de mama em subtipos com base na expressão do perfil genético.

Este estudo, juntamente com as numerosas contribuições subsequentes mudaram a forma como atualmente se entende e classifica o câncer de mama; por isso a classificação molecular é tão importante e empregada atualmente. EROLES et al., 2012

A classificação segundo o consenso de St Gallen empregada no SUS HUCAM é a seguinte: GOLDHIRSCH et al. 2013

- Luminal A: expressão de RE e RP; Ki-67 baixo ($\leq 14\%$); Her-2 negativo.
- Luminal B: RE positivo, Her2 negativo e pelo menos um dos seguintes: Ki67 alto ($>14\%$), RP negativo ou baixo ($<20\%$); e RE positivo, Her2 positivo, qualquer RP ou Ki67.
- Grupo HER2: RE e RP negativos; Her-2 positivo.
- Triplo-negativo (TN): RE, RP e Her-2 negativos.

À parte estes fatores prognósticos recentes, tem-se postulado que a síndrome metabólica também afeta o prognóstico do câncer de mama, seja alterando estes fatores prognósticos, seja por outros mecanismos.

1.2- SÍNDROME METABÓLICA

As características da vida moderna, com excesso de consumo de alimentos altamente energéticos e inatividade física, são fatores classicamente associados a alterações no metabolismo de lipídeos e carboidratos, levando frequentemente a resistência insulínica, síndrome metabólica e obesidade.

A valorização da Síndrome Metabólica (SM) se deu na década de 80 devido à constatação de sua relação com doença cardiovascular e aumento na mortalidade (até três vezes). Hoje, sabe-se que esta associação não se limita a doenças cardiovasculares, mas também a outras doenças, como o câncer. À parte possível papel patogênico, a SM, por si e pelas doenças associadas, contribui para o mau prognóstico do câncer.

Não existe um critério aceito universalmente para definir SM. Os dois mais empregados são da Organização Mundial de Saúde e do *National Cholesterol Education Program (NCEP)* Americano.

A definição de síndrome metabólica segundo NCEP ATP III 2001, que é a mais utilizada mundialmente, foi atualizada em 2005 pela *American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*, considera SM a presença de três ou mais dos seguintes critérios:

- Obesidade central (abdominal) definida como uma circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres.
- Triglicérides séricos ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) ou uso de drogas para o tratamento de hipertrigliceridemia,

- HDL (*high-density lipoprotein*) colesterol <40 mg/dL (1 mmol/L) em homens e <50 mg/dL (1.3 mmol/L) em mulheres ou uso de drogas para tratamento de baixos níveis de HDL.
- Pressão arterial \geq 130/85 mmHg ou uso de drogas para tratamento de hipertensão.
- Glicemia de jejum \geq 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ou uso de drogas para tratamento de hiperglicemia.

A Síndrome Metabólica, portanto, corresponde a um conjunto de doenças cuja base patogênica é a resistência insulínica, decorrendo as manifestações da síndrome da dificuldade de ação da insulina nos tecidos.

RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A resistência à insulina, embora amplamente estudada e reconhecida, ainda não dispõe de um método de investigação laboratorial e critérios diagnósticos universalmente aceitos e utilizados e sua avaliação por métodos sofisticados é inviável para a maioria dos investigadores e requer muito tempo do paciente e do médico. O teste de tolerância endovenosa à glicose com amostras frequentes – *Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)* e as técnicas de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (padrão-ouro) possuem maior acurácia *in vivo*, uma vez que analisam os efeitos de uma quantidade pré-determinada de insulina exógena administrada mensurando a quantidade de insulina metabolizada pelos tecidos periféricos durante a estimulação. Porém estes métodos são dispendiosos, demorados, invasivos e de alta complexidade, sendo inviável sua aplicação em estudos populacionais e na prática clínica.^{GELOZONE et al.,}

2005

Em vista disto, Turner et al. 1979, desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela medida da glicemia e da insulinemia de jejum, avaliando tanto a sensibilidade à insulina das células periféricas, como a capacidade secretória das células beta pancreáticas. Em resumo, o modelo prediz insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina, se conhecidas simultaneamente a glicemia e a insulinemia.^{TURNER et al., 1979}

O índice HOMA-IR é uma ferramenta simples, amplamente utilizada em estudos epidemiológicos, que demonstrou maior acurácia na detecção de resistência insulínica que a insulinemia isolada. ^{CAPASSO et al., 2013}

A compreensão da RI na SM e seu possível papel no câncer, pressupõe o conhecimento do metabolismo e controle do sistema IGF a seguir brevemente descrito.

O SISTEMA IGF

O sistema IGF desempenha papel crítico na homeostase, crescimento e desenvolvimento normal de humanos e animais. ^{STEWART et al., 2007}

Em modelos animais, a inibição da via do IGF resulta em redução no crescimento da mama, sugerindo que este sistema está envolvido em sua organogênese. ^{RUAN et al. 1992}

Durante a puberdade, a elevação dos esteroides sexuais estimula a secreção de GH levando ao aumento do IGFI no fígado e sangue. ^{CHRISTOFORIDIS et al. 2005} Apesar dos níveis de IGF declinarem após a puberdade, níveis significantes de IGFI são detectados também em adultos, sobretudo no cérebro e rins.

Classicamente, o sistema IGF inclui os seguintes ligantes: Insulina (I), IGFI, fator de crescimento insulina-símile I (*insulin-like growth factor I*), IGFI, fator de crescimento insulina-símile II (*insulin-like growth factor II*), 6 proteínas ligantes do IGF (*IGFBP, IGF binding proteins: IGFBP1-6*). E os receptores: receptor de insulina (IR), receptor IGFI (IGFIR), receptor IGFI (*Mannose-6-phosphate receptor/IGFI (M6P/IGFIIR)*). ^{MORGAN et al. 1986}

A insulina é secretada pelas células beta do pâncreas em resposta à elevação da glicemia resultante da ingestão de alimentos. Em condições fisiológicas, há primeiramente uma fase rápida (poucos minutos) de secreção insulínica após o aumento da glicemia, seguida de uma fase estendida (30 a 60 minutos) e retorno aos níveis basais.

Pacientes obesos, com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2, têm padrão secretório alterado, com resistência insulínica severa e consequente hiperinsulinemia. ^{BELARDI et al., 2013}

A hiperinsulinemia é resultado de dois processos principais:

- A própria resistência insulínica: normalmente a insulina secretada é rapidamente metabolizada em tecidos como o fígado, o que não acontece quando há resistência. ^{BELARDI et al., 2013}
- Aumento da secreção insulínica pelas células beta a fim de vencer a resistência (que pode ser demonstrado pelo aumento paralelo dos níveis séricos do peptídeo-C).

Peptídeo-C

O peptídeo-C é uma proteína de cadeia curta (31 aminoácidos) que conecta as cadeias α e β da molécula de pró-insulina.

Durante a síntese da insulina, primeiramente a Pré-pró-insulina (uma cadeia α , um peptídeo-C, uma cadeia β e uma sequência sinal) é translocada para o retículo endoplasmático das células β do pâncreas, onde é clivada por uma peptidase resultando na molécula pró-insulina, que é encaminhada ao complexo de Golgi, onde o peptídeo-C é removido, deixando as cadeias α e β ligadas por pontes dissulfídicas (molécula de insulina).

Quantidades equimolares de peptídeo-C e de insulina são armazenadas nos grânulos secretórios das células β do pâncreas e eventualmente secretadas na circulação portal. Este fato significa que o peptídeo-C é o marcador natural da secreção insulínica pelo pâncreas, já que os valores da insulina sérica podem variar muito entre a circulação portal e sistêmica, o que não acontece com o peptídeo-C. ^{KITABACHI et al. 1977}

IGF

O IGF foi inicialmente descoberto como fator hipoglicemiante e por isso denominado *insulin-like*. Porém, como seu papel principal é atuar no crescimento, ele foi

posteriormente denominado *insulin-like-growth-factor* (fator de crescimento insulina-símile).

Sua principal fonte de produção é o fígado, contudo, a maioria dos tecidos sintetizam IGFs I e II.

A produção de IGFI é predominante no fígado e responde ao estímulo do GH, porém, diferente do GH, que tem liberação pulsátil, os IGFI e II são secretados continuamente, e ficam ligados aos IGFBPs na corrente sanguínea, mantendo níveis circulantes praticamente constantes, de cem a mil vezes maiores que os da insulina, mas não resultam em hipoglicemia por estarem ligados aos IGFBPs.

O IGFI tem papel crucial no crescimento somático pós-natal, enquanto o IGFII é indispensável ao crescimento pré-natal. O papel do IGFII na vida pós-natal ainda não foi estabelecido, porém sabe-se que seus níveis são quase cinco vezes maiores que os níveis de IGFI em adultos. ^{BELARDI et al., 2013}

Os receptores

Três receptores fazem parte do sistema IGF: o receptor de insulina (IR), o receptor do IGFI (IGFIR) e o receptor do IGFII.

Os receptores IR e IGFIR são receptores transmembrana da família tirosina-quinase, enquanto o M6P/IGFIIR é estruturalmente distinto e não tem atividade enzimática conhecida. ^{BELFIORE et al. 2008} O IR e o IGFIR são codificados por genes distintos e são expressos na superfície da célula como dímeros de cadeias α e β unidas por pontes dissulfídicas, formando um receptor complexo heterotetramérico. A estrutura do IR é muito similar à do IGFIR, com quase 80% de homologia. Ambos são derivados de um mesmo gene ancestral que coordena o metabolismo, crescimento, e diferenciação de vertebrados e invertebrados multicelulares dependentes de nutrientes. ^{BELFIORE et al., 2011}

O IR se liga à insulina com alta afinidade e aos IGFs com baixa afinidade; vice versa para o IGFIR. Uma vez que o ligante se acopla ao receptor, a resposta inicial é a autofosforilação dos resíduos de tirosina que ativam a tirosina-quinase do receptor. A seguir, ambos os receptores fosforilam e ligam-se a outras proteínas celulares necessárias

para a transdução do sinal intracelular. São inúmeros os substratos comuns, como o *insulin receptor substrate* (IRS1-4) e o Shc. Estas proteínas iniciam a ativação das vias PI3K e MAPK (*Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase*), ambas constituindo as maiores cascatas de sinalização de eventos das funções biológicas (figura 1).

Enquanto estas vias são comuns ao IR e ao IGFIR, outras são especificamente ativadas por cada um dos receptores, explicando a função individual de cada um deles.

O IR é um receptor tradicionalmente metabólico, afetando o armazenamento e liberação de glicose, proteína e lipídeo pelo fígado, tecido adiposo e músculos. Assim, regula, por exemplo, a via TC10 (CAP/Cb1/CrkII/C3G/TC10) que coopera com a via PI3K na regulação do metabolismo da glicose. BELFIORE et al. 2008

O IR compreende duas isoformas: o IRA e o IRB. A isoforma A carece de uma sequência de doze aminoácidos codificados pelo exón 11. Ela se liga à insulina, à pró-insulina e ao IGFII com afinidade similar e está expressa ubiquamente em todos os tecidos do corpo. Esta isoforma ativa uma via única de sinalização, através da ligação ao IGFII, estimulando o crescimento, ao invés de efeitos metabólicos. FRASCA et al., 1999, MORRIONE et al., 1997

A isoforma B é um receptor de cadeia complexa que é primariamente ativado pela insulina. Ele é responsável pela homeostase da glicose e está expresso nos tecidos envolvidos com o metabolismo: fígado, músculo esquelético e tecido adiposo.

Em contraste, o IGFIR é um importante regulador do crescimento do organismo, além de desempenhar funções essenciais como fator de sobrevivência de células em situações críticas, particularmente sob condições de estresse, e apresentar outras funções em órgãos específicos (figura 2).

O receptor M6P/IGFIIR é uma glicoproteína transmembrana com um largo domínio extracelular contendo 15 regiões repetidas e um pequeno domínio citoplasmático homólogo ao domínio ligante do colágeno na molécula de fibronectina. Esse receptor não possui atividade enzimática definida, porém sabe-se que quando ligado ao IGFII, inibe-o por ação lisossomal, modulando sua atividade biológica. Esta capacidade pode estar mutada em células cancerosas, aumentando a biodisponibilidade do IGFII, que se

liga ao IRA, expresso de forma aberrante nessas células, provocando efeito mitogênico importante. ^{POLLAK et al., 2004}

Receptores híbridos

Tanto os IR quanto os IGF-R são heterotetrâmeros formados pela ligação de dois hemi-receptores α - β por pontes dissulfídicas. A dimerização ocorre precocemente no processo de pós-translação durante o estágio de pró-receptor no retículo endoplasmático. Devido à grande similaridade entre os receptores IR e IGFIR, um hemi-receptor IR pode ligar-se não somente a outro hemi-receptor IR (A ou B), como também a um hemi-receptor IGFIR formando híbridos IRA/IRB ou IR/IGFIR (HR) que podem ser IRA/IGFIR (HR-A) ou IRB/IGFIR (HR-B). ^{ULLRICH et al., 1985, BLANQUART et al., 2008} A origem destes receptores híbridos não está bem esclarecida, mas parece estar ligada à concentração molar de cada hemi-receptor durante sua formação. A importância dessa hibridização é a capacidade de ligação dos substratos a esses receptores, que podem ligar-se tanto à insulina, quanto ao IGF I ou II dependendo dos hemi-receptores que expressar. ^{SOOS et al., 1990}

IGFBP

As seis moléculas de IGFBP possuem atividades complexas: (1) carrear as moléculas de IGF; (2) protegê-las contra a proteólise na circulação e (3) modular sua atividade ligante.

Os IGFs circulam primeiramente como um complexo ternário de 150 kDa formado pelo IGFBP3 (ou o IGFBP5), uma subunidade ácida lábil e IGF I (ou IGF II). Os IGFs circulantes deixam a circulação ligados aos IGFBPs (como complexos binários) e alcançam os órgãos alvos, onde são liberados por um processo enzimático para ligar-se ao IGFIR. Na circulação quase não há IGF livre circulante, pois estes são rapidamente degradados por enzimas proteolíticas. ^{FIRTH et al., 2002}

1.3- SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a resistência à insulina está associada com risco elevado para diversos tipos de câncer, incluindo câncer de mama, próstata, cólon e rins.^{BELFIORE, 2007} Sugere-se que isso ocorra devido às propriedades mitogênicas e pró-migratórias do sistema insulina/fator de crescimento insulina símile (IGF).^{MA et al., 2006, SACHDEV et al., 2008; POLLACK et al., 2008}

O reconhecimento do papel do sistema insulina/IGF estimulou novas pesquisas, apesar da complexidade de avaliar seus componentes e de várias dificuldades encontradas em estudos clínicos que avaliaram novas terapêuticas anti-IGF para o câncer.^{YEE, 2012}

O sistema IGF e o câncer

Há evidências que o sistema IGF atue na iniciação, progressão e metastatização do câncer por diversos mecanismos, como o aumento dos níveis de IGF I e II circulantes, hiperexpressão de IGFIR e secreção autócrina e parácrina de ligantes de IGFIR nos tecidos tumorais.

No câncer de mama, a secreção de IGF I parece originar-se das células do estroma e não da linhagem epitelial.^{RASMUSSEN et al., 1998} Estes fatores, por ação parácrina, inibem a apoptose das células epiteliais e a involução da mama pós-lactação, associando-se com o adenocarcinoma mamário em modelos experimentais.^{HADSELL et al., 1996}

O IGFII também está amplamente expresso no câncer de mama. Ele pode ser secretado pelas próprias células epiteliais cancerosas, exercendo ação autócrina, ou parácrina nas células estromais.^{RASMUSSEN et al., 1998} O aumento do IGFII induz atraso na involução mamária, inibindo a apoptose por um mecanismo associado à hiperexpressão do AKT e, portanto, à proliferação celular, induzindo a mitose.^{CULLEN et al., 1990, PACHER et al., 2006}

Estudos clínicos e experimentais demonstraram que o IGFIR é universalmente expresso e hiperexpresso em diversos tipos de câncer em relação aos tecidos normais, atuando por si ou influenciando outros fatores de crescimento e receptores como o fator

de crescimento endotelial e o fator de crescimento epidérmico. Este receptor, além de seu funcionamento habitual, pode apresentar-se como receptor atípico desempenhando diversas funções e ligando-se à insulina com grande afinidade. ^{MILAZZO et al., 1992} Existem, ainda, evidências de que baixas a moderadas taxas de IGFIR estão relacionadas à diferenciação do câncer e, conseqüentemente, melhor prognóstico, enquanto altas taxas de expressão de IGFIR estão associadas a um pior prognóstico e evolução. ^{FOEKES et al., 1989, BERNIS et al., 1992}

Outros modelos indicam que o IR contribui com a progressão tumoral quando ativado, principalmente em linhagens de células de câncer de mama responsivas ao estrogênio. Especialmente o IRA, expresso em diversos tecidos sem atividade metabólica clássica, liga-se à insulina e ao IGFII, ativando vias de sinalização que induzem o crescimento celular e também resistência a alguns tipos de terapia contra o câncer. ^{MILAZZO et al., 1992} Existe uma relação direta documentada entre os receptores hormonais estrogênicos e a via do IGF no câncer de mama.

Os vários mecanismos comuns entre as duas vias incluem: 1) os estrógenos podem induzir hiperexpressão e aumento da transcrição do gene do IGFIR ^{MAOR et al., 2006, PADINI et al., 2007}; 2) estrógenos exercem influência positiva sobre a secreção de IGFII ^{MANNI et al., 1994} e 3) o IGFIR pode ativar o receptor estrogênico das células cancerosas de maneira independente ^{YEE et al., 2000, SISCO et al., 2007}.

O M6P/IGFIR também desempenha papel notável na carcinogênese. Normalmente, ao ligar-se ao receptor, o IGFII é inibido por ação lisossomal. Em células cancerosas, mutações no M6P/IGFIR inibem esta ação lisossomal aumentando a biodisponibilidade do IGFII, especialmente em tumores com produção autócrina/parácrina do mesmo. ^{POLLAK et al., 2004} Por essas ações o gene M6P/IGF-IIR é considerado um gene supressor tumoral. ^{HANKINS et al., 1996, YAMADA et al., 1997}

O papel do sistema IGF no câncer não consiste apenas na progressão. Ele também atua como mediador de resistência contra as terapias tradicionalmente utilizadas. Tanto a ativação do IGFIR quanto do IRA já foram responsabilizados pela indução de resistência a radioterapia, quimioterapia e terapia-alvo (HER2) por meio de múltiplos mecanismos. ^{CASA et al., 2007, BEECH et al., 2001} Estudos experimentais demonstraram que o

bloqueio do IGFIR por anticorpos monoclonais ou inibidores tirosina-quinase específicos pode aumentar a sensibilidade das células cancerosas à radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal (tamoxifeno, fulvestranto) e terapia-alvo (anti-HER2). YANG et al., 2012, NICHOLSON et al., 2004, LI et al., 2013 Estudos clínicos, porém, falharam em demonstrar essa eficácia, sugerindo forte papel dos IRs como mecanismo compensatório nos tumores em que o IGFIR foi bloqueado. YANG et al., 2012, BELARDI et al., 2013, ROBERTSON et al., 2013

A grande questão das terapias contra a via do IGF é que o bloqueio dos receptores tirosina quinase (IR e IGFIR) pode diminuir a tumorigênese, mas pode também acarretar efeitos metabólicos deletérios, como piora da hiperinsulinemia, hiperglicemia e aumento na secreção do GH.

Uma possibilidade estratégica seria utilizar estes inibidores em doses menores capazes de exercer efeito primário no tumor sem afetar o metabolismo. Outra opção seria usar anticorpos contra IGF I e II circulantes, porém isso também não eliminaria os efeitos tumorigênicos da insulina. BELARDI et al., 2013, ROSTOKER et al., 2013, GAO et al., 2011

Resistência insulínica e câncer de mama

Estudos clínicos e epidemiológicos demonstraram que a RI, SM e obesidade estão associadas ao câncer de mama em mulheres no climatério. BELFIORE, 2007; CAPASSO et al., 2013

Não existem, entretanto, evidências que suportem essa associação em mulheres na pré menopausa. ELIASSEN et al. 2007

Ao contrário, nas pacientes jovens, a obesidade parece exercer um papel protetor contra o câncer de mama. Peacock et al. 1999 discutem, baseados em trabalhos anteriores, que mulheres jovens obesas apresentam amenorréia ou ciclos irregulares, pelo encurtamento da fase lútea do ciclo, diminuindo as taxas de mitoses no tecido mamário, induzidas pelo estrogênio e progesterona, promovendo efeito protetor contra o câncer. Também discutem que mulheres jovens, obesas e hiperinsulinêmicas podem apresentar baixos níveis de estrógeno e progesterona circulantes, o que acaba exercendo um fator protetor contra o desenvolvimento da doença.

Nas pacientes menopausadas, o aumento dos níveis de estrógenos circulantes seria a explicação para a associação com câncer de mama. O aumento dos estrógenos está

relacionado ao aumento da produção extraglandular, pelo aumento de aromatização no tecido adiposo, e à diminuição de produção de SHBG pelo fígado, com consequente aumento da biodisponibilidade de estrógenos e andrógenos circulantes. GAUDET et al., 2013

Outro mecanismo, consiste na inflamação crônica do tecido adiposo relacionada à obesidade. Três famílias de eicosanoides: as prostaglandinas, os ácidos hidroxieicosatetraenóicos e os leucotrienos; todos produtos do metabolismo do ácido graxo ômega-6-poliinsaturado. VONA-DAVIS et al., 2013 A hiperexpressão da COX-2 na mama com consequente produção de prostaglandinas, que junto a outras citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α podem induzir expressão da aromatase resultando em síntese estrogênica e criando ambiente favorável ao câncer. MORRIS et al., 2011 Além disso, esses eicosanoides têm ação direta no desenvolvimento do câncer através de suas atividades mitóticas e anti-apoptóticas e estimulação da invasão e da angiogênese. VONA-DAVIS et al., 2013

Papel importante também é desempenhado pela leptina e adiponectina. A leptina é um hormônio, produto do gene da obesidade, primariamente secretado pelo tecido adiposo, que ajuda a regular a ingestão de comida e metabolismo por ação hipotalâmica (núcleo arqueado). Estudos clínicos mostram uma relação positiva dos níveis de leptina circulantes com o risco do câncer de mama. VARGAS-HERNÁNDEZ et al. 2013 A adiponectina, por sua vez, é uma proteína sensibilizadora da insulina secretada pelo tecido adiposo. Níveis de adiponectina são inversamente relacionadas à obesidade e tem efeito anti-carcinogênico documentado. VARGAS-HERNÁNDEZ et al. 2013

O último mecanismo, trata-se da hiperglicemia e consequente hiperinsulinemia. Sugere-se que a hiperinsulinemia e a RI sejam fatores de risco independentes para o câncer de mama e que as pacientes expostas têm maior risco de câncer agressivo e letal. ELIASSEN et al., 2014, POLLACK et al., 2008

Alguns estudos mostram que a RI está relacionada ao câncer de mama receptor hormonal positivo, YANG et al. 2011, CAPASSO et al. 2014 enquanto outros estudos mostram que a RI está relacionada a todos os subtipos de câncer de mama com prognósticos diferentes de acordo com a classificação molecular. HARTOG, et al. 2010, VARGAS-HERNANDEZ et al. 2013

Em virtude da atual epidemia de RI, obesidade e síndrome metabólica, novas modalidades terapêuticas para o câncer focadas nas vias apresentadas seriam de ampla utilidade.

A metformina é um exemplo de terapia que já vem sendo testada. Consiste em uma biguanida cuja ação envolve (1) a inibição da gliconeogênese hepática pela ativação do *5-adenosine-monophosphate kinase* (AMPK) através de mecanismo dependente da *kinase* B1(LB1K) do fígado; (2) ativa uma via independente que diminui a produção de energia hepática com consequente diminuição da gliconeogênese, aumento da sensibilidade à insulina (melhorando a hiperinsulinemia) e retardo da absorção gastrointestinal de glicose.^{RIZOS et al., 2013}

O tratamento com metformina, além de seus conhecidos efeitos sobre o metabolismo da glicose, exibe efeito anti-tumoral através da redução da reatividade do oxigênio na mitocôndria e por isso vem sendo empregada.

Além disso, a associação da metformina a algumas novas drogas anti-tumorais inibidoras do sistema IGF, diminui sua ação sobre o metabolismo da glicose, sendo uma alternativa aos efeitos adversos deletérios metabólicos dessa linha de tratamento.^{YANG et al., 2012} O SPY2 trial, por exemplo, está testando o valor terapêutico da combinação de ganitumab, metformina e paclitaxel neoadjuvantes. Acredita-se que a metformina inibirá a resistência insulínica induzida pelo ganitumab, resolvendo o efeito adverso metabólico dessa medicação.^{BARKER et al., 2009}

Conclui-se que o conhecimento dos mecanismos metabólicos que relacionam a via da insulina ao câncer é essencial na tentativa de explorar novas opções terapêuticas no manejo destas morbidades cada dia mais prevalentes no mundo moderno.

Poucos estudos avaliaram a prevalência da resistência insulínica nas pacientes com câncer de mama no Brasil e sua associação aos fatores de risco e fatores prognósticos.^{NAHAS et al.2012} No estado do Espírito Santo, esta associação nunca foi estudada.

1.4- JUSTIFICATIVA DO PRESENTE ESTUDO

Este estudo justifica-se: (1) pela grande prevalência e mortalidade do câncer de mama e (2) porque há evidências empíricas da relação da SM e RI com o câncer de mama e (3) porque há evidências empíricas de que o tratamento da resistência insulínica melhora o prognóstico de pacientes com câncer de mama.

2- OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivos:

- 1) determinar a ocorrência da resistência insulínica, no momento do diagnóstico de câncer de mama, em pacientes atendidas no HUCAM;
- 2) explorar, preliminarmente, a associação entre resistência insulínica e os fatores de risco e prognósticos do câncer de mama, discriminadamente conforme a fase do ciclo sexual (menacme e climatério).

3- ESTUDO, PACIENTES E MÉTODOS

3.1- DELINEAMENTO DO ESTUDO

Contexto. Este estudo pretende iniciar linha de pesquisa sobre fatores prognósticos do câncer de mama, especificamente sobre a possível importância da síndrome metabólica na modificação dos fatores prognósticos rotineiramente empregados.

Problema. Embora seja tema amplamente discutido na literatura, há controvérsia sobre a real importância do diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica na assistência rotineira às pacientes com câncer de mama, conhecimento este que é necessário para orientar o tratamento e manejo da doença.

Tipo de estudo. Estudo descritivo e analítico em série de casos para explorar possível associação entre fatores de risco e prognóstico de câncer.^{FEINSTEIN AR 1985}

Variáveis do estudo. As variáveis do estudo são dados demográficos, clínicos, gineco-obstétricos e anatomopatológicos, extraídos retrospectivamente dos documentos institucionais.

Sujeitos e objetos do estudo. Os sujeitos do estudo são as pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama, abordadas em contexto de procedimento médico assistencial rotineiro. Os objetos do estudo são dados do prontuário médico e duas dosagens laboratoriais realizadas em amostra de sangue venoso periférico, colhido juntamente com amostra para outros exames rotineiros (exames pré-operatórios ou pré-neoadjuvância).

Procedência dos casos. Os casos estudados são pacientes do SUS encaminhadas ao Serviço de Mastologia do HUCAM, provenientes da microrregião de Vitória e de outros municípios do Estado do Espírito Santo.

Local do estudo. Este estudo foi realizado nos Serviços de Mastologia e Anatomia Patológica do HUCAM/UFES.

Período. Este estudo foi realizado entre novembro de 2011 e julho de 2015, com casos examinados entre novembro de 2011 e novembro de 2013.

Recursos. Os recursos humanos e materiais empregados foram aqueles disponíveis na instituição para assistência médica rotineira. E não implicaram aumento de gastos. Recursos específicos para o estudo foram custeados pela Mestranda e pelo Orientador. Nenhum financiamento externo foi buscado.

Implicações éticas. A maioria dos dados empregados foram obtidos em procedimentos de assistência médica rotineira. Adicionalmente e especificamente para o estudo, foi incluída apenas a dosagem de glicose e insulina na amostra de sangue venoso periférico colhido para a realização dos exames complementares rotineiros, feitos na ocasião do diagnóstico, antes do tratamento do câncer de mama. Os procedimentos específicos do estudo não implicaram maior risco para as pacientes, além do risco mínimo associado a equimose no local da venóclise, realizada para complemento diagnóstico e definição do risco da terapia. Ainda assim, as pacientes foram esclarecidas sobre a adição dos exames específicos e sobre a possibilidade dos riscos da venóclise, que foram também incluídos no termo de consentimento. O acesso aos prontuários foi autorizado pela Direção do HUCAM para extração dos dados. A privacidade e a confidencialidade foram asseguradas pela anonimidade da identificação dos casos nos arquivos de uso. O projeto do estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM/UFES (CAAE 01061412.3.000.5060, anexo 1).

3.2- PACIENTES

Os casos estudados foram selecionados dentre as pacientes atendidas no Serviço de Mastologia do HUCAM, encaminhadas da rede pública do SUS do Estado do Espírito Santo. O HUCAM é um hospital público terciário, um dos centros de referência para o tratamento de câncer de mama no Estado do Espírito Santo, que trata entre 70 e 100 novos casos por ano.

Entre novembro de 2011 e novembro de 2013 foram atendidos 138 novos casos de câncer de mama no HUCAM, dos quais foram incluídas todas as pacientes anuentes com o estudo e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2). Foram excluídos os casos em que não se logrou obter os resultados da glicemia e a dosagem da insulina, seja por não solicitação ou por extravio de documentos.

3.3- MÉTODOS

3.3.1- PROCEDIMENTOS CLÍNICOS

Todos os procedimentos clínicos, incluindo tanto os diagnósticos (Patologia Clínica, Imaginologia e Anatomia Patológica), como o tratamento, foram realizados em serviços do HUCAM, com os recursos habituais e empregando procedimentos padronizados e funcionais, idênticos em todas as pacientes.

Ao padrão de assistência, especificamente para o presente estudo, foram adicionados apenas dois procedimentos diagnósticos de Patologia Clínica que, embora usuais, não se incluem entre os exames realizados rotineiramente em pacientes com câncer de mama:

- Dosagem de glicose e de insulina séricas, em amostra de sangue venoso periférico, colhido em jejum de 12 horas, juntamente com a amostra colhida para os exames pré-operatórios, antes de iniciar o tratamento do câncer de mama.
- Com os valores da glicemia e da insulinemia, calculou-se o índice HOMA-IR como o produto da insulinemia de jejum (mU/mL) e da glicemia de jejum (mg/dL), dividido por 405. Pacientes com HOMA-IR > 2.6 foram consideradas portadoras de resistência insulínica. ASCASO et al. 2003

3.3.2- FONTES, EXTRAÇÃO E PROCESSAMENTO DOS DADOS

Este estudo emprega informações geradas em procedimentos clínicos e anátomo-patológicos realizados em contexto de assistência médica rotineira e foram extraídas retrospectivamente do prontuário institucional e dos laudo anatomopatológicos.

Os dados foram extraídos das fontes primárias (documentos do SAME), pessoalmente pela Mestranda, caso a caso e registrados em formulário de dados confeccionado pela própria Mestranda e pelo Orientador, especificamente para o estudo. A consistência dos dados foi assegurada por várias conferências, realizadas em conjunto pela Mestranda e Orientador, variável a variável, procedendo-se à correção, quando possível, por meio de nova consulta aos documentos primários. Dados faltantes e não aplicáveis foram explicitados pelas siglas do Excel “N/D” e “N/A”, respectivamente.

Os dados foram digitados, processados e analisados em planilhas Excel (*Microsoft Office 2010*), elaboradas especificamente pela Mestranda (base de dados) e pelo Orientador (análise de dados).

3.4- ANÁLISE SUBSTANTIVA

A análise substantiva (isto é, do conhecimento médico, não estatístico^{FEINSTEIN 1985, 2002}) compreendeu dois procedimentos: (1)refinamento das variáveis e (2)constituição dos grupos e subgrupos do estudo.

3.4.1- REFINAMENTO DAS VARIÁVEIS

O refinamento das variáveis consistiu na elaboração dos construtos pertinentes ao tema, de acordo com a arquitetura e os objetivos do presente estudo, de modo a orientar a estratégia da análise estatística e a interpretação dos resultados.

Nesta análise, as variáveis primárias (dados demográficos, clínicos e anatomopatológicos, incluindo os fatores de risco e prognóstico do câncer de mama),

foram convertidas e categorizadas em variáveis secundárias (construtos e categorias pertinentes ao tema), expressos em escalas intervalar, nominal ou ordinal,^{FEINSTEIN 1970 e 2002} empregando-se critérios de várias publicações. As variáveis e respectivos construtos e categorias empregados e seus respectivos critérios definidores estão descritas nos parágrafos seguintes. Tanto para os fatores de risco como para os fatores prognósticos, devido ao pequeno número de casos deste estudo, foi necessário reduzir o número de categorias da proposta original através da agregação de categorias, sempre que possível, usando agregação semelhante à empregada em outros estudos.

Fatores de risco para câncer de mama

Os seguintes fatores de risco foram incluídos.

Idade. As quatro classes etárias, definidas pela probabilidade de desenvolvimento do câncer de mama da *American Cancer Society*^{SIEGEL et al 2012} (0 a 39 anos, RR 0,49, 1 em 203 mulheres; 40-59 anos, RR 3,76, 1 em 27 mulheres; 60 a 69 anos, RR 3,53 1 em 28 mulheres; +70 anos, RR 6,58, 1 em 15 mulheres), foram agregadas em duas categorias: **< 60 anos** ou **60+ anos**.

Menarca: A idade na menarca foi categorizada como **precoce** (<13 anos) ou **tardia** (12+ anos).^{RITTE et al 2013}

Menopausa: A idade na menopausa foi categorizada como: **precoce** (< 55 anos) ou **tardia** (55+anos).^{KELSEY et al 1993}

Paridade: O número de partos foi categorizado como: **nuliparidade** (nenhum parto) ou **não nuliparidade** (algum parto).^{ROSNER et al 1994}

Idade ao primeiro parto: categorizado como: **< 30 anos** ou **30+ anos**.^{ROSNER et al 1994}

Fase do ciclo sexual: a fase do ciclo sexual no momento do diagnóstico do câncer de mama foi categorizada como: **menacme** (pacientes que ainda menstruavam) ou **climatério** (pacientes menopausadas). Evidentemente, os termos menacme e climatério foram empregados apenas como rótulos convenientes para designar a fase

do ciclo sexual, mesmo reconhecendo que algumas mulheres rotuladas como ainda no menacme já possam estar no climatério, estritamente falando.

Uso atual ou prévio de contraceptivos hormonais, categorizado como: **sim** ou **não**.^{CLEMENS et al 2001}

Uso atual ou prévio de terapia de reposição hormonal, categorizado como: **sim** ou **não**.^{CLEMENS et al 2001}

Tempo de amamentação, categorizado de acordo como: **< 16 meses** ou **16+ meses**.^{CLEMENS et al 2001}

Fatores prognósticos para câncer de mama

Extensão do tumor no sítio primário. As clases originais do estadiamento TNM da AJCC foram agregadas em duas classes: **Tis ou T1** ou **T2, T3 ou T4**.^{EDGE et al 2010}.

Metástase linfonodal: o acometimento linfonodal foi classificado como: **ausente (N0)** ou **presente (N+)**.^{SIEGEL et al 2014}

Grau histológico. A categorias da graduação histológica do *Nottingham grading system* foi agregada como: **alto grau (G3)** ou **não alto grau:** graus baixo e intermediário (1 ou 2).^{ELSTON et al 1991}

Invasão angio-linfática: categorizada como: **presente** ou **ausente**.^{EJLERTSEN et al 2009}

Estadiamento. Inicialmente, o estadiamento foi classificado conforme o TNM da AJCC^{EDGE et al. 2010}, mas, devido ao pequeno número de casos, foi recategorizado em 2 classes: **estadio 0** ou **1** ou **estadio 2+**.

Receptor de estrogênio, categorizado como: **negativo** ou **positivo**.

Receptor de Progesterona, categorizado como: **negativo** ou **positivo**.

Ki67: categorizado como: **baixo** (<ou= 14% das células tumorais marcadas) ou **alto** (>14% das células tumorais marcadas).^{GOLDHIRSCH et al 2013}

Hiperexpressão do HER2: categorizado como: **negativo** (escore 0 e 1) ou **hiperexpresso** (escore 3+). As pacientes com escore duvidoso (2+) foram excluídas da análise por não estar disponível o FISH para dirimir a dúvida.

Classificação molecular: categorizada em 4 categorias segundo o consenso de *St Gallen*: **Luminal A, Luminal B, Grupo HER2, Triplo negativo.**^{GOLDHIRSCH et al. 2013}

3.4.2- CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS DO ESTUDO

Em consonância com os objetivos do estudo, a análise foi realizada em duas etapas:

- **no conjunto dos casos (todos)** para determinar a ocorrência dos fatores de risco e prognósticos e da resistência insulínica em pacientes com câncer de mama;
- **em subgrupos constituídos segundo a fase do ciclo sexual (Menacme e Climatério)** para explorar possíveis influências da resistência insulínica, marcador de ambiente hormonal e metabólico sabidamente diferente nestas duas fases da vida da mulher, nos fatores prognósticos do câncer da mama.

3.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística compreendeu uma análise descritiva das variáveis e uma análise comparativa, realizadas no conjunto dos casos e subgrupos de interesse.

Casos com dados faltantes para determinada variável foram excluídos da análise desta variável específica, presumindo-se que esta falta foi aleatória, isto é, independente de outras variáveis e dos grupos do estudo, e que, portanto, não afetava a análise. O número efetivo de casos com dados foi explicitado em cada análise.^{FEINSTEIN 1970a, 1978b, 2002}

Na análise descritiva, (1) a distribuição das categorias das variáveis não dimensionais (ou dimensionais categorizadas como discretas ou ordinais) foi sumarizada pela

frequência relativa simples expressa como porcentagem e correspondente intervalo de confiança de 95% calculado pelo método de Wald ^{FEINSTEIN 2002}; (2) a distribuição das variáveis dimensionais foi sumarizada pela média e desvio padrão e pelo sumário de 5 números (menor valor - quartil 1, **mediana**, quartil 3 - maior valor). ^{EMERSON & HOAGLIN 2000}

Na análise comparativa, em consonância com os objetivos deste estudo, foram calculados os índices de contraste entre a frequência dos fatores de risco e prognóstico nos conjunto dos casos (casos RI+ versus RI-), nos casos do menacme (casos RI+ versus casos RI-) e nos casos do climatério (casos RI+ versus casos RI-). Em todas as análises foram calculados os mesmos índices de contraste, adotando-se os critérios recomendados para significâncias estocástica e de magnitude. ^{FEINSTEIN 2002}

Para estas comparações foram empregadas planilhas Excel (Microsoft Office, versão 9), especialmente construídas para análise de tabelas de contingências e cálculos de vários índices de contraste quantitativo. Neste estudo, foram empregados:

- **p1**: proporção da categoria no grupo 1;
- **p2**: proporção da categoria no grupo 2;
- **Incremento direto (ID)**: a diferença entre as proporções da categoria nos dois grupos ($p_1 - p_2$); um ID superior a 0,20 (20%) foi considerado um contraste de magnitude significativa; ^{FEINSTEIN 2002}
- **Razão simples (RS)**, entre a proporções da categoria nos dois grupos (p_1/p_2); uma RS superior a $\pm 0,20$ (20%) foi considerada um contraste de magnitude significativa; ^{FEINSTEIN 2002}
- **Odds ratio (OR)**, a razão entre a probabilidade de uma característica estar presente versus a probabilidade de essa mesma característica estar ausente; uma $OR > 2,2$ foi considerada contraste de magnitude significativa; ^{FEINSTEIN 2002}
- **Qui quadrado (X^2)**, para diferenças de proporções como teste da não independência da associação, adotando um nível de significância estocástica bicaudal de 5%; o teste exato de Fisher foi usado se a frequência esperada de alguma célula fosse menor que 5; ^{FEINSTEIN 2002}
- **Teste t de Student**, para diferenças entre médias de dois grupos, adotando um nível de significância estocástica bicaudal de 5%. ^{FEINSTEIN 2002}

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão correspondente estão apresentados em conjunto nesta seção. As tabelas e gráficos estão apresentados na seção 8.

O texto está organizado por variável em seções sistematicamente compostas por cinco tópicos, contendo, ordenadamente, a distribuição de cada fator de risco ou prognóstico no conjunto dos casos, segundo a fase do ciclo sexual (menacme ou climatério), segundo a presença ou ausência de resistência insulínica, no climatério segundo a existência de resistência insulínica e no menacme segundo a existência de resistência insulínica, vindo a seguir a discussão pertinente.

Este ordenamento foi adotado para enfatizar o caráter preliminar do estudo, descrevendo a ocorrência das características das pacientes discriminadamente conforme duas condições, a fase do ciclo sexual e a existência de resistência insulínica, duas condições que podem estar associadas com variada distribuição dos fatores de risco e prognóstico estudados e, portanto, com diferentes implicações prognósticas para o câncer de mama.

Apesar do considerável esforço dispendido para localizar todas as fontes primárias de dados, devido à incompletude do preenchimento ou ao não acesso a todos os prontuários médicos, não foi possível obter todos os dados de todas as variáveis em todos os casos. Por esta razão, na apresentação de cada resultado, o número efetivo de casos em que a análise foi possível está explicitamente apresentado.

4.1- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS CASOS

As características demográficas estão apresentadas nas tabelas 1 a 3. Apenas as variáveis ocupação e cidade de residência foram analisadas.

No conjunto dos casos, 57,8% das pacientes residiam na microrregião de Vitória e 42,1% em outras cidades do Estado do Espírito Santo; nenhum caso procedia de outros

estados. Nenhuma diferença significativa foi observada nos vários contrastes analisados.

Metade das pacientes declararam ocupação do lar (50%), 22,7% ocupações manuais e 27,2% outras ocupações, distribuição que, embora limitada a apenas uma variável, indicam que estas pacientes pertencem aos estratos socioeconômicos inferiores. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os casos com e sem RI.

Infelizmente, não foi possível caracterizar melhor as pacientes quanto a estas características, nem verificar se discrepam da distribuição regional ou dos demais pacientes atendidos no HUCAM.

Pouca ênfase é dada sobre variáveis demográficas nos trabalhos sobre o tema, em que pese serem importantes porque há variações na distribuição da obesidade, um dos componentes da síndrome metabólica, nos estudos populacionais brasileiros, com crescente aumento desta condição nas classes C e D.^{SALAROLI et al. 2007}

Isto é relevante porque a maioria dos estudos sobre o tema são de países com realidades socioeconômicas distintas ou, mais importante, porque muitos estudos incluem casos de câncer de mama com distribuição mais representativa de suas populações que o presente estudo, limitado a pacientes do SUS, atendidas em apenas um hospital de referência.

4.2- FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Os resultados quanto aos fatores de risco para o câncer de mama estão apresentados nas tabelas 1 a 3 e nos gráficos.

Fase do ciclo sexual. Dentre os 80 casos estudados, 25 (31,6%) eram do menacme e 55 (73,4%) do climatério.

Resistência insulínica. A média do HOMA-IR nas 80 pacientes com câncer de mama foi de 3 (+2,98). Dentre os 80 pacientes, 31 (38,7%) apresentaram RI, das quais 7 dentre 25 pacientes (28,0%) no menacme e 24 dentre 55 pacientes (43,6%) no

climatério. Esta ocorrência não discrepa de outros estudos. Em recente metanálise, que incluiu 22 estudos, totalizando 33.405 pacientes com câncer de mama, o HOMA-IR foi maior em pacientes com câncer de mama quando comparado a pacientes sem câncer (MD: 0,22, CI 95%: 0,13-0,31, $p < 0,00001$).^{HERNANDEZ et al.2014} Caspasso et al. 2013 estudaram 975 mulheres, encontrando 49% (IC 95% 42%-52%) dos casos e 34% (IC 95% 3%-38%) dos controles com RI pelo HOMA-IR (OR de 1,86), sendo 80% das pacientes no climatério. Este estudo frisa a importância do HOMA-IR no diagnóstico da RI subclínica (com glicemia e insulinemia normais) e sua relação com o câncer de mama, principalmente no climatério, e sugere que o HOMA-IR pode ser uma importante ferramenta na prevenção primária do câncer de mama, principalmente em pacientes de alto risco. Em outra coorte de 383 pacientes, Caspasso et al. 2014 mostraram HOMA-IR médio de 3.02 ± 2.09 nas pacientes com câncer de mama e classificaram como RI+ o HOMA-IR ≥ 2.5 que foi observado em 48.5% dos casos.

A distribuição dos cinco fatores de risco e dos nove fatores prognósticos estudados estão apresentados discriminadamente: no total de casos (tabela 1), nas pacientes no menacme (tabela 3) e no climatério pós menopausa (tabela 2), em cada uma das quais se contrastam os casos com e sem RI. Os contrastes analisados dizem respeito à proporção de casos com o fator de risco/prognóstico no climatério em relação com o menacme, na presença de resistência insulínica (RI+) em relação com a ausência de resistência insulínica (RI-), no climatério com resistência insulínica (CRI+) em relação com o climatério sem resistência insulínica (CRI-) e no menacme com RI (MRI+) em relação com menacme sem RI (MRI-).

A abordagem da literatura da relação entre resistência insulínica e câncer de mama é muito heterogênea. Não foram identificados, em nossa revisão, artigos que mostraram a relação da resistência insulínica com os cinco fatores de risco analisados neste estudo. Apenas um artigo fez uma comparação semelhante a esta em relação a RI e aos fatores prognósticos aqui estudados, porém sem significância estatística.^{CAN et al. 2013} Outros artigos citados na comparação, utilizaram critérios e abordagens diferentes para esta avaliação.

Menarca. A proporção de casos com menarca precoce foi 34,6%, menor no climatério (33,9% versus 36%), maior nas pacientes RI+ (43,3% versus 29,2%), maior no

climatério RI+ 43,4% *versus* 26,7%) e maior no menacme RI+ (42,8% *versus* 33,3%), revelando uma tendência das pacientes com câncer de mama que tiveram menarca precoce que desenvolverem também resistência insulínica, embora sem significância estatística.

Paridade. A proporção de nuliparidade foi 13,9%, maior no climatério (14,8% *versus* 12%), maior nas pacientes RI+ (16,6% *versus* 12,2%), maior no climatério RI+ (17,3% *versus* 12,9%) e maior no menacme RI+ (14,2% *versus* 11,1%), revelando uma tendência das pacientes com câncer de mama que nunca tiveram filhos desenvolverem mais resistência insulínica, embora sem significância estatística.

Idade no primeiro parto. A proporção de casos com primeiro parto com 30+ anos foi 7,6%, maior no climatério (11,3% *versus* 0%), maior nas pacientes RI+ (8,7% *versus* 7,0%), maior no climatério RI+ (11,7% *versus* 11,1%), revelando uma tendência das pacientes com câncer de mama que tiveram filhos com 30+ anos desenvolverem mais resistência insulínica, embora sem significância estatística. Nenhuma paciente do menacme com câncer de mama teve parto com 30 anos ou mais.

Duração total da amamentação. A proporção de casos que amamentaram menos de 16 meses foi 42,3%, maior no climatério (45,2% *versus* 36%), menor nas pacientes RI+ (41,3% *versus* 42,9%), maior no climatério RI+ (45,4% *versus* 45,2%) e menor no menacme RI+ (28,5% *versus* 38,9%), revelando uma tendência das pacientes com câncer de mama que amamentaram menos de 16 meses desenvolverem menos resistência insulínica, embora sem significância estatística.

Idade na menopausa. A proporção de casos com menopausa tardia foi 4%, maior nas pacientes RI+ (4,76% *versus* 3,4%), revelando uma tendência das pacientes com câncer de mama que tiveram menopausa tardia desenvolverem mais resistência insulínica, embora sem significância estatística.

Uso prévio ou atual de contraceptivo hormonal. A proporção de casos que relataram uso prévio ou atual de contraceptivo hormonal foi 61,5%, menor no climatério (56,6% *versus* 72%), menor nas pacientes RI+ (58,6% *versus* 63,3%), menor no climatério RI+ (54,5% *versus* 58,1%) e menor no menacme RI+ (71,4% *versus* 72,2%), revelando uma

tendência das pacientes com câncer de mama que usaram contraceptivo hormonal desenvolverem menos resistência insulínica, embora sem significância estatística.

Uso prévio ou atual de terapia de reposição hormonal. A proporção de casos que relataram uso de terapia de reposição hormonal foi 11,3%, menor nas pacientes RI+ (4,5% *versus* 16,1%), revelando uma tendência das pacientes que empregaram terapia de reposição hormonal desenvolverem menos resistência insulínica, embora sem significância estatística.

Idade no diagnóstico de câncer de mama. A média das pacientes com câncer de mama foi de 55 anos ($\pm 10,1$), maior nas pacientes com resistência insulínica (58 *versus* 52). A proporção de casos com idade menor que 60 anos foi 71,2%, menor nas pacientes RI+ (58,0% *versus* 79,0%), revelando uma tendência das pacientes mais jovens desenvolverem menos resistência insulínica, embora sem significância estatística.

4.3- FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER DE MAMA

Os resultados quanto aos fatores prognósticos do câncer de mama estão apresentados nas tabelas 1 a 5 e nos gráficos 1 e 2.

Extensão do tumor no sítio primário. Nos 74 com dados, a proporção de casos T2+ foi 36,4%, menor no climatério (34,0% *versus* 41,6%), maior nas pacientes RI+ (38,7% *versus* 34,9%), maior no climatério RI+ (37,5% *versus* 30,8%) e maior no menacme RI+ (42,8% *versus* 41,2%), revelando uma tendência de pior prognóstico no menacme RI+ , embora sem significância estatística. Não encontramos relato da associação entre RI e a extensão tumoral. Nahas et al., em 2012, publicaram estudo brasileiro que avaliou 158 mulheres menopausadas com câncer de mama quanto à relação da síndrome metabólica (com $>$ HOMA-IR) com as características dos tumores (tipo histológico, tamanho, status axilar, estadiamento, imunohistoquímica, etc.), mas não observaram diferença entre os grupos estudados.

Acometimento linfonodal. Nos 74 com dados, o número de linfonodos com metástase observado foi 0 em 35,1%, até 3 em 17,6%, 4 a 10 em 9,4% e 10+ 10 em 8,1% dos casos. A proporção de casos com metástase linfonodal foi 35,1%, menor no climatério (34,0% *versus* 37,5%), maior nas pacientes RI+ (36,6% *versus* 34,1%), maior no climatério RI+ (39,1% *versus* 29,6%) e menor no menacme RI+ (28,5% *versus* 41,2%), revelando uma tendência de pior prognóstico no climatério RI+, embora sem significância estatística. Em conformidade com estes achados, um relato mostra que a hiperinsulinemia está associada ao acometimento linfonodal ($p=0.030$), na ocasião do diagnóstico.^{HEALY et al.2010}

Estadiamento. Estágio FIGO 0 foi observado em 12,3% e estágio 1 em 35,6% dos casos. Nos 73 com dados, a proporção de casos estagio FIGO 2+ foi observada em 52,0%, menor no climatério (46,9% *versus* 62,5%), menor nas pacientes RI+ (50,0% *versus* 53,5%), maior no climatério RI+ (52,1% *versus* 42,3%) e menor no menacme RI+ (42,8% *versus* 70,6%), revelando uma tendência de pior prognóstico no climatério RI+, embora sem significância estatística. Healy et al. mostraram que pacientes hiperinsulinêmicos com câncer de mama apresentavam tumores com estadiamento patológico mais avançado (II-IV), porém com significância estatística ($p=0,026$).^{HEALY et al.2010}

Invasão angiolinfática. Nos 75 com dados, a proporção de casos com invasão angiolinfática foi observada em 25,3%, semelhante no climatério e menacme (25,4% *versus* 25,0%), semelhante nas pacientes RI+ e RI- (25,8% *versus* 25,0%), maior no climatério RI+ (29,1% *versus* 22,2%) e menor no menacme RI+ (14,2% *versus* 29,4%), revelando uma tendência de pior prognóstico no climatério RI+, embora sem significância estocástica. Não encontramos na literatura estudos que compararam este fator à RI.

Grau histológico. Nos 78 com dados, a proporção de casos com grau histológico 3 foi 37,1%, maior no climatério (39,6% *versus* 32%), maior nas pacientes RI+ (38,7% *versus* 36,2%), maior no climatério RI+ (45,8% *versus* 34,5%) e menor no menacme RI+ (14,2% *versus* 38,9%), revelando uma tendência de pior prognóstico no climatério RI+, embora sem significância estatística.

Estudo japonês de 668 pacientes com câncer de mama concluiu que o índice de massa corporal (IMC) elevado, que está diretamente relacionado à RI, está associado com câncer de mama mais agressivo. O pior grau histológico foi particularmente associado em pacientes na pré-menopausa com tumores receptores-hormonais positivos e IMC elevado, e pacientes na pós-menopausa com receptores hormonais negativos e IMC elevado.

Receptor de estrogênio. Nos 67 com dados, a proporção de casos receptor de estrogênio negativo nas células tumorais foi observada em 23,8%, maior no climatério (24,4% *versus* 22,7%), menor nas pacientes RI+ (23,0% *versus* 24,4%), maior no climatério RI+ (30,0% *versus* 20%) e menor no menacme RI+ (0% *versus* 31,3%), revelando uma tendência de pior prognóstico no climatério, embora sem significância estatística.

Receptor de progesterona. Nos 67 com dados, a proporção de casos receptor de progesterona negativo nas células tumorais foi observada em 32,8%, maior no climatério (35,5% *versus* 27,2%), maior nas pacientes RI+ (34,6% *versus* 31,7%), maior no climatério RI+ (45,0% *versus* 28%) e menor no menacme RI+ (0% *versus* 37,5%), revelando pior prognóstico no climatério RI+.

Ki 67 > 14%. Nos 67 com dados, a proporção de casos Ki67>14% nas células tumorais foi observada em 62,6%, menor no climatério (62,2% *versus* 66,6%), maior nas pacientes RI+ (65,3% *versus* 61,0%), maior no climatério RI+ (75,0% *versus* 52,0%) e menor no menacme RI+ (33,3% *versus* 77,8%), revelando significativo pior prognóstico no climatério RI+ ($p < 0,05$, ID: 0,23, OR: 2,8 IC95% 0,6-12).

Hiperexpressão do HER2. Nos 59 com dados, a proporção de casos HER2 hiperexpresso nas células tumorais foi observada em 18,6%, maior no climatério (21,4% *versus* 11,7%), maior nas pacientes RI+ (29,1% *versus* 11,4%), maior no climatério RI+ (35,0% *versus* 9,1) e menor no menacme RI+ (0% *versus* 15,4%), revelando significativo pior prognóstico no climatério RI+ ($p < 0,05$, ID: 0,26, OR: 5,4 IC95%: 0,8-38,5).

Classificação molecular. Nos 64 com dados, observou-se padrão Luminal A em 29,6%, Luminal B em 50%, HER2 em 7,81% e Triplo negativo em 12,5%.

Padrão luminal A. Nos 64 com dados, a proporção de casos com padrão Luminal A foi observada em 29,6%, semelhante no climatério e menacme (29,5% *versus* 30,0%), menor nas pacientes RI+ (28,0% *versus* 30,8%), menor no climatério RI+ (35,0% *versus* 37,5%) e maior no menacme RI+ (60% *versus* 20%), revelando uma tendência significativa de melhor prognóstico no menacme RI+ ($p < 0,05$).

No climatério, a prevalência de RI nas pacientes com tumores Luminal A foi de 30,7% (OR: 0,4 IC95%: 0,1-2), enquanto no menacme foi de 50% (OR: 6 IC95%: 0,5-73,5; $p < 0,05$).

Não encontramos estudos que associaram a ocorrência de RI aos tumores Luminais A.

Padrão luminal B. Nos 64 com dados, a proporção de casos com padrão luminal B foi observada em 50%, maior no climatério (52,5% *versus* 45,0%), maior nas pacientes RI+ (52,0% *versus* 48,7%), maior no climatério RI+ (55,0% *versus* 50,0%) e menor no menacme RI+ (40,0% *versus* 46,7%), mas nenhuma destas diferenças alcançou significância estatística.

No climatério, a prevalência de RI nas pacientes com tumores Luminal B foi de 47,8% (OR: 1,2 IC95%: 0,3-4,8), enquanto no menacme foi de 22,2% (OR: 0,8 IC95%: 0,1-8).

Capasso et al. 2014, por outro lado, mostraram que a resistência insulínica estava estatisticamente associada aos tumores do tipo luminal B (OR 2,33, IC 95%: 1,2-4,2).

Padrão HER2. Nos 64 com dados, a proporção de casos padrão HER2 foi observada em 7,8%, menor no climatério (6,8% *versus* 10%), maior nas pacientes RI+ (12% *versus* 5,1%), maior no climatério RI+ (15% *versus* 0%) e menor no menacme RI+ (0% *versus* 13,3%), revelando uma significativa tendência de pior prognóstico no climatério RI+ ($p < 0,05$).

No climatério, a prevalência de RI nas pacientes com tumores HER2 foi de 100% ($p < 0,05$, OR: 84,7 IC95%: 0-2129023,9), enquanto no menacme foi de 16,6% (OR: 0,5 IC95%: 0-18,9).

Em concordância, Caspasso et al. 2014, mostraram que a RI estava estatisticamente associada aos tumores do grupo HER2 (OR 2.11, IC 95%: 1,66-6,69).

Triplo negativo. Nos 64 com dados, a proporção de casos triplo-negativos foi observada em 12,5%, menor no climatério (11,3% *versus* 15%), menor nas pacientes RI+ (8% *versus* 15,4%), menor no climatério RI+ (10% *versus* 12,5%) e menor no menacme RI+ (0% *versus* 20%), revelando uma tendência de menor expressão de TN nas pacientes RI+, embora sem significância estatística.

No climatério, a prevalência de RI nas pacientes com tumores TN foi de 40% (OR: 0,8 IC95%: 0,1-6,8), enquanto no menacme foi de 1,6% (OR: 0 IC95%: 0-1026,7).

Não encontramos estudos que associaram a ocorrência de RI aos tumores triplo-negativos.

As tabelas 4 e 5 mostram a prevalência de RI nos diferentes subtipos de câncer de mama no climatério (tabela 4) e no menacme (tabela 5).

Tipo histológico. Nos 80 com dados, a proporção de casos carcinoma ductal não especial foi observada em 80%, semelhante no climatério (80% *versus* 80%), semelhante nas pacientes RI+ (80,6% *versus* 79,6%), semelhante no climatério RI+ (79,1% *versus* 80,6%) e maior no menacme RI+ (85,7% *versus* 77,8%), revelando maior frequência no menacme RI+, embora sem significância estatística. Não encontramos na literatura estudos sobre a influência de RI sobre o tipo histológico do câncer de mama.

Outros achados relevantes sobre o tema, mostram que a expressão do IGFIR ocorre em todos os subtipos de câncer de mama, e está sempre relacionada a pior sobrevida.^{LAW et al.2008}

Hartog et al., em 2011, mostraram que a expressão do IGFIR no câncer de mama apresentava diferentes efeitos prognósticos de acordo com o subtipo molecular estudado, com o prognóstico desfavorável restrito aos tumores triplo-negativos, enquanto nos tumores luminais, a expressão do IGFIR estava associada à maior sobrevida global e maior sobrevida livre de doença.

Shin et al. 2014 também mostraram que a hiperexpressão do IGFIR está frequentemente associada ao câncer de mama do tipo luminal com altas taxas de sobrevida, e, quando hiperexpresso nos subtipos triplo-negativos, está associado a pior prognóstico, sugerindo que a resistência insulínica pode influenciar diferentemente os diversos subtipos prognósticos de câncer de mama.

4.4- LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta várias limitações.

Primeira, número de casos. Quatro fatores limitaram número de casos que puderam ser incluídos neste estudo:

- No período em que se desenvolveu o estudo, menos pacientes puderam ser atendidas no HUCAM devido à greve prolongada dos funcionários, que limitou o acesso das pacientes ao Ambulatório de Mastologia;
- Algumas pacientes, embora diagnosticadas no Ambulatório de Mastologia, não retornaram para tratamento no HUCAM e, por isso, os dados anatomopatológicos do espécime da ressecção e imunohistoquímica não puderam ser obtidos.
- Em algumas pacientes não foi possível colher amostra de sangue para dosagem da glicemia e da insulina antes da intervenção terapêutica do câncer de mama;
- Algumas pacientes não aceitaram participar do estudo.

Segunda, somente a resistência insulínica pôde ser estudada, que, mesmo sendo, talvez, o elemento mais importante, não caracteriza todo o espectro da síndrome metabólica. Isto ocorreu porque, no início do estudo, não foi cogitada a inclusão de todos os elementos desta síndrome, nem estas variáveis estavam incluídas no protocolo do Serviço de Mastologia.

Terceira, método diagnóstico da resistência insulínica. Devido a limitações operacionais e de custo e para não atrasar o início do tratamento do câncer de mama,

não foi possível realizar o teste de tolerância à glicose, restando empregar apenas o índice o HOMA-IR para diagnóstico da resistência insulínica.

4.5- SUMÁRIO E IMPORTÂNCIA DOS ACHADOS DESTE ESTUDO

Apesar da importância do tema e de alguns resultados publicados encorajadores, a inclusão do diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica, como tratamento adjuvante em pacientes de câncer de mama, não tem sido implementado em todos os serviços de mastologia.

Embora não pretenda dirimir todas as dúvidas quanto ao tema, os resultados do presente estudo aduzem evidência empírica para a importância de diagnosticar e tratar a síndrome metabólica em todas as pacientes com câncer de mama. Em nossa opinião, esta intervenção se justifica por três motivos:

- a se confirmar por estudos de maior escopo e com maior número de casos que a síndrome metabólica deve ser considerada um fator prognóstico do câncer de mama, então o diagnóstico e tratamento estão justificados;
- pacientes com câncer de mama, em geral, estão na faixa etária em que a síndrome metabólica tende a manifestar-se como doenças crônicas (obesidade, hipertensão, aterosclerose, diabetes, entre outras) e a ocasião se oferece para assistência integral à saúde das pacientes;
- há intervenções de baixo custo, como o uso de metformina, orientação nutricional, mudança no estilo de vida, abolição do tabagismo, redução da ingestão de etanol, etc., essenciais sobretudo no climatério, que podem interferir positivamente tanto na melhoria da qualidade de vida, como em prevenir o surgimento, a progressão e a metastatização do câncer de mama.

5- CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que:

1. A ocorrência de resistência insulínica é comum (38,7%) nas pacientes com câncer de mama atendidas no HUCAM;
2. A ocorrência de resistência insulínica é maior no climatério que no menacme (43,6% *versus* 28,0%);
3. Os fatores de risco para câncer de mama distribuem-se igualmente nos casos com e sem resistência insulínica, tanto no menacme quanto no climatério.
4. Os cânceres de mama com Ki67 elevado ou HER2 hiperexpresso são mais frequentes nas pacientes com resistência insulínica, mas apenas no climatério.
5. Os cânceres com padrão luminal A são mais frequentes nas pacientes com resistência insulínica, mas apenas no menacme.

Estes resultados, ainda que preliminares e baseados em pequena série de casos, aduzem evidência empírica para a necessidade de avaliação da resistência insulínica em pacientes com câncer de mama, principalmente no climatério.

6- PERSPECTIVAS

Tendo em vista que os resultados deste estudo aduzem evidência empírica para a investigação e o tratamento da resistência insulínica em pacientes com câncer de mama, planeja-se:

1. Ampliar a casuística, incluindo todos os próximos casos de câncer de mama atendidos no Ambulatório do HUCAM;
2. Operacionalizar a investigação e tratamento da síndrome metabólica em todas as pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do HUCAM;
3. Avaliar o impacto da resistência insulínica e síndrome metabólica na sobrevida das pacientes com câncer de mama.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003; 26(12): 3320.
- Barcker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, Hylton NM, Berry DA, Esserman LJ. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 86(1):97-100. Doi:clpt200968[pii]10.1038/clpt.2009.68.
- Beech DJ, Parekh N, Pang Y. Insulin-like growth factor-I receptor antagonism results in increased cytotoxicity of breast cancer cells to doxorubicin and taxol. *Oncology reports* 8.2. 2001; 325-329.
- Belardi V, Gallagher EJ. Insulin and IGFs in Obesity-Related Breast Cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 18.3-4. 2013; 277-289.
- Belfiore A. The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-I receptors in human cancer. *Curr Pharm Des*. 2007; 13(7):671-86.
- Belfiore A, Frasca F. IGF and insulin receptor signaling in breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 13.4. 2008; 381-406.
- Belfiore A, Malaguarnera R. Insulin receptor and cancer. *Endocrine-related cancer* 18.4. 2011; R125-R147.
- Berns EM, Klijn JG, Van SI, Portengen H, Foekens JA. Sporadic amplification of the insulin-like growth factor 1 receptor gene in human breast tumors. *Cancer Res*. 1992; 52: 1036-1039.
- Blanquart C, Achi J, Issad T. Characterization of IRA/IRB hybrid insulin receptors using bioluminescence resonance energy transfer. *Biochemical pharmacology* 76.7. 2008; 873-883.
- Cameron N, Preece MA, Cole TJ. Catch-up growth or regression to the mean? Recovery from stunting revisited. *Am J Hum Biol*. 2005; Jul-Aug;17(4):412-7.
- Can A, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Cokmert S, Demir L, Dirican A, Vedat Bayoglu I, Akyol M, Aslan F, Oktay Tarhan M. The relationship of insulin resistance and metabolic syndrome with known breast cancer prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients. *J Buon*. 2013; Oct-Dec;18(4):845-50.
- Capasso I, Esposito E, Laurentis M, Maurea N, Cavalcanti E, Botti G, Petrillo A, et al. Metabolic syndrome-breast cancer link varies by intrinsic molecular subtypes. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Sep; 26;6(1):105. doi: 10.1186/1758-5996-6-105. eCollection 2014.
- Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Montella M, Crispo A, Maurea N, D'aiuto, *et al*. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. *Journal of Experimental & Clinical Research*. 2013; 32:14.

- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181.
- Casa AJ, Dearth RK, Litzemberger BC, Lee AV, Cui X. The type I insulin-like growth factor receptor pathway: a key player in cancer therapeutic resistance. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* 13. 2007; 3273-3287.
- Christoforidis A, Maniadaki I, Stanhope R. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis during puberty. *Pediatric endocrinology reviews: PER* 3.1. 2005; 5-10.
- Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:276.
- Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, Czene K. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011; Oct;29(30):4014-21. Epub 2011 Sep 12.
- Cullen KJ, Yee D, Sly WS, Perdue J, Hampton B, Lippman ME. Insulin-like growth factor receptor expression and function in human breast cancer. *Cancer Res*. 1990; 50(1):48-53.
- DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979; 28:1095-101.
- Dunn SE, Hardman RA, Kari FW, Barret JC. Insulin-like growth factor I (IGF-I) alters drug sensitivity of HBL100 human breast cancer cells by inhibition of apoptosis induced by diverse anticancer drugs. *Cancer Res*. 1997; 57(13):2687-93.0
- Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. Springer. 2010.
- Eliassen AH1, Tworoger SS, Mantzoros CS, Pollak MN, Hankinson SE. Circulating insulin and c-peptide levels and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; Jan;16(1):161-4.
- Ejlertsen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, Kvistgaard ME, Overgaard M, Toftdahl DB, Mouridsen HT, Danish Breast Cancer Cooperative Group. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009; May;101(10):729-35. Epub 2009 May 12.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19(5):403.
- Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38:698–707.
- Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 14:220-4.
- Feinstein AR, Ransohoff DF. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med*. 1978; Oct 26;299(17):926-30.

- Feinstein AR. *Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research*. 1 ed. W. B. Saunders Company, 1985. 11-21p.
- Feinstein AR. *Principles of medical statistics*. 1. ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. 2002; 701p.
- Feinstein AR. Taxonorics. I. Formulation of criteria. *Arch Intern Med*. 1970; Oct;126(4):679-93.
- Feinstein AR. Taxonorics. II. Formats and coding systems for data processing. *Arch Intern Med*. 1970; Dec;126(6):1053-67.
- Firth, Sue M, Robert C. Baxter. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine reviews* 23.6. 2002; 824-854.
- Foekens JA, *et al*. Prognostic value of receptors for insulin-like growth factor 1, somatostatin, and epidermal growth factor in human breast cancer. *Cancer research* 49.24 Part 1. 1989; 7002-7009.
- Foukakis T, Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. *Sep, 24. 2014*. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-non-metastatic-breast-cancer>>.
- Frasca F, Pandini G, Scalia P, Sciacca L, Mineo R, Costantino A, Vigneri R. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Molecular and cellular biology* 19.5. 1999; 3278-3288.
- Gao J, Chesebrough JW, Carlidge SA, Ricketts SA, Incognito L, Veldman-Jones M, Chang YS. Dual IGF-I/II–Neutralizing Antibody MEDI-573 Potently Inhibits IGF Signaling and Tumor Growth. *Cancer research* 71.3. 2011; 1029-1040.
- Gaudet MM, Patel AV, Teras LR, Sun J, Campbell PT, Stevens VL, Jacobs EJ, Gapstur SM. Obesity-related markers and breast cancer in CPS-II Nutrition Cohort. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2013; Sep 12;4(3):156-66. eCollection 2013.
- Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMAIR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 May;72(2):219-20. Epub 2005 Nov 28.
- Golhersch A, Winer EP, coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann H, Senn J, *et al*. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. 2013; *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-2223.
- Hadsell DL, Greenberg NM, Fligger JM, Baumrucker CR, Rosen JM. "Targeted expression of des (1-3) human insulin-like growth factor I in transgenic mice influences mammary gland development and IGF-binding protein expression. *Endocrinology* 137.1. 1996; 321-330.
- Hankins GR, De Souza A T, Bentley RC, Patel MR, Marks JR, Iglehart JD, Jirtle RL. M6P/IGF2 receptor: a candidate breast tumor suppressor gene. *Oncogene* 12.9. 1996; 2003-2009.

- Hartog H1, Hurlings HM, van der Vegt B, Kreike B, Ajouaou A, van de Vijver MJ, Marike Boezen H, de Bock GH, van der Graaf WT, Wesseling J. Divergent effects of insulin-like growth factor-1 receptor expression on prognosis of estrogen receptor positive versus triple negative invasive ductal breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; Oct;129(3):725-36. doi: 10.1007/s10549-010-1256-6. Epub 2010 Nov 24.
- Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010; 22(4):281-8
- Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res.* 1988; 48(2):246.
- INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil. Disponível em: <
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014>
- Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993; 15(1):36.
- Kitabchi AE. Proinsulin and C-peptide: a review. *Metabolism.* 1977; May, 26(5):547-87.
- Law JH1, Habibi G, Hu K, Masoudi H, Wang MY, Stratford AL, Park E, Gee JM, Finlay P, Jones HE, Nicholson RI, Carboni J, Gottardis M, Pollak M, Dunn SE. Phosphorylated insulin-like growth factor-i/insulin receptor is present in all breast cancer subtypes and is related to poor survival. *Cancer Res.* 2008; Dec 15;68(24):10238-46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2755.
- Li P, Veldwijk M, Zhang Q, Li ZB, Xu WC, Fu S. Co-inhibition of epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor receptor 1 enhances radiosensitivity in human breast cancer cells. *BMC cancer* 13.1. 2013; 297.
- Ma J, Li H, Pollak M, et al. Prediagnostic plasma C-peptide levels and prostate cancer incidence and survival. *Fifth AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research*, Nov 12-15, 2006 (suppl abstr A204).
- Macinnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13:2117-2125.
- Manni A, Badger B, Wei L, Zaenglein A, Grove R, Khin S, Ling N. Hormonal regulation of insulin-like growth factor II and insulin-like growth factor binding protein expression by breast cancer cells in vivo: evidence for stromal epithelial interactions. *Cancer research* 54.11. 1994; 2934-2942.
- Maor S, Mayer D, Yarden RI, Lee AV, Sarfstein R, Werner H, Papa MZ. Estrogen receptor regulates insulin-like growth factor-I receptor gene expression in breast tumor cells: involvement of transcription factor Sp1. *Journal of endocrinology* 191.3. 2006; 605-612.
- Milazzo G, Giorgino F, Damante G, Sung C, Stampfer MR, Vigneri R, Belfiore A. Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines. *Cancer Research* 52.14. 1992; 3924-3930.

- Milazzo G, Yip CC, Maddux BA, Vigneri R, Goldfine ID. High-affinity insulin binding to an atypical insulin-like growth factor-I receptor in human breast cancer cells. *Journal of Clinical Investigation* 89.3. 1992; 899.
- Morgan DO, Edman JC, Standring DN, Fried VA, Smith MC, Roth RA, Rutter WJ. Insulin-like growth factor II receptor as a multifunctional binding protein. *Nature* 329.6137. 1986; 301-307.
- Morrione A, Valentinis B, Xu SQ, Yumet G, Lovi A, Efstratiadis A. Insulin-like growth factor-II stimulates cell proliferation through the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94(8):3777-82. Doi:10.1210/en.2002-0136.
- Morris PG, Hudis CA, Giri D, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4:1021-9.
- Nahas EAP, Almeida BR, Buttros DAB, Véspoli HL, Uemura G, Nahas-Neto J. Síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet* vol.34 no.12 Rio de Janeiro Dec. 2012.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2015. Disponível em: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
- Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009; 19(4):195.
- Nicholson RJ, Staka C, Boyns F, Hutcheson IR, Gee JMW. Growth factor-driven mechanisms associated with resistance to estrogen deprivation in breast cancer: new opportunities for therapy. *Endocrine-Related Cancer* 11.4. 2004; 623-641.
- Pacher M, Seewald MJ, Mikula M, Oehler S, Mogg M, Vinatzer U, Schreiber M. Impact of constitutive IGF1/IGF2 stimulation on the transcriptional program of human breast cancer cells. *Carcinogenesis* 28.1. 2006; 49-59.
- Pandini G, Genua M, Frasca F, Squatrito S, Vigneri R, Belfiore A. 17 β -Estradiol up-regulates the insulin-like growth factor receptor through a nongenotropic pathway in prostate cancer cells. *Cancer research* 67.18. 2007; 8932-8941.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797):747-52.
- Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, Rong ZT, Thelmo WL, Fleisher J, Greene GL. Immunocytochemical estrogen and progesterone receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer*. 1990; 66(8):1663.
- Pollak M. Insulin and Insulin-like growth factor, signaling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(12):915-928.doi:nrc2536(pii)10.1038/nrc2536.
- Pollak M, Michael N, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer* 4.7. 2004; 505-518.
- Potrani M, Coory M, Martin JH. Effects of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123:627-35.

- Rasmussen AA, Cullen KJ. Paracrine/autocrine regulation of breast cancer by the insulin-like growth factors. *Breast cancer research and treatment* 47.3. 1998; 219-233.
- Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
- Ritte R, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, et al. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer*. 2013; 132(11):2619.
- Rizos CV, Elisaf MS. Metformin and cancer. *European Journal of Pharmacology* 705. 2013; 96-108.
- Robertson JF, Ferrero JM, Bourgeois H, Kennecke H, De Boer RH, Jacot W, Kaufman PA. Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: a randomised, controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013; Mar;14(3):228-35. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70026-3. Epub 2013 Feb 13.
- Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994; 139(8):819.
- Rostoker R, Bitton-Worms K, Caspi A, Shen-Orr Z, Leroith D. Investigating New Therapeutic Strategies Targeting Hyperinsulinemia's Mitogenic Effects in a Female Mouse Breast Cancer Model. *Endocrinology* 154.5. 2013; 1701-1710.
- Ruan W, Newman CB, Kleinberg DL. Intact and amino-terminally shortened forms of insulin-like growth factor I induce mammary gland differentiation and development. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89.22. 1992; 10872-10876.
- Russo IH, Russo J. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environ Health Perspect*. 1996;104(9):938.
- Sachdev D. Regulation of breast cancer metastasis by IGF signaling. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2008; 13(4):431-441.doi:10.1007/s10911-008-9105-5.
- Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007; 51(7), 1143-1152.
- Santa-Maria C, Yan J, Xie X, Euhus DM. Aggressive estrogen-receptor-positive breast cancer arising in patients with elevated body mass index. *Int J Clin Oncol*. 2015; 20:317-323.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(1):10.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64(1):9.
- Sisci D, Surmacz E. Crosstalk between IGF signaling and steroid hormone receptors in breast cancer. *Current pharmaceutical design* 13.7. 2007; 705-717.
- Soos MA, Whittaker J, Lammers R, Ullrich A, Siddle K. Receptors for insulin and insulin-like growth factor-I can form hybrid dimers. Characterisation of hybrid receptors in transfected cells. *Biochem. J* 270. 1990; 383-390.

- Shin SJ, Gong G, Lee HJ, Kang J, Bae YK, Lee A, Cho EY, Lee JS, Suh KS, Lee DW, Jung WH. Positive expression of insulin-like growth factor-1 receptor is associated with a positive hormone receptor status and a favorable prognosis in breast cancer. *J Breast Cancer*. 2014; Jun;17(2):113-20. doi: 10.4048/jbc.2014.17.2.113. Epub 2014 Jun 27.
- Stewart CE, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiological reviews* 76.4. 1996; 1005-1026.
- Turner R, Holman RR, Matthews D, Hockaday TR, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: Estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentration in man. *Metabolism*. 1979; 28:1086-96.
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY, Herrera R, Petruzzelli LM, Dull TJ, Ramachandran J. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. 1985; 756-761.
- Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Moreno-Eutimio MA, Acosta-Altamirano G, Tovar-Rodríguez JM. Metabolic syndrome in breast cancer. *Gland Surgery*. 2013; 2(2): 80-90.
- Vona-Davis L, Rose DP. The Obesity-Inflammation-Eicosanoid axis in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013; 18:291-307.
- Yamada T *et al*. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94.19. 1997; 10351-10355.
- Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, Gaudet M, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011; Feb 2;103(3):250-63. doi: 10.1093/jnci/djq526. Epub 2010 Dec 29.
- Yang Y, Yee D. Targeting insulin and insulin-like growth factor signaling in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2012; Dec;17(3-4):251-61. doi: 10.1007/s10911-012-9268-y. Epub 2012 Oct 10. Review.
- Yee D, Lee AV. Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 5.1. 2000; 107-115.
- Yee D. Insulin-like Growth Factor Receptor Inhibitors: Baby or the Bathwater? *J Natl Cancer Inst*. 2012; Jul 3; 104(13): 975–981.

8- ICONOGRAFIA

TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos Dados demográficos, Fatores de risco e Fatores prognósticos, segundo a existência de RI em 80 pacientes com câncer de mama atendidas no SUS - Serviço de Mastologia HUCAM, Vitória - ES, 2011 – 2013.

	Todos F/N (%)^a	RI + F/N (%)	RI - F/N (%)	p^b
	80/80 (100%)	31/80 (38,7%)	49/80 (61,3%)	
Características demográficas				
Idade - média ± s	55 ± 10,1	58 ± 8,9	52 ± 12,2	
Idade - M (q1 -q3)	53 (47 a 60)	57 (52,5 a 65)	51 (45 a 56)	
amplitude: menor - maior	40 (34 a 74)	33 (39 a 72)	40 (34 a 74)	
< 60 anos	57/80 (71,2%)	18/31 (58,0%)	39/49 (79,6%) *	
Ocupação - do lar	22/44 (50%)	7/13 (53,8%)	15/31 (48,4%)	
Ocupação - trabalho manual	10/44 (22,7%)	3/13 (23,0%)	7/31 (22,6%)	
Ocupação - outras	12/44 (27,2%)	3/13 (23,0%)	9/31 (29%)	
Residência - microrregião de Vitória	44/76 (57,8%)	18/28 (64,2%)	26/48 (54,2%)	
Residência - outra do EES	32/76 (42,1%)	10/28 (35,7%)	22/48 (45,8%)	
Fatores de risco				
Paridade				
média ± s	2,8 ± 2,1	2,6 ± 2,1	3,2 ± 2,1	
Nuliparidade	11/79 (13,9%)	5/30 (16,6%)	6/49 (12,2%)	
Amamentação <16 meses	33/78 (42,3%)	12/29 (41,3%)	21/49 (42,9%)	
Menarca precoce	27/78 (34,6%)	13/30 (43,3%)	14/48 (29,2%)	
Menopausa tardia	2/50 (4%)	1/21 (4,76%)	1/29 (3,4%)	
Uso atual ou prévio de ACOH	48/78 (61,5%)	17/29 (58,6%)	31/49 (63,3%)	
Uso atual ou prévio de TH	6/53 (11,3%)	1/22 (4,54%)	5/31 (16,1%)	
Idade 1 parto >ou=30 anos	5/66 (7,58%)	2/23 (8,69%)	3/43 (7%)	
Fatores de mau prognóstico				
T2 ou >	27/74 (36,4%)	12/31 (38,7%)	15/43 (34,9%)	
Estadio 2 ou maior	38/73 (52,0%)	15/30 (50%)	23/43 (53,5%)	
Grau Histológico 3	29/78 (37,1%)	12/31 (38,7%)	17/47 (36,2%)	
Metástase linfonodal +	26/74 (35,1%)	11/30 (36,6%)	15/44 (34,1%)	
Invasão angio-linfática +	19/75 (25,3%)	8/31 (25,8%)	11/44 (25%)	
Ki67 > 14%	42/67 (62,6%)	17/26 (65,3%)	25/41 (61%)	
RE negativo	16/67 (23,8%)	6/26 (23,0%)	10/41 (24,4%)	
RP negativo	22/67 (32,8%)	9/26 (34,6%)	13/41 (31,7%)	
Hiperexpressão HER2	11/59 (18,6%)	7/24 (29,1%)	4/35 (11,4%) *	
Classificação molecular				
Luminal A	19/64 (29,6%)	7/25 (28%)	12/39 (30,8%)	
Luminal B	32/64 (50%)	13/25 (52%)	19/39 (48,7%)	
Grupo HER2	5/64 (7,81%)	3/25 (12%)	2/39 (5,1%)	
Tripló negativo	8/64 (12,5%)	2/25 (8%)	6/39 (15,4%)	
Tipo Histológico				
Carcinoma ductal não especial	64/80 (80%)	25/31 (80,6%)	39/49 (79,6%)	

a: frequência absoluta de casos n categoria (F), número de casos com dados (N) e frequência relativa porcentual (%). b: p<0,05 no teste do qui quadrado ou t de Student. T: extensão do tumor no sítio primário segundo TNM – AJCC. RE: receptor de estrogênio. RI: resistência insulínica. RP: receptor de progesterona.

Tabela 2. Distribuição dos Fatores de risco e Fatores prognósticos, segundo a existência de RI em 55 pacientes menopausadas com câncer de mama atendidas no SUS - Serviço de Mastologia HUCAM, Vitória - ES, 2011 – 2013.

	Todos F/N (%)^a	RI + F/N (%)	RI - F/N (%)	p^b
	55/55 (100%)	24/55 (43,6%)	31/55 (56,4%)	
Características demográficas				
Idade - média ± s	59 ± 8,8	61 ± 7,6	57 ± 9,5	
Idade - M (q1 -q3)	57 (53 a 66)	60 (54 a 66)	55 (51 a 63)	
amplitude: menor - maior	0 (a)	23 (49 a 72)	36 (38 a 74)	
< 60 anos	32/55 (58,1%)	11/24 (45,8%)	21/31 (67,7%) *	
Ocupação - do lar	15/28 (53,5%)	6/12 (50%)	9/16 (56,3%)	
Ocupação - trabalho manual	5/28 (17,8%)	3/12 (25%)	2/16 (12,5%)	
Ocupação - outras	8/28 (28,5%)	3/12 (25%)	5/16 (31,3%)	
Residência - microrregião de Vitória	28/51 (54,9%)	12/21 (57,1%)	16/30 (53,3%)	
Residência - outra do EES	23/51 (45,1%)	9/21 (42,8%)	14/30 (46,7%)	
Fatores de risco				
Paridade				
média ± s	3 ± 1,9	2,9 ± 2,2	3 ± 2,2	
Nuliparidade	8/54 (14,8%)	4/23 (17,3%)	4/31 (12,9%)	
Amamentação <16 meses	24/53 (45,2%)	10/22 (45,4%)	14/31 (45,2%)	
Menarca precoce	18/53 (33,9%)	10/23 (43,4%)	8/30 (26,7%)	
Menopausa tardia	2/50 (4%)	1/21 (4,76%)	1/29 (3,4%)	
Uso atual ou prévio de ACOH	30/53 (56,6%)	12/22 (54,5%)	18/31 (58,1%)	
Uso atual ou prévio de TH	6/53 (11,3%)	1/22 (4,54%)	5/31 (16,1%)	
Idade 1 parto >ou=30 anos	5/44 (11,3%)	2/17 (11,7%)	3/27 (11,1%)	
Fatores de mau prognóstico				
T2 ou >	17/50 (34%)	9/24 (37,5%)	8/26 (30,8%)	
Estadio 2 ou maior	23/49 (46,9%)	12/23 (52,1%)	11/26 (42,3%)	
Grau Histológico 3	21/53 (39,6%)	11/24 (45,8%)	10/29 (34,5%)	
Metástase linfonodal +	17/50 (34%)	9/23 (39,1%)	8/27 (29,6%)	
Invasão angio-linfática +	13/51 (25,4%)	7/24 (29,1%)	6/27 (22,2%)	
Ki67 > 14%	28/45 (62,2%)	15/20 (75%)	13/25 (52%) *	
RE negativo	11/45 (24,4%)	6/20 (30%)	5/25 (20%)	
RP negativo	16/45 (35,5%)	9/20 (45%)	7/25 (28%)	
Hiperexpressão HER2	9/42 (21,4%)	7/20 (35%)	2/22 (9,1%) *	
Classificação molecular				
Luminal A	13/44 (29,5%)	7/20 (35%)	9/24 (37,5%)	
Luminal B	23/44 (52,2%)	11/20 (55%)	12/24 (50%)	
Grupo HER2	3/44 (6,82%)	3/20 (15%)	0/24 (0%) *	
Triplo negativo	5/44 (11,3%)	2/20 (10%)	3/24 (12,5%)	
Tipo Histológico				
Carcinoma ductal não especial	44/55 (80%)	19/24 (79,1%)	25/31 (80,6%)	
Outros subtipos histológicos	11/55 (20%)	5/24 (20,8%)	6/31 (19,4%)	

a: frequência absoluta de casos n categoria (F), número de casos com dados (N) e frequência relativa porcentual (%). b: p<0,05 no teste do qui quadrado ou t de Student. T: extensão do tumor no sítio primário segundo TNM – AJCC. RE: receptor de estrogênio. RI: resistência insulínica. RP: receptor de progesterona.

Tabela 3. Distribuição dos Fatores de risco e Fatores prognósticos, segundo a existência de RI em 25 pacientes no menacme com câncer de mama atendidas no SUS - Serviço de Mastologia HUCAM, Vitória - ES, 2011 - 2013.

	Todos F/N (%)^a	RI + F/N (%)	RI - F/N (%)	p^b
	25/25 (100%)	7/25 (28%)	18/25 (72%)	
Características demográficas				
Idade - média ± s	45 ± 4,7	48 ± 4,1	44 ± 4,2	
Idade - M (q1 -q3)	46 (43 a 48)	49 (47 a 51)	44 (42 a 47)	
amplitude: menor - maior	18 (34 a 52)	10 (39 a 49)	13 (34 a 47)	
Ocupação - do lar	7/16 (43,7%)	1/1 (100%)	6/15 (40%)	
Ocupação - trabalho manual	4/16 (25%)	0/1 (0%)	4/15 (26,7%)	
Ocupação - outras	5/16 (31,2%)	0/1 (0%)	5/15 (33,3%)	
Residência - microrregião de Vitória	6/7 (85,7%)	6/7 (85,7%)	10/18 (55,6%)	
Residência - outra do EES	1/7 (14,2%)	1/7 (14,2%)	8/18 (44,4%)	
Fatores de risco				
Paridade				
média ± s	2 ± 1,6	1 ± 0,8	3 ± 1,7	
Nuliparidade	3/25 (12%)	1/7 (14,2%)	2/18 (11,1%)	
Amamentação <16 meses	9/25 (36%)	2/7 (28,5%)	7/18 (38,9%)	
Menarca precoce	9/25 (36%)	3/7 (42,8%)	6/18 (33,3%)	
Uso atual ou prévio de ACOH	18/25 (72%)	5/7 (71,4%)	13/18 (72,2%)	
Idade 1 parto >ou=30 anos	0/22 (0%)	0/6 (0%)	0/16 (0%)	
Fatores de mau prognóstico				
T2 ou >	10/24 (41,6%)	3/7 (42,8%)	7/17 (41,2%)	
Estadio 2 ou maior	15/24 (62,5%)	3/7 (42,8%)	12/17 (70,6%)	
Grau Histológico 3	8/25 (32%)	1/7 (14,2%)	7/18 (38,9%)	
Metástase linfonodal +	9/24 (37,5%)	2/7 (28,5%)	7/17 (41,2%)	
Invasão angio-linfática +	6/24 (25%)	1/7 (14,2%)	5/17 (29,4%)	
Ki67 > 14%	16/24 (66,6%)	2/6 (33,3%)	14/18 (77,8%) *	
RE negativo	5/22 (22,7%)	0/6 (0%)	5/16 (31,3%)	
RP negativo	6/22 (27,2%)	0/6 (0%)	6/16 (37,5%) *	
Hiperexpressão HER2	2/17 (11,7%)	0/4 (0%)	2/13 (15,4%)	
Classificação molecular				
Luminal A	6/20 (30%)	3/5 (60%)	3/15 (20%) *	
Luminal B	9/20 (45%)	2/5 (40%)	7/15 (46,7%)	
Grupo HER2	2/20 (10%)	0/5 (0%)	2/15 (13,3%)	
Triplo negativo	3/20 (15%)	0/5 (0%)	3/15 (20%)	
Tipo Histológico				
Carcinoma ductal não especial	20/25 (80%)	6/7 (85,7%)	14/18 (77,8%)	
Outros subtipos histológicos	5/25 (20%)	1/7 (14,2%)	4/18 (22,2%)	

a: frequência absoluta de casos n categoria (F), número de casos com dados (N) e frequência relativa porcentual (%). b: p<0,05 no teste do qui quadrado ou t de Student. T: extensão do tumor no sítio primário segundo TNM – AJCC. RE: receptor de estrogênio. RI: resistência insulínica. RP: receptor de progesterona.

Tabela 4. Prevalência de RI de acordo com diferentes subtipos de câncer de mama em mulheres no climatério.

	Prevalência RI	OR	p
Luminal A	30,70%	0,4 (0,1-2)	
Lumina B	47,80%	1,2 (0,3-4,8)	
HER2	100%	84,7 (0--2129023) *	
TN	40%	0,8 (0,1-6,8)	

RI: resistência insulínica, OR: odds ratio, * $p < 0,05$ no teste do qui quadrado ou t de Student, TN: Triplo-negativo.

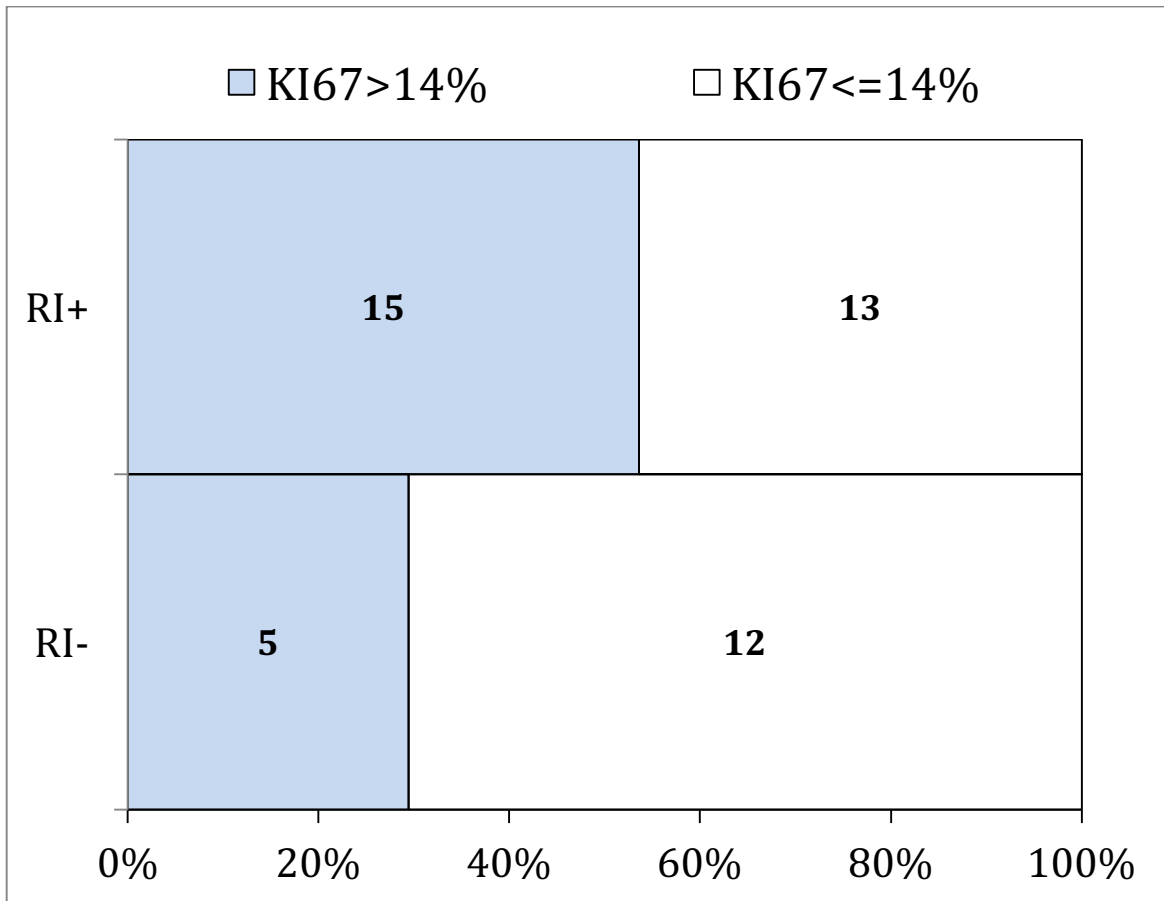
Tabela 5. Prevalência de RI de acordo com diferentes subtipos de câncer de mama em mulheres no menacme.

	Prevalência RI	OR	p
Luminal A	50%%	6 (0,5-73,5)	*
Lumina B	22,20%	0,8 (0,1-8)	
HER2	0%	0,5 (0-18,9)	
TN	0%	0 (0-1026)	

RI: resistência insulínica, OR: odds ratio, * $p < 0,05$ no teste do qui quadrado ou t de Student, TN: Triplo-negativo.

GRAFICOS

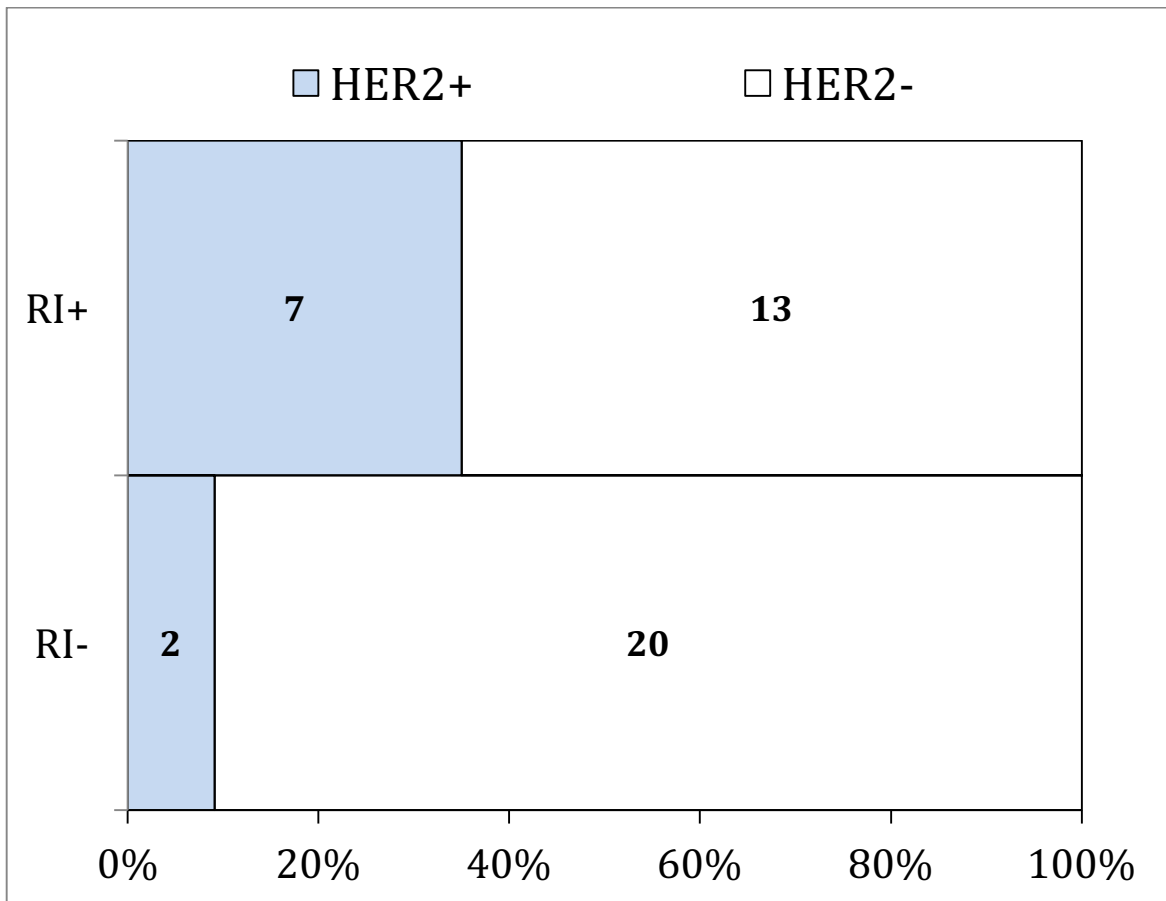
Gráfico 01. Comparação do KI67 em 45 pacientes menopausadas com câncer de mama com e sem resistência insulínica.



Nef= 20 (0,25)
 p1= 0,75 p2= 0,52
 qq= 2,5 p< 0,05
 ID= 0,23 RS= 1,44
 NNE= 4,3

OR= 2,8 (0,6-12)

Gráfico 02. Comparação da expressão de HER2 em 42 pacientes menopausadas com câncer de mama com e sem resistência insulínica.



Nef= 20 (0,23)
 p1= 0,35 p2= 0,09
 qq= 4,2 p<0,05
 ID= 0,26 RS= 3,85
 NNE= 3,9

OR= 5,4 (0,8-38,5)

FIGURAS

Figura 1. Estrutura, distribuição tecidual e afinidade dos receptores IR-A, IR-B e IGF-IR. L1: domínio largo 1; CR: domínio rico em cisteína; L2: domínio largo 2; Fn: domínio tipo-fibronectina III; TM: domínio transmembrana; JM: domínio justamembrana; TK: domínio tirosina-quinase; CT: domínio C-terminal; ID: domínio de inserção. A afinidade de ligação de cada receptor está expressa em valores IC_{50} (nM)
Fonte: BELFIORE et al., 2011.

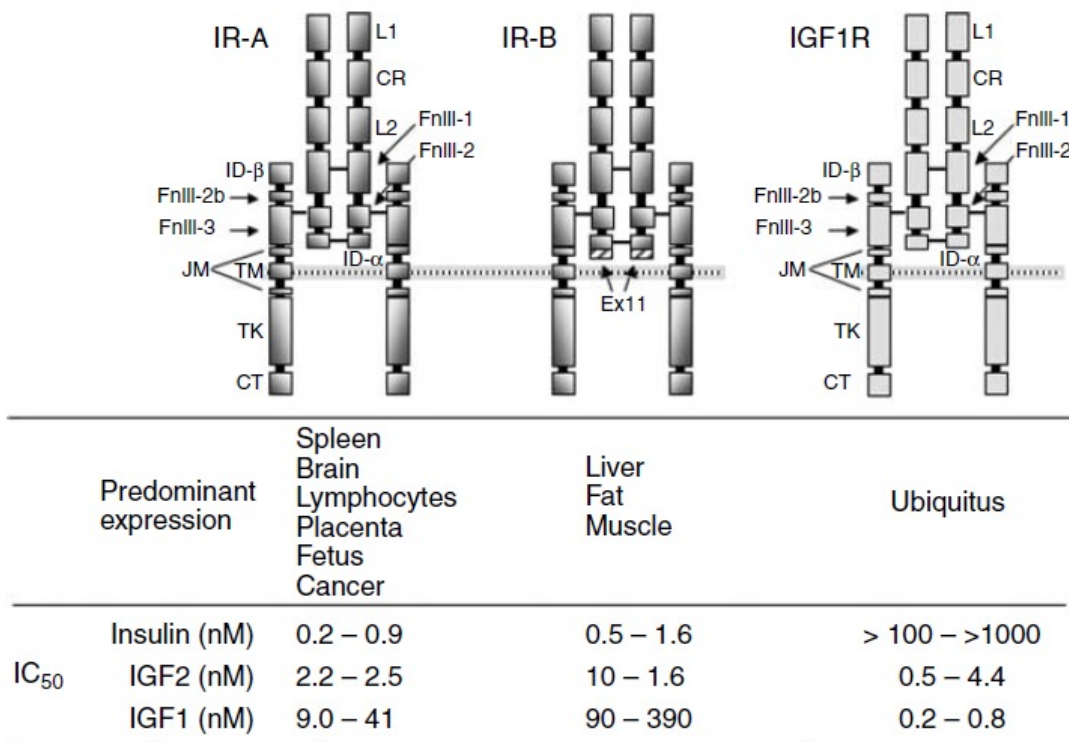
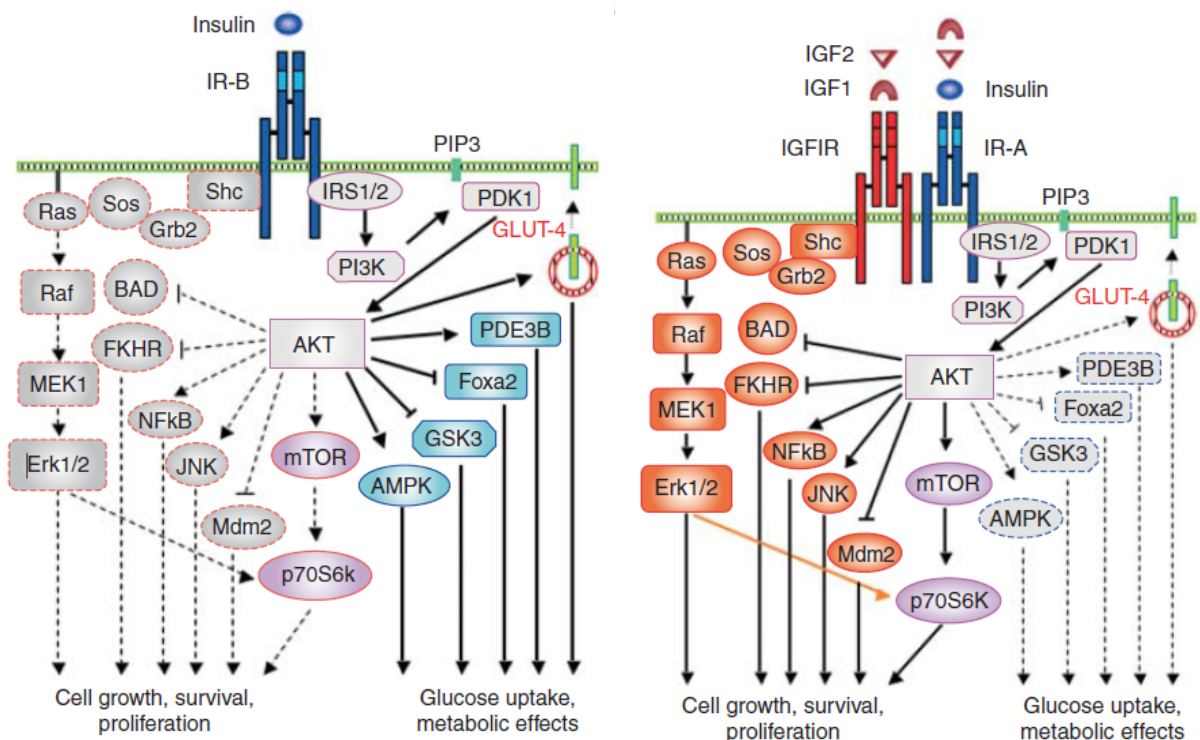


Figura 2. Sinais intracelulares preferencialmente ativados com a ligação da insulina e IGF ao IR-A ou IGF-IR. (A) A ligação da insulina ao IR-B induz preferencialmente a ativação de vias metabólicas. Esta cascata começa com a fosforilação do IRS1/2 e a ativação do PI3K. PI3K, por sua vez, fosforila o AKT através do PDK1. AKT propaga sinais metabólicos através de substratos envolvidos no metabolismo da glicose e lipídeos como o GLUT4, PDE3B, Foxa2, GSK e AMPK. Linhas cheias indicam vias de sinalização preferencialmente ativadas, enquanto linhas pontilhadas indicam vias menos ativadas. (B) a ativação do IR-A e IGF-IR pela insulina e IGFs leva à sinalização predominante de vias de crescimento e proliferação pela fosforilação do IRS1/2 e proteínas Shc. A ativação do Shc leva ao recrutamento do complexo Grb2/Sos com ativação subsequente do Ras/Raf/MEK1 e Erk1/2. Esta última quinase transloca-se para o núcleo e induz a transcrição de inúmeros genes envolvidos na proliferação celular e sobrevivência. A fosforilação do IRS1/2 induz ativação da via PI3K/PDK1/AKT. Além de seu papel em efeitos metabólicos, AKT leva à ativação de efetores envolvidos no controle da apoptose e sobrevivência celular (BAD, Mdm2, FKHR, NFkB e JNK) além de síntese proteica e crescimento celular (mTor)

Fonte: BELFIORE et al., 2011.



9- ANEXOS

Nesta seção estão apresentados: (1)os documentos do estudo; (2)uma nota biográfica da Mestranda; (3)TNM e grupos prognósticos de câncer de mama.

Anexo 1. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM/UFES

Anexo 2. Autorização da Direção Clínica do HUCAM/UFES

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 4. Nota biográfica de Carolina Loyola Prest Ferrugini

Anexo 5. TNM mama

Anexo 6. Grupos prognósticos TNM câncer de mama AJCC 2010

Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUCAM/UFES

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Centro de Ciências da Saúde/UFES

PROJETO DE PESQUISA

Título: Correlação entre insulínemia e expressão de receptores hormonais e oncogene HER2 no câncer de mama

Área Temática:

Pesquisador: Carolina Loyola Prest

Versão: 2

Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO (UFES)

CAAE: 01061412.3.0000.5060

VITÓRIA, 28 de Junho de 2012

Assinado por:
Adauto Emmerich Oliveira

Considerações Finais a critério do CEP:
O colegiado aprovou o parecer do relator.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 45942

Data da 27/06/2012

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional onde será correlacionado o nível de insulínemia das pacientes com câncer de mama com a expressão de receptores hormonais e oncogene HER2 tumorais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:
Correlacionar os níveis de insulínemia.(1) a expressão dos receptores de estrogênio e progesterona do tumor.(2)
Objetivo Secundário:
Avaliar os índices de insulínemia e resistência à insulina em pacientes com diagnóstico de câncer de mama.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Existem riscos de causar equimose ou hematoma na hora da punção da veia, entretanto este risco é mínimo quando realizada por enfermagem treinada.

Com relação aos benefícios, espera-se estar proporcionando um benefício às pacientes que forem detectadas com hipertiroidismo, pois terão a oportunidade de serem tratadas adequadamente e terem redução de risco para desenvolver câncer, doenças metabólicas e doença cardiovascular

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, impactante, metodologicamente bem estruturado e respaldado com referenciais atuais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os anexos apresentados estão em concordância com as determinações que norteiam a ética em pesquisa.

Recomendações:

Recomendo a aprovação do projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador apresentou resposta frente a todas as pendências anteriormente citadas: detalhamento do risco, determinação dos critérios de inclusão/exclusão, bem como informação quanto ao patrocínio do estudo

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

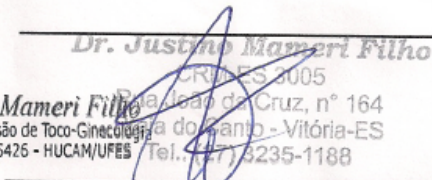
Não

Anexo 2. Autorização da Direção Clínica do HUCAM/UFES



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Correlação entre insulínemia e expressão de receptores hormonais e oncogene HER2 no câncer de mama		2. CAAE:	
3. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
4. Nome: Carolina Loyola Prest			
5. CPF: 099.904.277-71		6. Endereço (Rua, n.º): ORLANDO CALIMAN JARDIM CAMBURI 661/502 VITORIA ESPIRITO SANTO 29090220	
7. Nacionalidade: BRASILEIRA		8. Telefone: 2799802603	9. Outro Telefone: 10. Email: carolinaloyolaprest@yahoo.com.br
11. Cargo:			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>22 / 02 / 2012</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Centro de Ciências da Saúde/UFES		13. CNPJ:	14. Unidade/Órgão:
15. Telefone: 273335-7211		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>Justino Mameri Filho</u>		CPF: _____	
Cargo/Função: <u>chefe divisão toco-ginecologia</u>		 Dr. Justino Mameri Filho CRM ES 3005 Rua João da Cruz, nº 164 Vila do Planalto - Vitória-ES Matr.: 1175426 - HUCAM/UFES Tel.: (71) 3235-1188	
Data: <u>22 / 02 / 12</u>		Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

4

4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- 1- Projeto: **CORRELAÇÃO ENTRE INSULINEMIA E EXPRESSÃO DE RECEPTORES HORMONAIS E ONCOGENE HER2 NO CÂNCER DE MAMA.**

Pesquisadora: **Carolina Loyola Prest**
Coordenação/Orientação: **Dra Cláudia Therezinha Salvio Mameri**

- 2- Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, cujo objetivo é detectar ocorrência de hiperinsulinemia e correlacionar os níveis sanguíneos da insulina com a expressão dos receptores hormonais e oncogene HER2 do câncer de mama.
 - 3- Para a população geral, num primeiro tempo, será realizada punção venosa e coleta de sangue para dosagem de glicose e insulina, na ocasião do diagnóstico do câncer de mama antes do tratamento da doença. Os níveis de insulina no sangue serão correlacionados com o perfil imunohistoquímico tumoral.
 - 4- Existem riscos de causar equimose ou hematoma na hora da punção da veia, entretanto este risco é mínimo quando realizada por enfermagem treinada.
 - 5- Espera-se estar proporcionando um benefício às pacientes que forem detectadas com hiperinsulinemia, pois terão a oportunidade de serem tratadas adequadamente e terem redução de risco para desenvolver câncer, doenças metabólicas e doença cardiovascular.
 - 6- Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de eventuais dúvidas.
- O principal investigador é a Dra Carolina Loyola Prest, que poderá ser encontrada no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, no serviço de Mastologia, pelo email: carolinaloyprest@yahoo.com.br ou pelo telefone: 3335-7180.
- Se você tiver qualquer consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFES (Universidade Federal do Espírito Santo), telefone: 3335-7211, email: www.ccs.ufes.br/cep ou cep@ccs.ufes.br / CEP.ufes@hotmail.com.- 7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição;
- 8 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- 9 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 10 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- 11 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos

propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

12 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acreditado ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Correlação entre insulinemia e receptores hormonais e oncogene HER2 no câncer de mama".

Eu discuti com a Dra. Carolina Loyola Prest sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal _____ Data / /

Assinatura da testemunha _____ Data / /
para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo _____ Data / /

Anexo 4. Nota biográfica de Carolina Loyola Prest Ferrugini

Data	Evento
1983	Nascimento
jul 2001 a jul 2007	Curso de medicina, UFES, Vitória, ES.
23 de jul de 2007	Graduação em Medicina, UFES, ES.
fev 2008 a jan 2011	Residencia Médica em Ginecologia e Obstetria, HUCAM, CCS, UFES.
fev 2011 a jan 2013	Residencia Médica em Mastologia, HUCAM, CCS, UFES.
fev 2012	Aprovação no Concurso Público para técnico-administrativo da educação, Médico Ginecologista e Obstetra, HUCAM, UFES.
nov 2014	Aprovação no Concurso Público para Médico Mastologista, EBSEH, HUCAM, UFES.
set 2015	Defesa de dissertação de mestrado profissional em medicina.

Anexo 5. TNM mama

Tumor primário T:

TX: tumor primário não pode ser acessado

T0: sem evidência de tumor primário

Tis: Carcinoma in situ

- Tis(DCIS): Carcinoma ductal in situ
- Tis(LCIS): Carcinoma lobular in situ
- Tis(Paget's): Doença de Paget do mamilo não associada a carcinoma invasor ou carcinoma in situ no parênquima mamário subjacente.

T1: tumor ≤ 20 mm.

- T1mi: ≤ 1 mm.
- T1a: >1 mm ≤ 5 mm.
- T1b: >5 mm ≤ 10 mm.
- T1c: >10 mm ≤ 20 mm

T2: > 20 mm ≤ 50 mm.

T3: > 50 mm.

T4: tumor de qualquer tamanho com extensão para a parede torácica ou para a pele (nódulo ou ulceração).

- T4a: extensão para a parede torácica (exclui músculo peitoral).
- T4b: ulceração da pele e/ou nódulos satélites e/ou edema de pele que não fecha critérios para carcinoma inflamatório.
- T4c: T4a e T4b.
- T4d: carcinoma inflamatório.

Linfonodos Regionais N:

- pNX: Não pode ser acessado (previamente removido ou não removido para estudo patológico).
- pN0: Sem metástase identificada à histologia.
 - pN0(i-): Sem metástase linfonodal histológica, IHQ negativa
 - pN0(i+) Células malignas não maiores que 0,2mm (detectadas ao HE ou IHQ).
 - pN0(mol-): Sem metástase linfonodal histológica, achados moleculares negativos (RT-PCR).
 - pN0(mol+): Sem metástase linfonodal histológica ou à IHQ, achados moleculares positivos (RT-PCR).
- pN1: micrometástase, ou metástase para 1-3 linfonodos axilares ou metástase para cadeia mamária interna detectada pelo linfonodo sentinela e não clinicamente.
 - pN1mi: micrometástase ($>0,2$ mm ou mais de 200 células, mas não maior que 2,0mm)
 - pN1a: 1-3 linfonodos axilares positivos, níveis I e II (pelo menos 1 $> 2,0$ mm).
 - pN1b: linfonodo mamário interno positivo para micro ou macrometástase confirmados à histologia (linfonodo sentinela) e não ao exame clínico ou de imagem.

- pN1c: linf. mamário interno positivo à histologia + metástase para 1-3 linf. axilares.
- pN2: metástase para 4-9 linfonodos axilares ou linfonodo mamário interno clinicamente positivo e ausência de metástase axilar.
 - pN2a: 4-9 linfonodos axilares positivos.
 - pN2b: linfonodo mamário interno clinicamente e histologicamente positivo e ausência de metástase axilar à histologia.
- pN3:
 - pN3a: 10 ou mais linfonodos axilares positivos ou metástase para os linfonodos infraclaviculares (III).
 - pN3b: se linfonodo mamário interno positivo à histologia para micro ou macrometástase + 3 ou mais linfonodos axilares ou se linfonodo mamário interno clinicamente e histologicamente positivo e presença de metástase axilar à histologia de pelo menos 1 linfonodo.
 - pN3c: evidência histológica de metástase para linfonodo supraclavicular ipsilateral

Metástase à distância M:

- M0: sem evidências clínicas ou radiológicas de metástases à distância.
- M1: Metástases à distância determinadas por achados clássicos clínicos ou radiológicos ou histologicamente (focos >0,2mm).

Anexo 6. Grupos prognósticos do câncer de mama TNM AJCC 2010:

Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio IA	T1(T1mi)	N0	M0
Estágio IB	T0	N1mi	M0
	T1(T1mi)	N1mi	M0
EstágoIIA	T0	N1	M0
	T1(T1mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
Estágio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estágio IIIA	T0	N2	M0
	T1(T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estágio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estágio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1