

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HÁBITOS ALIMENTARES, IGF-1, VEGF,  
GLICEMIA E FATORES PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE  
MAMA**

**PALOMA TUSSET**

Orientadora: Dra. Daniela Dornelles Rosa

Dissertação de Mestrado

2011

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HÁBITOS ALIMENTARES, IGF-1, VEGF,  
GLICEMIA E FATORES PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE  
MAMA**

**PALOMA TUSSET**

Dissertação de Mestrado  
apresentada ao Programa de Pós  
Graduação de Medicina: Ciências  
Médicas da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul, para  
obtenção do título de mestre, sob a  
orientação da Dra. Daniela  
Dornelles Rosa

2011

## CIP - Catalogação na Publicação

Tusset, Paloma  
ASSOCIAÇÃO ENTRE HÁBITOS ALIMENTARES, IGF-1,  
VEGF, GLICEMIA E FATORES PROGNÓSTICOS NO CÂNCER DE  
MAMA / Paloma Tusset. -- 2011.  
105 f.  
Orientadora: Daniela Dornelles Rosa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2011.

1. Nutrição oncológica. 2. Fatores de prognóstico Ca  
de Mama. 3. Hábitos alimentares. 4. IGF-1. 5. VEGF.  
I. Rosa, Daniela Dornelles, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico esta dissertação as pacientes que apesar de estarem passando por um momento difícil, entenderam a importância de estudarmos a associação da alimentação com a doença que são portadoras e aceitaram participar deste trabalho e assim o tornaram possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos colegas de pesquisa, Mauren, Huander, Juliana e Melissa que se empenharam nas coletas dos dados.

Ao programa de pós graduação de medicina da UFRGS.

As minhas queridas amigas “Las Mujeres” e Ruga por acreditarem na minha capacidade e me apoiarem.

Aos meus queridos pais que são à base da minha vida e que propiciaram através de sua dedicação, apoio e confiança que eu tenha chego até aqui e esteja alcançando mais este degrau em minha vida.

Ao meu querido marido, Filipe, pelo apoio, incentivo, amor e compreensão da minha ausência e dos momentos de estress, os quais muitas vezes tornou mais leve e até inesquecíveis.

A minha orientadora, Dra. Daniela Dornelles Rosa, que é um exemplo de dedicação, conhecimento e simplicidade, muito obrigada por ter me acolhido e guiado.

## RESUMO

O interesse pela associação entre os hábitos alimentares e os fatores de crescimento e o câncer de mama foi recentemente elucidado. O risco e prognóstico do câncer de mama estar associado à composição corporal, fatores dietéticos, glicemia, fator de crescimento semelhante à insulina 1 e fator de crescimento vascular endotelial. Nosso objetivo foi identificar se o consumo de carnes vermelhas, leite de vaca e derivados, cereais integrais e refinados, linhaça, soja, chá verde, vegetais e frutas e os níveis séricos de glicose, IGF-1 e VEGF apresentam associação com os fatores prognósticos clínicos e patológicos do câncer de mama. Pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia responderam a um questionário de frequência alimentar semiquantitativo, e foram coletados dados antropométricos e sobre o estilo de vida. Amostras de sangue para dosagem de VEGF, IGF-1 e glicose foram coletadas antes do início da administração da quimioterapia. Os fatores prognósticos e dados da patologia foram coletados a partir dos prontuários. 61 pacientes entraram no estudo. Foram analisados os dados de 59 pacientes. Houve associação entre glicemia de jejum e a circunferência da cintura (CC) ( $r^2 = 0,16$ ;  $\beta = 1,2$ ; IC 95% 0,3-1,2;  $p = 0,002$ ) e índice de massa corporal ( $r^2 = 0,12$ ;  $\beta = 1,295$ ; IC 95% 0,4-2,1;  $p = 0,005$ ), bem como entre glicemia de jejum e relação cintura-quadril(RCQ) ( $r^2 = 0,07$ ;  $\beta = 0,001$ ; IC 95% 0-0,02;  $p = 0,04$ ). Houve associação do maior tamanho do tumor e maior CC com a ingestão de mais de 226,1g de cereais refinados por dia ( $p < 0,05$ ). Houve associação do maior IMC, RCQ e CC com a ingestão de mais de 140,1 g de carne vermelha por dia ( $p < 0,05$ ). Nós encontramos resultados interessantes relacionados com a composição corporal e os níveis de glicemia de jejum e também com a composição corporal e ingestão de maiores quantidades de carne vermelha. Tumores de maior tamanho e maior CC foram relacionados à ingestão de cereais refinados, chamando a atenção para a necessidade de mais estudos avaliando o consumo deste grupo de alimentos em pacientes com câncer de mama.

**Palavras chave:** câncer de mama; fatores nutricionais; VEGF; IGF-1; fatores de prognóstico; obesidade.

## **ABSTRACT**

Interest in the association of food habits, serum growth factors and breast cancer has been recently raised. Breast cancer risk and prognosis seems to be linked to body composition, dietary factors, serum glucose, insulin-like growth factor 1 and vascular endothelium growth factor. We aimed to identify whether the consumption of red meat, dairy products, whole and refined grains, fruits and vegetables and the levels of blood glucose, IGF-1 and VEGF were associated with prognostic factors in patients with breast cancer. Patients with breast cancer submitted to chemotherapy completed a semiquantitative food-frequency questionnaire, and anthropometric and lifestyle data were collected. VEGF, IGF-1 and blood glucose were collected before chemotherapy administration. Breast cancer prognostic factors were collected from the pathology archives. 61 patients entered the study. Data were available for 59 patients. There was association between fasting glucose and waist circumference (WC) ( $r^2=0.16$ ;  $\beta=1.2$ ; 95%CI 0.3-1.2;  $p=0.002$ ) and body mass index ( $r^2=0.12$ ;  $\beta=1.295$ ; 95%CI 0.4-2.1;  $p=0.005$ ) as well as between fasting glucose and waist-to-hip ratio ( $r^2=0.07$ ;  $\beta=0.001$ ; 95%CI 0-0.02;  $p=0.04$ ). There was association of larger tumor size and larger WC with the ingestion of more than 226.1 g of processed refined grains per day ( $p<0.05$ ). There was association of larger BMI, WHR and WC with the ingestion of more than 140.1 g of red meat per day ( $p<0.05$ ). We have found interesting findings related to body composition and fasting glucose levels as well as body composition and ingestion of higher amounts of red meat. Larger tumor size and larger WC were related to the ingestion of processed refined grains, drawing attention to the need of further studies evaluating this food group in patients with breast cancer.

**Key words:** breast cancer; nutritional factors; VEGF; IGF-1; prognostic factors; obesity.



## SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT .....	8
INTRODUÇÃO .....	15
REVISÃO DE LITERATURA .....	17
Epidemiologia do câncer de mama .....	17
Fisiopatologia do câncer da mama .....	19
Fatores de risco e fatores prognóstico para o câncer de mama .....	20
<i>Histórico Familiar e Fatores Genéticos</i> .....	20
<i>Idade e Fatores Reprodutivos</i> .....	20
<i>Gestação</i> .....	21
<i>Lactação</i> .....	21
<i>Estadiamento do tumor</i> .....	22
<i>Receptores Hormonais</i> .....	23
<i>HER2 (c-erbB2)</i> .....	23
<i>Fumo</i> .....	24
<i>Álcool</i> .....	24
<i>Prática de Exercício Físico</i> .....	26
<i>Composição corporal</i> .....	28
IGF- 1 e Câncer de Mama .....	30
<i>Modulação do IGF pela alimentação</i> .....	32
Angiogênese .....	34
VEGF e câncer de mama.....	35
<i>Modulação da angiogênese e VEGF pela alimentação</i> .....	37
Alimentos e associação com IGF, VEGF e câncer de mama .....	38
<i>Carboidratos Integrais e Refinados</i> .....	38

<i>Carne vermelha</i> .....	43
<i>Linhaça</i> .....	45
<i>Vegetais e frutas</i> .....	49
<i>Chá verde (camellia sinensis)</i> .....	52
<i>Soja</i> .....	55
<i>Leite de vaca e derivados</i> .....	57
OBJETIVOS .....	61
Objetivo geral .....	61
Objetivos específicos .....	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	62
ARTIGO .....	77
CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	93
ANEXOS .....	95
Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	95
Anexo 2 – Aprovação CEP – GHC.....	97
Anexo 3 - Anamnese.....	97
Anexo 4 - Questionário de Frequência Alimentar .....	100
Anexo 5 - Estadiamento Clínico Tumoral (TNM) [27, 153].....	104

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Representação Espacial das taxas brutas de incidência de CM por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2010.....	14
--	----

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Associação de variáveis com o sistema IGF1.....	28
---	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AGCC – Ácidos graxos de cadeia curta

CC – Circunferência da cintura

CLA – Ácido linoleico conjugado

CG – Carga glicêmica

CM - Câncer de mama

DHA - Ácido docosahexaenóico

EPA – Ácido eicosapentaenóico

HR – Hazard ratio

Hs578T – Célula tumoral mamária não responsiva a estrogênio

HMEC – Células epiteliais mamárias humanas

HER2 – Oncogene c-erbB2

IC – Intervalo de confiança

IG – Índice glicêmico

IGFs – Fatores de crescimento semelhante a insulina

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante a insulina 1

IGFBPs - Proteínas ligantes de IGF

IGFBP-3 – Proteína 3 ligante de IGF

IGFBP-1 - Proteína 1 ligante de IGF

IGF-R – Receptor de IGF

IMC - Índice de massa corporal

INCA – Instituto Nacional de Câncer

MCF-7 – Célula tumoral mamária estrogênio responsiva

MDA-MB435 – Células de câncer de mama com receptor estrogênio negativo

MMP-2 – Metaloproteínas de matriz 2

n-3 – Ácidos graxos ômega 3

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAI-1 – Inibidor de ativação de plasminogênio

PI3K – Fosfatidil inositol 3 quinase

PTK – Proteína tirosina quinase

RCQ – Relação cintura quadril

RE – Receptor de estrogênio

RP - Receptor de progesterona

RR – Razão de risco

SHBG – Globulina de ligação de hormônio sexual

TRAS - Trastuzumabi

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

VIGITEL – Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é a segunda causa mais comum de câncer no mundo e o mais comum entre as mulheres. [1] A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama.[2] Entretanto, existem diferenças geográficas na sua distribuição, havendo maior incidência nos países ocidentais e industrializados em comparação com países da África e da Ásia.[3] No Brasil, o número de casos novos de câncer de mama esperado para 2010 é de 49.400, com um risco estimado de 49 casos/100.000 mulheres. O risco estimado no Brasil varia de acordo com as regiões: risco estimado de 65 casos novos por 100 mil mulheres na região Sudeste, 64/100.000 na região Sul, 38/100.000 no, Centro-Oeste e 30/100.000 no Nordeste. [2] Na Região Norte é o segundo tumor mais incidente (17/100.000 mulheres).[2]

Fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher (idade, menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal) já estão bem estabelecidos como fatores de risco para o desenvolvimento do CM. Amamentação, prática de atividade física e alimentação saudável com a manutenção do peso corporal parecem estar associadas a um menor risco de desenvolver esse tipo de câncer. [2] A urbanização da sociedade tem sido descrita como um possível fator contribuinte para o desenvolvimento do câncer de mama. [2]

Estima-se que fatores dietéticos representem aproximadamente 30% das causas de desenvolvimento de câncer em países industrializados, ficando atrás somente do tabaco como causas potencialmente evitáveis de câncer. [1] Excesso de peso corporal e inatividade física, associados, parecem ser responsáveis por um quinto a um terço dos tipos mais frequentes de câncer, como CM na pós-menopausa, câncer de cólon, câncer de endométrio, câncer de rins e adenocarcinoma de esôfago.[1]

Estudo recente realizado no norte do Brasil demonstrou associação entre o consumo de carne vermelha e frituras com CM, dieta esta com razão de

chances de 4,30 (IC 95% 1,74-10,67) para o desenvolvimento da doença quando comparado a uma dieta rica em frutas, vegetais e cereais. [4]

Pesquisas avaliando a alimentação e o tratamento do câncer já demonstraram variações, de acordo com o tipo de alimentos consumidos, no prognóstico e no comportamento de marcadores associados à angiogênese e ao crescimento tumoral como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) [5, 6] e o fator de crescimento insulínico (IGF)[7] entre outros. Dietas ricas em carboidratos de alto índice glicêmico também foram associadas com aumento no risco de CM em mulheres pós-menopáusicas com sobrepeso e com maior circunferência abdominal.[8] Por outro lado, dietas ricas em fibras parecem aumentar a sobrevida de mulheres pós-menopáusicas com CM, por poderem influenciar favoravelmente nos níveis de hormônios sexuais e peptídeos relacionados ao prognóstico do CM.[9]

A obesidade vem sendo associada a uma maior predisposição ao desenvolvimento do CM na pós-menopausa, cujo risco parece aumentar proporcionalmente ao aumento no índice de massa corporal (IMC). [10-13]

Além disso, estudos sugerem que o sobrepeso e a obesidade podem diminuir o tempo livre de doença e a sobrevida global de pacientes com CM, tanto na pré-menopausa como na pós-menopausa [12-14].

Desordens metabólicas relacionadas com o diabetes mérito tipo II tem sido identificadas como fatores de risco para o CM, e associadas com a doença em estágio final e um pior prognóstico. [11, 15] Componentes da síndrome metabólica, incluindo adiposidade visceral, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperinsulinemia, com ou sem diabetes mérito clinicamente manifesto, níveis séricos das lipoproteínas de alta densidade e hipertensão têm sido relacionados ao aumento do risco de CM. Os mecanismos que tentam explicar esta associação incluem produção de estrógeno extra-glandular, redução da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), com conseqüente elevação do estradiol livre no plasma e aumento na síntese de insulina, os quais exercem efeitos mitogênicos nas células da mama não transformadas e nas células neoplásicas.[11]



O aumento da insulina plasmática parece suprimir a proteína 1 ligante de IGF-1(IGFBP1) biodisponível e, portanto, aumentar o IGF-1 livre.[16] O IGF-1 parece estar associado ao maior risco de desenvolver CM por ser um hormônio com potencial mitogênico, podendo interagir com receptores de estrogênio envolvidos na tumorigênese da mama.[17, 18]

Outro fator associado à obesidade e ao risco do desenvolvimento do câncer de mama é a idade precoce da menarca; tais fatores associados aumentam os níveis de 17-beta-estradiol, que pode potencialmente contribuir para o risco de CM. [19, 20]

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### **Epidemiologia do câncer de mama**

Mundialmente, o CM é o segundo tipo mais incidente de câncer e o mais frequente no sexo feminino, representando 22% dos novos casos de câncer entre as mulheres.[2]

Estima-se que nos Estados Unidos, no ano de 2010, 207.090 mulheres tenham recebido o diagnóstico de CM e que 39.840 tenham morrido devido a esta doença.[21] A taxa de incidência nos Estado Unidos, ajustadas pela idade entre os diagnósticos efetuados no período de 2003 a 2007 foi de 122,9 por 100.000 mulheres por ano, com uma idade mediana de 61 anos ao diagnóstico. Neste mesmo período,, a taxa de mortalidade ajustada pela idade foi de 24 por 100.000 mulheres por ano, com uma mediana de idade de 68 anos ao diagnóstico.[21]

É observada uma maior incidência de CM em países desenvolvidos, provavelmente devido a características próprias no estilo de vida nos países industrializados e também ao diagnóstico mais frequente.[10]

Com dados ajustados para idade, as taxas de incidência ficam num intervalo de 75-100 por 100.000 mulheres na América do Norte, Europa do Norte e Austrália, a menos de 20 por 100.000 em partes da África e da Ásia.

Porém, a incidência desta patologia nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, incluindo a Ásia, África e América Latina, tem crescido de forma acelerada. [10]

No ano de 2010, estão previstos 49.240 novos casos de câncer de mama nas mulheres brasileiras, com risco estimado de 49 casos a cada 100mil mulheres. No Brasil, observa-se uma diferença na incidência deste carcinoma conforme a região do país. Na Região Sudeste, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres, com risco estimado de 65 casos novos por 100 mil mulheres, sem considerar os tumores de pele do tipo não melanoma[2]. Este tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sul (64/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (30/100.000). Na Região Norte é o segundo tumor mais incidente (17/100.000) (Figura 1)[2]

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2010, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)

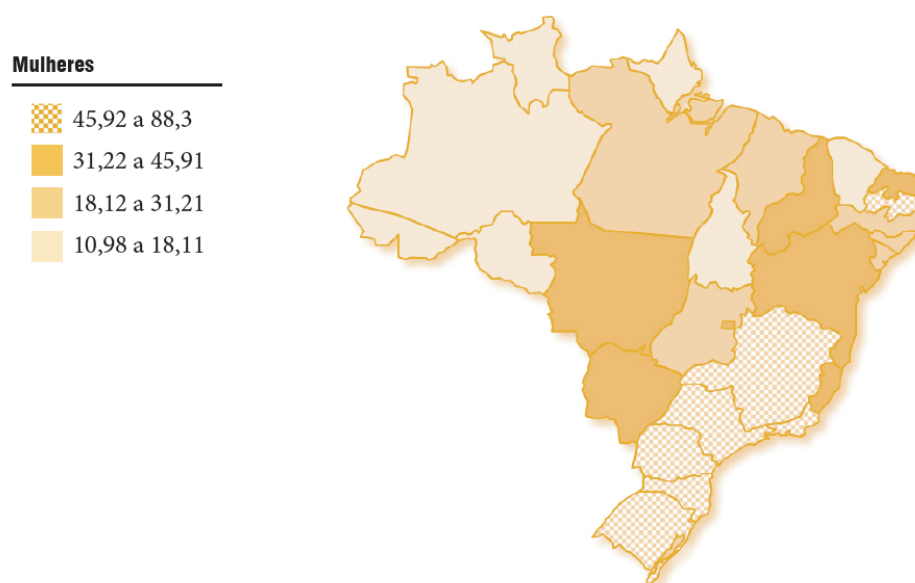


Figura 1 - Representação Espacial das taxas brutas de incidência de CM por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2010.[2]

Outra questão interessante quando se avalia a distribuição do CM é que mulheres que migram de uma região de menor incidência para uma região de maior incidência de CM assumem o risco desta nova região, após uma ou duas

gerações, o que demonstra a importância dos fatores ambientais no desenvolvimento da doença. [10]

### **Fisiopatologia do câncer da mama**

O tecido mamário é composto principalmente por gordura, tecido glandular (organizados em lóbulos), ductos e tecido conjuntivo. O tecido mamário se desenvolve em resposta a hormônios como estrogênio, progesterona, insulina, e fatores de crescimento. Os principais períodos de desenvolvimento são durante a puberdade, gravidez e lactação e o tecido glandular atrofia após a menopausa.[10]

Os tumores malignos da mama são, em sua maioria, carcinomas de células epiteliais alinhadas aos ductos.[10]. São tumores cujo desenvolvimento se processa de forma relativamente lenta, tornando possível o estabelecimento de diagnóstico ainda em fase precoce. O tempo médio de duplicação celular é de cerca de 100 dias, podendo um tumor, portanto, levar cerca de 8 anos para alcançar 1 cm de diâmetro, momento em que o diagnóstico clínico já pode ser estabelecido. Alguns tumores podem levar mais de 10 anos para alcançar este estágio.[22]

Nos países que possuem programas de rastreamento efetivos, o CM é detectado mais precocemente, com maiores possibilidades de cura. As taxas de sobrevida variam de mais de 90% a menos de 50%, dependendo das características morfológicas e biológicas do tumor, do seu estágio de propagação para outros tecidos e da disponibilidade de tratamento.[1, 2, 10]

Na população mundial, a sobrevida média para pacientes com CM após cinco anos é de 61%; nos países desenvolvidos a taxa aumenta para cerca de 73%, e nos países em desenvolvimento esta taxa é, em média, 57%. O CM responde por cerca de 22% do total de incidência de câncer em mulheres e por 14% das mortes por câncer no mundo.[1, 2, 10]

## **Fatores de risco e fatores prognóstico para o câncer de mama**

Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal) estão bem estabelecidos como fatores contribuintes para o desenvolvimento do CM.[2]

Amamentação, prática de atividade física e alimentação saudável com a manutenção do peso corporal estão associadas a um menor risco de desenvolver esse tipo de câncer. [1, 2]

Alguns fatores prognósticos já bem estabelecidos para tempo livre de doença e sobrevida global em câncer de mama são: o tamanho do tumor, o *status* dos linfonodos axilares, a presença ou ausência de receptores hormonais (de estrogênio e progesterona) e de c-erbB2 no tumor, o grau histológico da neoplasia e a idade da paciente. [22, 23]

### ***Histórico Familiar e Fatores Genéticos***

Menos de 10% dos casos de CM são hereditários e geralmente, causados por mutações no gene *BRCA1* ou *BRCA2*. [10]

As mulheres que apresentam mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm 85% de chance de desenvolver CM em idade precoce, além de outras neoplasias malignas, principalmente, câncer de ovário.[2]

### ***Idade e Fatores Reprodutivos***

A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Essa mudança no comportamento da taxa é conhecida na literatura como “Clemmesen’s hook”, e tem sido atribuída ao início da menopausa.[2]

Os hormônios sexuais estrogênio e progesterona desempenham um papel importante na progressão do CM, pois modulam a estrutura e o

crescimento de células tumorais epiteliais, além de estimularem a produção de prolactina e IGF-1, durante todo o período fértil da mulher e também assim atuar no crescimento e desenvolvimento das células tumorais. [24] Diferentes tipos de câncer variam em sua sensibilidade a estes estímulos hormonais, tendo o CM características diferentes na pré e pós-menopausa. [10]

A menarca em idade mais precoce e a menopausa em idade mais avançada são consideradas fatores de risco para o CM, podendo contribuir para um aumento de 30 a 50% no risco da doença [25], por estarem diretamente relacionadas à duração do tempo de exposição aos hormônios.[10, 24, 25]

Fatores nutricionais também parecem influenciar na idade da menarca, no desenvolvimento da mama e a idade da menopausa. Uma alimentação altamente calórica pode promover a puberdade precoce e a menopausa tardia, ao contrário da restrição de consumo alimentar durante a infância e adolescência, que pode levar a uma menarca posterior e, quando ao longo da vida, antecipar a menopausa.[1, 10, 26]

### ***Gestação***

A gravidez precoce, antes dos 20 anos, reduz acentuadamente o risco de desenvolvimento de CM. Em contrapartida, tanto nuliparidade quanto idade da primeira gestação superior a 30 anos estão associados com aproximadamente o dobro do risco de desenvolver câncer de mama. [10, 25]

### ***Lactação***

A lactação está associada com aumento da diferenciação das células da mama e com menor exposição aos hormônios sexuais endógenos. Além disso, a forte esfoliação do tecido mamário durante a lactação e a apoptose maciça epitelial no final da lactação, poderiam aumentar a eliminação de células com danos ao DNA.[10]

Os estudos que analisaram a amamentação como fator protetor para o CM são controversos e inconclusivos. A maioria mostrou diminuição do risco com o aumento da duração da amamentação. Uma meta-análise de estudos de caso-controle mostrou um risco diminuído de 3% para cada 5 meses de aleitamento materno (RC=0,98; IC95% 0,97-,098). Em uma meta-análise de estudos de coorte, não houve diminuição significativa do risco. Em análise agrupada de 47 estudos epidemiológicos em 30 países (mais de 50.000 controles e quase 97.000 casos de câncer de mama), houve diminuição estatisticamente significativa no risco de CM (IC 95% 2.9-5.8;  $p < 0.0001$ ) de 4,3% para cada 12 meses de amamentação. Estas evidências demonstram que o aleitamento parece proteger contra o CM. [10]

### ***Estadiamento do tumor***

A União Internacional Contra o Câncer (UICC) através do sistema TNM padronizou a classificação da extensão anatômica dos tumores malignos.[27]

No CM esta classificação é aplicável somente para carcinomas, tanto para mama feminina quanto masculina, devendo haver confirmação histológica da doença. A sub-localização anatômica de origem deve ser registrada, mas não é considerada neste sistema de classificação. [27]

A letra “T” representa o tamanho e a extensão do tumor e vai ser um dos fatores determinantes na indicação do tratamento. O tamanho do tumor é um dos melhores preditores do prognóstico. [22] Os tumores de menor tamanho estão relacionados a um melhor prognóstico, tanto para sobrevida global quanto para sobrevida livre de doença. [22]

A letra “N” representa a situação do comprometimento de linfonodos regionais. Este comprometimento também é um fator que influencia a definição do tratamento e o prognóstico da doença. O risco dos linfonodos axilares estarem comprometidos é diretamente proporcional ao tamanho do tumor. [22]

Pacientes sem comprometimento metastático para linfonodos axilares apresentam um melhor prognóstico tanto para sobrevida global quanto para sobrevida livre de doença. [22]

A letra “M” indica a ausência ou presença de metástases à distância, um fator de prognóstico importante. [22]

O estadiamento final é gerado a partir da associação do TNM, indicando a gravidade da doença. [22]

As taxas de sobrevida variam de acordo com o estágio da doença na apresentação, variando de 96% em 5 anos para doença localizada, 78% para doença localmente avançada e menos de 25% quando metastático. A mediana de sobrevida global para pacientes com câncer de mama metastático é estimada em 2-3 anos, embora em alguns casos (até 10% dos pacientes, geralmente com acometimento único ósseo), a sobrevida possa ser de 10 anos ou mais. [28]

### ***Receptores Hormonais***

As células tumorais podem expressar ou não receptores de progesterona (RP) e receptores de estrogênio (RE), fatores estes associados ao prognóstico do CM. [2][29]

O RE, quando ausente, está associado com baixa diferenciação tumoral e alta taxa de proliferação celular, na maioria dos casos, características estas desfavoráveis ao prognóstico das pacientes com CM. [22]

Com relação à sobrevida, os pacientes com tumores RE-positivos tendem a ter uma sobrevida maior que aqueles com RE-negativos. [22][29] [30]

### ***HER2 (c-erbB2)***

A expressão aumentada do oncogene *c-erbB-2* está associada a um pior prognóstico, pois as células que possuem amplificação deste oncogene têm um comportamento mais agressivo, o que influi na sobrevida global e na sobrevida livre da doença das pacientes com CM. [22]

Este marcador tem papel muito importante como preditor de resposta terapêutica, pois pacientes com a amplificação do oncogene apresentam

resposta ao uso de bloqueadores HER2, como trastuzumab e lapatinib. Parece que a expressão aumentada do *c-erbB2* pode também conferir uma maior resistência a determinadas drogas quimioterápicas.[22]

A amplificação do *c-erbB2* está presente em aproximadamente 20% de todos os CM.[22]

### ***Fumo***

Substâncias mutagénicas da fumaça do cigarro têm sido detectadas em fluidos de mama, sugerindo a possibilidade de um efeito cancerígeno direto. [24] Entre estas substâncias, a concentração de cádmio, parece estar aumentada no tecido mamário dos tumores malignos e na urina de pacientes com câncer, sendo mais elevado ainda nas pacientes com tumores malignos RE-positivo.[31]

No entanto, as mulheres que fumam tendem a ser mais magras, parecem ter níveis de estrógeno urinário inferior, e menopausa anterior, efeitos que tendem a diminuir o risco de CM na pós-menopausa. Estes mecanismos concorrentes poderiam explicar porque os resultados em relação ao tabagismo ainda são discordantes. [24, 25] [32][33]

Quando avaliadas mulheres com diagnóstico de CM, os dados também são imprecisos. Um estudo de coorte que avaliou 5.056 mulheres com diagnóstico de CM não encontrou associação entre história de tabagismo e a mortalidade ou risco de recorrência por CM, porém demonstrou 43% de aumento do risco relativo para óbito por outras causas. [34] Outro estudo que também avaliou o tabagismo com fator de pior prognóstico demonstrou haver aumento de mortalidade somente nas pacientes fumantes que no momento do diagnóstico eram menopausadas e/ou obesas.[35]

### ***Álcool***



Diversos estudos mostram aumento de aproximadamente 10% no risco de CM com o consumo aumentando de bebidas alcoólicas (média de consumo de uma porção bebida alcoólica por dia). [24, 36] [1, 10]

Meta-análise de 25 estudos de coorte mostrou um aumento de 10% do risco para CM com o consumo de 10g de etanol/dia [10]. Meta-análise de 31 estudos de caso-controle mostrou aumento de 5% do risco para o consumo de 5 drinques por semana e na meta-análise de outros 29 estudos de caso controle encontrou o aumento de 6% para o consumo de 10 g de etanol/dia. Neste estudo, o estado menopausal não contribuiu para aumentar o risco. [10]

Além disso, a maioria dos estudos experimentais em animais tem demonstrado que o consumo de bebidas alcoólicas está associado com um risco aumentado de CM. Parece que entre os mecanismos pelos quais o álcool pode influenciar o desenvolvimento do CM está a interferência do etanol no metabolismo do estrogênio, influenciando os níveis do hormônio e seus receptores. [1, 10, 26, 37]

O consumo de álcool também pode influenciar a disponibilidade ou a função de nutrientes essenciais ou outros fatores dietéticos considerados protetores contra câncer. [37]

Estudo em mulheres pré menopausadas relatou que as mulheres que consumiam bebidas alcoólicas e tinham uma diminuição da expressão dos genes da glutathione-S-transferase (GSTM1 e GSTT1) tinham um risco 5,3 vezes maior de desenvolver CM comparado com as mulheres com expressão normal destes genes, sugerindo que a falta desses genes combinados com a ingestão de álcool leva a uma diminuição da capacidade de desintoxicação dos peróxidos lipídicos, radicais livres e produtos citotóxicos do metabolismo do álcool.[37]

A combinação da ingestão insuficiente de folato, com a ingestão de etanol e ou seu principal metabolito primário acetaldeído pode alterar o metabolismo de folato ou metionina, gerando um desequilíbrio na metilação do DNA ou uma alteração no processo de dano e reparação do DNA podendo levar a uma instabilidade do DNA ou expressão de genes inadequada.[37]

Segundo o VIGITEL 2009, que é uma pesquisa sobre os fatores de risco e proteção para doenças crônicas em todas as capitais do Brasil, a frequência do consumo abusivo, ou seja, ingestão de quatro ou mais doses de bebidas alcoólicas em uma mesma ocasião dentro dos últimos 30 dias, ocorreu em 10,4% das mulheres, consumo este que vem aumentando de forma significativa ( $p < 0,001$ ) conforme os dados dos 3 anos anteriores do questionário sendo que em 2006 o consumo excessivo acontecia em 8,2 % das mulheres e em 2007 e 2008 em 9,2% e 9,8%. [38]

### ***Prática de Exercício Físico***

Há uma série de mecanismos propostos pelos quais a atividade física pode proteger contra o CM em geral. Estes incluem o efeito benéfico da atividade física para a manutenção de uma composição corporal saudável, os efeitos sobre o metabolismo dos hormônios esteróides endógenos (onde pode haver a redução dos níveis de estrogênio e hormônios andrógenos circulantes). Além disto, parece que a atividade física pode exercer um possível reforço ao sistema imunológico. [10]

Estudos compilados desde 1990, mostram ou sugerem que a prática de atividade física regular protege contra alguns tipos de câncer, que incluem o câncer do cólon e cânceres na mulher que sejam hormônio-dependentes, isto de forma independente de outros fatores como gordura corporal. [10]

Evidências de que a atividade física proteja contra o CM pré-menopausa são ainda limitadas. Porém, na pós-menopausa, existem evidências mais fortes sugerindo menor risco de CM com maiores níveis de atividade física, resposta esta dose-dependente. [10, 36]

A atividade física protege contra o excesso de peso, contra o aumento de peso e contra a obesidade, pelo seu efeito na regulação do apetite e balanço energético, protegendo, desta forma, contra o câncer para os quais o risco é aumentado pelo excesso de peso corporal. Ao contrário, a vida sedentária geralmente proporciona ganho de peso, sobrepeso e obesidade. [10]

Estimativas da *World Cancer Research* também indicam que o peso corporal, em conjunto com a inatividade física, são responsáveis por cerca de um quinto a um terço de vários dos mais comuns tipos de câncer, especialmente CM na pós-menopausa, cólon, rim, endométrio e adenocarcinoma de esôfago.[1]

Meta-análise publicada no ano de 2010 que avaliou 6 estudos com um total de 12.108 pacientes com CM, mostrou que a atividade física antes do diagnóstico reduziu a mortalidade por todas as causas em 18% das pacientes, mas não teve efeito sobre as mortes por CM. [39] Já a atividade após o diagnóstico reduziu as mortes por CM em 34% (HR = 0,66, IC 95% 0,57-0,77,  $p < 0,00001$ ) e as mortes por todas as causas em 41%(HR = 0,59, IC 95% 0,53-0,65,  $p < 0,00001$ ), e reduziu a recorrência de doenças em 24% (HR = 0,76, IC 95% 0,66-0,87,  $p = 0,00001$ ) [39]. Neste mesmo, estudo, a mortalidade por CM foi reduzida pela prática de atividade física antes do diagnóstico nas mulheres com IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, enquanto que a prática de atividade física após o diagnóstico reduziu o risco entre aquelas mulheres com IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>. [39] A atividade física após o diagnóstico reduziu as mortes por CM (HR = 0,50; IC 95% 0,34-0,74;  $p=0,0005$ ) e mortalidade por todas as causas (HR = 0,36, IC 95% 0,12-1,03;  $p=0,06$ ) entre pacientes com tumores positivos para RE, enquanto nas mulheres com doença RE-negativa não houve qualquer ganho.[39]

A avaliação dos níveis de atividade física de 267 pacientes com CM antes da cirurgia e no ano seguinte á cirurgia demonstrou que as pacientes não retomaram seus níveis de atividade física iniciais mesmo sem terem nenhuma limitação física que justifique este comportamento. Estes resultados sugerem que pacientes com CM devam ser estimulados e orientados a aumentar suas atividades físicas.[40]

As recomendações do relatório da *World Cancer Research* de 2007 recomendam que, para a prevenção de câncer, as pessoas sejam moderadamente ativas, o que equivale a 30 minutos de caminhadas diárias.[10]

### ***Composição corporal***

O excesso de peso e a obesidade são considerados um importante problema de saúde pública e o aumento populacional do excesso de peso corporal está associado ao aumento da incidência de doenças crônicas degenerativas, incluindo diversos tipos de câncer. [10]

Estimativas mostram que o excesso de peso corporal e a inatividade física em conjunto podem ser responsáveis por aproximadamente um quinto a um terço de vários dos mais comuns tipos de câncer, incluindo o CM (pós-menopausa).[1]

Meta-análise de estudos de coorte que avaliaram o risco de CM pós menopausa e relação com o IMC como resultado esta análise mostrou RR 1,03 (IC 95% 1,01-1,04) por 2 kg/m<sup>2</sup>, produzindo um risco aumentado de 8 por cento para cada 5 kg/m<sup>2</sup>, já o resultado da análise dos estudos caso controle foi RR 1,05 (IC 95% 1,05-1,06) por 2kg/m<sup>2</sup>, produzindo um aumento do risco de 13 por cento para cada 5 kg/m<sup>2</sup>, assim concluíram que existe uma associação convincente entre o excesso de peso e o risco desenvolver CM na pós menopausa. [10]

Outros estudos indicam que a obesidade aumenta o risco de CM na pós-menopausa em aproximadamente 50% e um dos prováveis mecanismos para que isto aconteça é o excesso de gordura corporal aumentar as concentrações séricas de estradiol livre, por aumentar a aromatase e diminuir a SHBG.[1, 14, 26, 41]

Parece que o excesso de gordura corporal afeta diretamente os níveis de outros hormônios circulantes como a insulina, IGFs e fatores inflamatórios, todos estes associados ao aumento do risco de CM, por criar um ambiente que estimula a carcinogênese e angiogênese e inibe a apoptose.[14, 42-44]

Estudos em diferentes populações indicam que o aumento significativo de peso a partir dos 20 anos aumenta o risco do desenvolvimento de CM. [33, 45]

Estimativas da Fundação Mundial para Pesquisa contra o Câncer mostra que 28% dos casos de CM no Brasil poderiam ser prevenidos pela adequada alimentação, nutrição, prática de atividade física e gordura corporal e que somente adequando a composição corporal das mulheres se preveniria 14% dos casos.[46]

A distribuição da gordura corporal ao redor do corpo também é outro fator importante a ser avaliado, esta distribuição varia entre gordura subcutânea (sob a pele) que se distribui em torno dos músculos do braço, nádegas, barriga, quadris e coxas; e gordura intra-abdominal ou visceral (em torno do órgãos). Assim os depósitos de gordura são categorizados como "periférico" ou "abdominal" (também chamado de "central"), este padrão de acúmulo varia entre as pessoas e é influenciado pela diferença entre gêneros, questões genéticas, idade.[10]

A circunferência da cintura é uma medida que está relacionada com IMC e inclui tanto a gordura subcutânea e a gordura mais metabolicamente ativa, a gordura intra-abdominal. O tamanho do depósito de gordura intra-abdominal é um marcador clínico de resistência insulínica e um dos critérios para classificação da síndrome metabólica, assim sendo considerado um preditor de risco de doenças crônicas e melhor preditor da associação da composição corporal com estas doenças do que a medida isolada de IMC ou medidas que consideram somente gordura subcutânea.[10]

Parte desta associação da circunferência da cintura com doenças crônicas se deve ao fato da sua associação positiva com aumento da inflamação e da resistência insulínica e consequente estímulo a hiperinsulinemia, que parece ter um papel central na redução SHBG o que aumenta os níveis de estradiol livre e como previamente revisado é considerado um fator de risco para o CM.[47]

Além da influência da composição corporal no risco de desenvolvimento de CM parte da literatura existente indica uma negativa relação entre obesidade e prognóstico de CM em mulheres pré e pós-menopausa.[36, 43] A obesidade foi associada já no diagnóstico com tumores de maior grau e

posteriormente com a presença de hiperinsulinismo e aumento da mortalidade nesta mulheres. [14, 36, 43]

O ganho de peso após o diagnóstico tem sido relatado com frequência e, possivelmente, acontece pelo aumento da ingestão calórica, mudanças no estilo de vida, mudança na quantidade de atividade física e mudança no metabolismo. As mulheres que ganharam peso após o diagnóstico, parecem ter maior risco de recorrência do CM e de morte quando comparadas às mulheres com menor IMC.[36]

### **IGF- 1 e Câncer de Mama**

Os fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs) são mediadores importantes de crescimento, desenvolvimento, proliferação, diferenciação, sobrevivência e apoptose celular [48-50] estes estimulam a captação de glicose e aminoácidos pelas células estimulando a síntese proteica ou diminuindo a degradação proteica.[51]

Essas ações biológicas diversificadas são mediadas pelo sistema IGF que é composto de fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs), que inclui IGF-1 e IGF-2, receptores de IGFs tipo I (IGF-R), e um grupo de proteínas de alta afinidade de ligação IGF (IGFBP-1 a -6). Todos os IGFBPs podem ter efeito inibitório de crescimento competitivamente vinculado ao IGFs impedindo a sua associação com o IGF-R. IGFBP-3 é a mais abundante proteína ligadora de IGF- 1 na circulação e controla as ações das IGFs, regulando a sua distribuição e biodisponibilidade para os tecidos.[7, 49, 50]

IGFs, em particular o IGF-1, são exigidos para o desenvolvimento normal da glândula mamária, mas podem também estar envolvidos no desenvolvimento do CM.[50]

Perturbações no equilíbrio dos componentes do sistema IGF podem levar a uma excessiva proliferação de sinais de sobrevivência.[48-50]

Evidências de estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a superexpressão de IGFs por células cancerosas e/ou estroma próximo, bem como a expressão

de IGF-1R pelas células cancerosas pode desempenhar um papel significativo na criação de um fenótipo de malignidade. O IGF-1 pode promover a progressão do ciclo celular e inibir a apoptose por ação direta em outros fatores de crescimento ou indireta através da interação com outros sistemas moleculares que têm um papel bem definido na promoção da carcinogênese e do câncer, como os hormônios esteróides e integrinas. [48]

Evidências epidemiológicas também indicam que o aumento dos níveis de IGF-1,[52] redução dos níveis de IGFBP-3 ou um aumento da relação IGF-1/IGFBP-3 na circulação estão associados a um risco aumentado para o desenvolvimento de vários cânceres comuns, incluindo o de mama, próstata, pulmão e cólon. [7, 48, 49, 53] No CM as evidências mais antigas mostravam que esta associação era significativa somente ao CM pré menopausa[7, 50],mas meta análise publicada em 2010 demonstrou não ter diferença entre mulheres na pré ou pós menopausa.[52]

Em estudo *in vitro* com linha de células mamárias humanas HBL100 a adição de IGF-1 resultou numa diminuição na apoptose. Neste mesmo ensaio foi testado o efeito anti apoptótico do IGF-1 na presença dos quimioterápicos tamoxifeno, metotrexato, 5-fluorouracil e camptotecina, onde houve 25% a mais de células sobreviventes com todas as drogas quando o IGF-1foi adicionado. [54]

Outra associação que parece ser importante na fisiologia das doenças da mama é o possível sinergismo dos estrogênios com os elementos do eixo IGF-1. Em células de CM parece que os estrógenos induzem a expressão de IGF-1 e assim estimulam o efeito mitogênico. Os estrogênios também estimulam a expressão de IGF-1R, reprimem a síntese e estimulam a proteólise de IGFBP-3.[50] O que foi indicado também por meta análise que identificou relação de risco do IGF-1 somente com os tumores com RE positivo.[52]

Outros fatores que desempenham papel regulatório na expressão de IGF-1 são as concentrações plasmáticas de glicose, insulina e o pool de aminoácidos circulantes, sendo que a maior disponibilidade destes elementos estimula a expressão do IGF-1. [51]

A resistência ao quimioterápico trastuzumab tem sido associado ao aumento da expressão do IGF-1R, principalmente nas células que apresentam super expressão do oncogene c-erB2.[28]

Estes dados indicam que a desregulação IGF deve agora ser considerado como um importante fator de risco independente para o câncer, e um alvo potencial para novas terapias antineoplásicas e/ou estratégias de prevenção em grupos de alto risco.[48]

### ***Modulação do IGF pela alimentação***

A dieta e nutrição podem influenciar o processo de surgimento de doenças crônico degenerativas, acreditasse que no caso do CM parte deste efeito pode ser devido a associação da alimentação com a composição corporal e com a modulação de níveis de hormônios circulantes, como a insulina, sistema IGF, estrogênio e testosterona.[55]

Existem alguns indícios da influência das características pessoais, idade, status menopausal, reposição hormonal, estilo de vida e fatores nutricionais na modulação do sistema IGF, entre elas encontrasse o controle da resistência insulínica e da hiperinsulinemia e as demais associações,[56] conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1: Associação de variáveis com o sistema IGF1

<b>Variáveis</b>	<b>Associação com o Sistema IGF</b>
Idade	Associação inversa com IGF-1[53, 56] e IGFBP-3 e relação IGF-1:IGFBP-3 [53]
Uso de reposição hormonal estrogênica na pós-menopausa	Associado a níveis menores de IGF-1 [56]
Massa Corporal (IMC)	Associação inversa com IGF-1[56]
Atividade Física	Associação inversa entre atividade



	física e níveis de IGF-1[53]
Consumo Energético	São encontrados resultados diversos, havendo estudos que não demonstraram associação com IGF-1 [57, 58] e outros que demonstraram associação positiva com IGF-1.[7, 26]
Consumo de proteínas	Forma encontrados resultados diferentes entre os estudos, que mostraram associação positiva com IGF-1[7, 26, 57] e não demonstraram associação.[58]
Consumo de leite de vaca e derivados	Associação positiva com IGF-1[7, 56, 57]
Consumo de peixes	Associação inversa com o IGF-1 e com a relação IGF-1:IGFBP3[58]
Consumo de cálcio, magnésio, fósforo, potássio e vitaminas B6 e B2	Associado positiva com IGF-1[57]
Consumo de zinco	Associação positiva com IGFBP-3[58]
Consumo de ferro	Associação positiva com o IGF-1 e com a relação IGF-1:IGFBP-3[58]
Consumo de Carboidratos Totais	Não demonstrou associação com IGF-1[7, 57, 58]
Consumo de vegetais e beta caroteno	Associação inversa com IGF-1[57]
Consumo de Vit. A	Associação positiva com IGF-1 [58]
Consumo de Fibras	Associação positiva com IGFBP-3[53] e com IGF-1[58]

Consumo de Gorduras Totais	Não demonstrou associação com IGF-1[7, 57, 58]
Consumo de gordura saturada	Associação inversa com IGFBP-3[7, 53]
Consumo de Ômega 3	Associação positiva com IGFBP-3[53]

## Angiogênese

A angiogênese é um mecanismo dinâmico que consiste no desenvolvimento e crescimento de novos vasos capilares a partir de outros pré-existentes.[59-61] Folkman e colaboradores, observaram pela primeira vez em 1971 que o crescimento tumoral é limitado na ausência de angiogênese, assim sendo, considerado angiogênese dependente.[62]

A angiogênese associada aos tumores sólidos é um processo em que novos capilares são formados no estroma tumoral, a partir de células endoteliais do hospedeiro.[59] Isto permite o crescimento do tumor além de 1-2 mm, pelo adequado aporte de oxigênio e nutrientes e remoção de toxinas geradas pelo metabolismo, ao contrário da simples difusão das substâncias pelo espaço extracelular, o que restringiria o crescimento tumoral.[61, 63]

A quantificação da angiogênese e dos peptídeos angiogênicos tem sido um fator para avaliação clínica de prognóstico, sobrevida, incidência de metástases e recorrência de tumores, visto que o aumento da vascularização possibilita o aumento da superfície para o escape de células tumorais para a circulação, o que também pode ser facilitado pela imaturidade dos vasos recém formados.[59]

Em 1991 Weidner *et al.* apresentaram o primeiro estudo sobre angiogênese no CM, no qual demonstraram que a maior neovascularização em CM invasivo pode ser um fator preditor independente de metástase tanto em linfonodos axilares como em tecidos mais distantes.[64]

Em outro estudo Weidner também demonstrou que houve uma associação altamente significativa ( $p \geq 0,001$ ) da densidade dos microvasos formados, com a sobrevida global e sobrevida livre de recidiva em todos os pacientes com CM, incluindo as com linfonodos negativos e positivos.[65]

Para que ocorra este crescimento vascular é necessário um desequilíbrio entre os fatores estimuladores e inibidores de crescimento como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), o fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento do hepatócito (HGF), fator de crescimento da epiderme (EGF), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), fator 1-alfa induzido pela hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ), fatores da membrana (integrinas, caderinas) interleucinas, angiopoetinas, receptores tíé, interferons, metaloproteinases da matriz, inibidores teciduais das metaloproteinases, trombospondina, fator plaquetário IV, protamina, fragmentos proteolíticos (angiostatina, endostatina, “tumstatin”, “vasohibin”). Também existem outros moduladores de angiogênese que podem ser estimuladores como é o caso do óxido nítrico (NO), hipóxia, hormônios sexuais e etanol, ou inibidores como a idade, a hipertensão e a hiperglicemia.[60, 61] Evidências experimentais indicam que o VEGF tem o papel principal na estimulação da neovascularização tumoral.[61]

### **VEGF e câncer de mama**

Descoberto em 1989, é um potente mediador da angiogênese, sendo importante tanto para a angiogênese normal quanto para a tumoral.[60, 61] O VEGF é uma glicoproteína circulante com ligações dissulfídico, que possui 6 isoformas, as quais diferem no tamanho e na capacidade de interação com componentes da matriz e com NPR-1 e que se ligam em três receptores tirosina quinase (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) que possuem afinidades diferentes e se distribuem em diferentes tecidos corporais, para a partir daí exercer sua função.[61]

O VEGF é também denominado fator de permeabilidade vascular, pois tem importante função na permissão do extravasamento de fluídos e proteínas do plasma. Sua atuação na angiogênese ocorre através de diversas formas, incluindo, o aumento de permeabilidade que ocorre devido à estimulação de organelas vesiculares e vacuolares e a perda das junções de aderência entre as células, estimula produção de ativadores de plasminogênio e PAI-1, induz a deposição de fibrina e induz a ativação do fenômeno de proteólise que permite a remodelação da matriz extracelular e migração de células endoteliais. A partir disto estimula a formação de novos vasos e o crescimento de vasos pré-existentes. Assim pode atuar facilitando o aparecimento de metástases pelo extravasamento de células cancerosas através das membranas hiperpermeáveis dos vasos sanguíneos e também promove a sobrevivência celular, ou seja, inibe a apoptose celular através da ativação da fosfatidil inositol 3 quinase (PI3K), da associação com integrina  $\alpha v\beta 3$  e a ativação da adenosina quinase. [60, 61]

Baixos níveis de VEGF são produzidos normalmente em humanos e animais, porém, quantidades aumentadas são encontradas somente quando é estimulado o processo de angiogênese.[61]

A transcrição do VEGF é estimulada pelo estado de hipóxia, por mediadores inflamatórios como, interleucina-1 alfa e beta, prostaglandina E2, ciclooxigenase-2, fator de crescimento  $\beta$ , por forças mecânicas e por alongamento celular.[60]

Evidências experimentais indicam que o VEGF tem um papel importante na neovascularização tumoral.[61] Estudos tem sido desenvolvidos com medicamentos anti-VEGF para uso combinado com o tratamento convencional, tendo como resultado melhor sobrevida livre de progressão no tratamento de CM metastático.[28] Em outro estudo com mulheres pré e pós-menopáusicas que comparou os níveis de VEGF entre casos de CM e controles observou que a média dos níveis de VEGF não era significativamente mais elevada nos casos (321,4 pg / ml) do que controles (291,4 pg / ml,  $p = 0,21$ ).[66] No entanto Xie e col. (2008) demonstraram que a densidade microvascular linfática na periferia de CM está correlacionado com as metástases linfonodais e com a

expressão do VEGF-C, demonstrando que o VEGF-C pode desempenhar um papel significativo na angiogênese linfática, contribuindo para a formação de metástases no CM.[67]

### ***Modulação da angiogênese e VEGF pela alimentação***

Cada vez mais estudos são necessários para considerar a idéia da terapêutica combinada entre terapia anti-angiogênica e a convencional quimioterapia, e através disto alcançar um tratamento mais eficaz e com menores efeitos colaterais.[5]

Nos ensaios clínicos as drogas anti-angiogênicas têm demonstrado melhores resultados quando administradas precocemente, no tratamento adjuvante e, preferencialmente, associadas à terapêutica citotóxica convencional.[59] Podendo ser justificado pelo fato de que a terapêutica angiogênica não tem o poder de erradicar o tumor, mas tem grande importância neste processo, por limitar a sua expansão para além de 1-2 mm e inibir a formação de metástases.[61]

Destaca-se também a importância de que a terapêutica anti-angiogênese deve ser mantida por longo prazo, visto que a regressão do leito vascular é um processo mais lento do que a lise celular tumoral.[59]

A lista de inibidores angiogênicos se expande todos os dias, bem como o seu uso no tratamento de carcinomas, levando a um aumento da efetividade dos tratamentos.[61]

Atualmente pesquisas têm demonstrado que dentre estas substâncias inibidoras da angiogênese também se encontram diversos nutrientes, ou, ainda tem sido demonstrado a inibição da angiogênese e supressão dos fatores estimuladores da angiogênese através do uso de alimentos em sua íntegra.[5, 6]

Dentre estas substâncias e alimentos que inibem a angiogênese tumoral e o VEGF encontram-se o resveratrol, proveniente das uvas, curcumina, proveniente da cúrcuma, as epigalocatequinas provenientes do chá verde

(*camellia sinensis*), luteolina proveniente de vegetais, óleo de oliva e pimentas, genisteína proveniente das leguminosas, principalmente da soja, apigenina, proveniente de frutas, vegetais e vinhos, os polissacarídeos provenientes dos cogumelos e dos nutrientes provenientes dos extratos de berries. [5, 6]

## **Alimentos e associação com IGF, VEGF e câncer de mama**

### ***Carboidratos Integrais e Refinados***

Estudos epidemiológicos indicam que o consumo de cereais integrais protege contra o câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade. [68] Os possíveis mecanismos para este efeito são oriundos da riqueza de nutrientes e fitoquímicos dos cereais integrais.[69] Os grãos integrais são compostos pela integridade do grão e assim diferentemente dos cereais refinados são boas fontes de fibras dietéticas, amido resistente e oligossacarídeos que favorecem uma composição da microbiota intestinal probiótica. Na presença desta microbiota probiótica estes nutrientes são fermentados no intestino grosso produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que diminuem o pH do cólon, o que inibe a conversão de ácidos biliares primários e ácidos biliares secundários, além do que em pH baixo a solubilidade dos ácidos biliares é reduzida, diminuindo sua disponibilidade para a atividade pró carcinogênica. O aumento da excreção de ácidos biliares também pode influenciar a concentração de lipídios sanguíneos.[68, 69]

Os AGCC representado principalmente pelo butirato são excelentes fontes energéticas para os colonócitos e demonstram ter efeitos antineoplásicos,[68, 69] sendo potentes inibidores do crescimento celular e da iniciação da diferenciação celular em muitos tipos de células *in vitro*. [70]

Estudo *in vitro*, avaliou o efeito do butirato sobre o sistema IGF, especialmente IGFBP-3 e IGFBP-relacionados da proteína 2 (IGFBP-RP2), estas duas proteínas já reconhecidas por estarem envolvidas na inibição da proliferação celular de células epiteliais mamárias; em três células epiteliais

mamárias humanas, célula tumoral mamária estrogênio responsiva (MCF-7), célula tumoral mamária estrogênio não responsiva (Hs578T) e células epiteliais mamárias humanas (HMEC).[70]

O tratamento das células Hs578T com butirato causou uma indução de apoptose. Nas células Hs578T o tratamento resultou em aumento dos níveis da proteína e RNAm p21WAF1/CIP1 mRNA. Nas células HMEC aconteceu up regulation de p27KIP1; sugerindo que o butirato ativa diferentes genes envolvidos na parada do ciclo celular, dependendo do tipo de célula. No mesmo contexto, entre os membros da super família IGFBP, o butirato de forma dose dependente estimulou a expressão de do RNAm de IGFBP-3 e IGFBP-RP2 e aumentou a concentração destas proteínas nas células tumorais e normais, demonstrando que o butirato afeta a regulação do sistema IGF.[70]

Também são fontes de substâncias antioxidantes como os minerais, selênio, cobre, zinco e manganês, vitaminas como a vitamina E, polifenóis, representados principalmente pelos ácidos fenólicos: ferúlico, p-cumárico e siríngico, lignanas, fitoestrógenos e fatores antinutricionais como o ácido fítico, substâncias estas associadas com a prevenção de doenças crônicas como diversos tipos de câncer, incluindo o CM.[68, 69, 71, 72]

A vitamina E presente nos cereais integrais é removida no processo de refino, esta vitamina é um antioxidante intracelular que protege os ácidos graxos poliinsaturados das membranas das células dos danos oxidativos, mantém o selênio no estado reduzido e inibe a formação de nitrosaminas, especialmente em pH baixo, e impede a formação de substâncias cancerígenas a partir de compostos precursores.[68, 69]

O selênio é outro composto, que é removido no processo de refino. Sua concentração nos alimentos é proporcional à quantidade de selênio do solo em que o grão é cultivado. Selênio é um cofator para a enzima glutathione peroxidase, uma enzima de detoxificação que protege as células contra os danos oxidativos, possui ação sobre a proliferação celular descontrolada, podendo ser considerado um agente supressor e inibidor que impede a expressão da neoplasia em células que foram previamente expostas a uma substância cancerígena.[68, 69]

O mecanismo potencialmente anticarcinogênicos de compostos fenólicos envolve a indução dos sistemas de desintoxicação, especialmente da fase II das reações de conjugação. O ácido caféico e ácido ferúlico demonstraram ter efeito na inibição da formação de substâncias cancerígenas a partir de compostos precursor e no bloqueio da ação dos agentes cancerígenos já formados.[68, 69]

Os cereais integrais também são fontes de fitoestrógenos como as isoflavonas, as lignanas e o coumestrol, que são compostos encontrados em plantas e possuem estrutura similar aos estrógenos endógenos.[68, 69]

As lignanas tem demonstrado inibir o crescimento de células de tumores mamários humanos, reduzir a iniciação tumoral mamária e inibir a atividade da aromatase, inibindo a síntese estrogênica.[68, 69]

O consumo de fibra alimentar também influencia o metabolismo de hormônios sexuais endógenos, a fibra dietética pode interromper parcialmente a circulação entero-hepática de estrogênio, resultando em aumento da excreção fecal de estrógenos e com isto parece ter um efeito quimiopreventivo.[9, 73] Em mulheres pré-menopausa a fibra dietética oriunda do farelo de trigo influenciou a redução de estrona e estradiol séricos.[68]

Além disto, os cereais integrais também modulam a resposta glicêmica e insulínica por possuírem um menor índice e carga glicêmica. [68, 69]

O índice glicêmico é usado para comparar a resposta glicêmica aos alimentos. Define-se índice glicêmico (IG) como a área sob uma curva de resposta à glicose, após o consumo de 50g de carboidrato glicêmico (não incluídas as fibras) de um alimento teste, expressa como percentual de resposta para a mesma quantidade de carboidrato de um alimento padrão (pão branco ou glicose pura), ambos ingeridos pelo mesmo indivíduo.[10, 68, 69, 74]

Alguns estudiosos vêem o IG como não fidedigno, visto que o mesmo não considera as porções reais consumidas por um indivíduo, sugerindo, assim, como melhor preditor de risco de doenças crônicas, a carga glicêmica (CG), que inclui, concomitantemente, o IG do alimento e a quantidade de carboidratos disponíveis na porção de alimento consumida. [10, 74]



Sabe-se que resposta glicêmica é afetada por vários fatores, que incluem a forma de preparo dos alimentos, ingredientes da preparação, conteúdo de nutrientes principalmente quanto a quantidade de gordura, carboidratos e fibras do alimento. Alimentos integrais são conhecidos por retardar a digestão e absorção dos hidratos de carbono. Estudos têm mostrado que as respostas de glicose e insulina pós prandial são largamente afetadas pela diferença na estrutura do alimento. [10, 68]

Muito poucos estudos são realizados com o alimento na sua íntegra, muitas vezes os nutrientes são isolados, até porque em pesquisas populacionais é difícil mensurar o consumo de cereais integrais, visto que, são pouco consumidos e a sua principal forma de consumo é via pão integral, que muitas vezes não é produzido por farinhas 100% integrais já que existem várias formas de manipulação dos cereais para a produção de farinhas.[68]

Estudos que avaliaram o consumo de carboidratos com diferentes IG e CG demonstraram que os valores mais elevados estão significativamente associados com doenças crônicas não transmissíveis como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e câncer incluindo o CM [68, 69, 75], acredita-se que isto se deva a indução de uma seqüência de mudanças hormonais e metabólicas que também vão promover ingestão excessiva de alimentos.[68] Parece que a hiperinsulinemia pode afetar o risco de desenvolvimento de CM por estar associada com níveis mais baixos de SHBG [76], por estimular os receptores insulínicos no tecido mamário, por estimular a produção de IGF-I aumentando o processo mitogênico.[8] e por diminuir a expressão de IGFBP-1[73] e IGFBP-3[8].

Embora diversos estudos estejam analisando a associação entre o consumo de carboidratos integrais e refinados, o índice glicêmico e a carga glicêmica os resultados são discrepantes; ainda não existindo um consenso desta associação com CM e fatores de crescimento como o IGF-1 e suas proteínas ligantes [9, 10, 58, 73, 77, 78] o que parece é que esta associação pode ser de especial relevância em populações com alta prevalência de resistência à insulina e sobrepeso. [8]

A avaliação da ingestão de fibra a partir de alimentos e suplementos alimentares em mulheres pós-menopausa sobreviventes do CM no período de dois a três anos após diagnóstico do câncer foi associada às dosagens séricas de estrona, estradiol, estradiol livre, testosterona, testosterona livre, dehidroepiandrosterona sulfato, SHBG, leptina, peptídeo-C, IGF1 e IGFBP-3 e demonstrou que a alta ingestão de fibra alimentar foi significativamente ( $p \leq 0,05$ ) associada a baixos níveis séricos de estradiol e estradiol livre e com elevados níveis séricos de IGF-1. A combinação de alta quantidade de fibra dietética e uso de suplementos foi associada com baixos níveis séricos do peptídeo-C. Concluindo que a alta ingestão de fibra nas dietas pode ser benéfico para mulheres pós-menopausa sobreviventes do CM devido a influência favorável das fibras sobre os hormônios sexuais e peptídeos conhecidos por afetar o prognóstico do CM.[9]

Outra coorte prospectiva avaliou a associação entre o consumo de carboidratos totais, IG e a CG da dieta e o risco de desenvolver CM hormônio dependente em mulheres pós menopausa observou que a quantidade total de carboidratos e de fibras consumida não foi associada com o risco geral de desenvolver CM. Porém nas mulheres com sobrepeso ou com elevada circunferência de cintura foi observado associação entre o IG e o CM. Também foi demonstrada a associação direta entre o consumo de carboidrato, e dieta com elevada CG e o risco de CM não estrogênico dependente.[8]

Da mesma forma estudo de coorte prospectivo avaliou a relação entre o consumo de carboidratos, o IG, a CG e as fibras dietéticas com o risco de CM em mulheres pré-menopausa provenientes do estudo Nurses' Health Study II. A ingestão de carboidratos, a CG, e IG não foram relacionadas ao risco de CM no grupo geral. No entanto, as associações diferiam pelo IMC entre as mulheres com IMC  $<25 \text{ kg/m}^2$ , os riscos relativos multivariados para os quintis aumento da ingestão de carboidratos foram 1,00 (referência), 0,87, 0,77, 0,66 e 0,62 [IC 95%, 0,40-0,97;  $p=0,02$ ]; e entre as mulheres com IMC  $> 25 \text{ kg/m}^2$ , os correspondentes riscos relativos foram de 1,00 (referência), 1,30; 1,35, 1,50 e 1,47 [IC 95%, 0,84 - 2,59;  $p 0,14$  teste de tendência;  $p 0,02$ , teste de interação]. Interação similar com o IMC foi observado para CG, mas não para o IG. O

consumo de fibra total e de diferentes tipos de fibras não foi significativamente relacionado ao risco de CM. O que sugere que as associações entre a ingestão de carboidratos ou CG e o risco de câncer de mama entre mulheres adultas jovens difere pelo IMC.[73]

### ***Carne vermelha***

Existem várias hipóteses para explicar porque o consumo de carne vermelha pode induzir a carcinogênese, pelo seu teor de ferro altamente biodisponível formado com o grupamento heme [79], pela presença de hormônios promotores de crescimento usados na produção dos animais,[80, 81] pela formação de aminas heterocíclicas, substâncias carcinogênicas, formadas conforme o processo de cozimento do alimento[82] e pelo seu conteúdo de ácidos graxos específicos.[83]

Parece que as aminas heterocíclicas apresentam papel no CM pela sua potente atividade estrogênica que induz genes de transcrição regulados por estrógenos, induz a proliferação de células estrogênio dependentes, atua na regulação dos RP e no estímulo da sinalização mitogênica ativada por proetina-quinase.[82]

Estudo transversal com 766 mulheres pós-menopausa avaliou as concentrações plasmáticas de hormônios esteróides e SHBG e sua associação com o consumo alimentar, demonstrou que o consumo total de carne vermelha (fresca e processada) ou somente carne vermelha fresca foi negativamente associado com os níveis de SHBG ( $p$  para tendência = 0,04 e  $<0,01$ , respectivamente), também foram observadas associações positivas entre o consumo de produtos lácteos e concentração de estradiol total e livre ( $p = 0,02$  e 0,03, respectivamente).[84]

O grupamento heme presente nas proteínas de carnes vermelhas é liberado após a digestão e quando absorvido circula pela corrente sanguínea podendo catalisar processos oxidativos podendo danificar lipídios, proteínas, DNA, outros ácidos nucléicos e vários componentes de sistemas biológicos. [79]

O consumo de carne vermelha durante a vida adulta jovem tem sido associado com o CM[85], coorte prospectiva demonstrou a relação entre o consumo de carne vermelha na adolescência e a incidência de CM, onde foi observado que o consumo elevado de carne vermelha pode aumentar o risco de CM na pré-menopausa sendo esta associação mais significativa em tumores RE positivo, o risco foi maior a cada 100g adicionais de carne vermelha por dia (RR=1,36; IC95% 1,08-1,70; p=0,008).[83]

Estudo caso controle baseado na população de Xangai avaliou a associação dos padrões dietéticos em mulheres ocidentais e demonstrou que a manutenção da dieta ocidental e o controle de peso parecem proteger contra o CM em mulheres menopausadas, onde a associação do padrão alimentar de maior consumo de carne vermelha e açúcares aumentou o risco de CM em mulheres pós menopausa e principalmente de tumores positivos para RE. [86]

Em estudo *in vitro* que tratou células MCF-7 com soro bovino com altas e baixas concentrações de IGF-1, demonstrou que as células tratadas com soro bovino com maior nível sérico de IGF-1 tiveram uma proliferação 26% maior, o que desperta a atenção para o modelo de sistema agrícola que pode influenciar nas concentrações de IGF-1 e assim influenciar a proliferação celular.[81]

Já estudos que avaliaram o efeito do ácido linoléico conjugado (CLA), encontrado nas carnes bovinas e também no leite proveniente de ruminantes, na carcinogênese de células mamárias sugerem efeito anticâncer, tanto *in vivo* quanto *in vitro*,[87, 88] onde demonstrou efeito antiproliferativo, [89] aumento da apoptose [87] e diminuição da expressão do VEGF.[88]

Porém estudo piloto que analisou o efeito do CLA da dieta em modelo de camundongo para CM invasivo (camundongos PYMT) encontrou incidência tumoral significativamente maior nos animais tratados com CLA em comparação aos controles (p=0,009) e ocorreu com a expansão lobular-alveolar extensa e perda de tecido adiposo mamário. Mais de 100 genes foram down regulados em comparação do grupo tratado com CLA e o grupo controle, incluindo os marcadores adiposo-específico, como genes relacionados à formação do citoesqueleto e de adesão, além da diminuição E caderina. Em

conjunto, estes resultados sugerem que o CLA na dieta afeta o meio ambiente do estroma mamário, levando à progressão do tumor e expansão celular no modelo do camundongo PYMT. Novos estudos sobre o potencial de promoção do câncer são necessários, especialmente porque as formulações mistas isômero CLA são vendidas comercialmente como um suplemento nutricional.[90]

### **Linhaça**

Linhaça é o alimento fonte mais concentrado em lignanas, que são um grupo de fitoquímicos encontrados em plantas, seus principais representantes nas planas são o secoisolariciresinol e matairesinol que são metabolizados pela microbiota probiótica intestinal e transformados em enterodiol e enterolactona. As lignanas tem uma semelhança estrutural com os estrogênios endógenos, demonstrando ter efeito estrogênico e antiestrogênico.[68, 91, 92]

As lignanas tem demonstrado ter efeito inibitório sobre o crescimento de células de tumores mamários humanos, reduzir a iniciação tumoral mamária e inibir a atividade da aromatase, inibindo a síntese estrogênica. O consumo de linhaça tem demonstrado inibir o crescimento de tumores mamários e reduzir os marcadores para risco de câncer de mama e cólon.[68]

Em estudo *in vivo* com ratos que tiveram células de CM receptor negativo para estrogênio (MDA-MB-435) injetadas e após foram divididos em grupos que receberam dieta padrão (DP), ou dieta padrão acrescida de 10% de linhaça (L) ou óleo de linhaça (OL) ou secoisolariciresinol(S) ou combinado de S e OL, durante 6 semanas. Sendo as quantidades de S e OL equivalentes ao contido nos 10% da semente de linhaça. O crescimento do tumor nos grupos L, OL e S+OL foi significativamente menor do que no DP ( $p < 0,05$ ), provavelmente devido a diminuição da proliferação celular e aumento da apoptose, não havendo significativa alteração na peroxidação lipídica. A incidência de metástases pulmonares diminuíram significativamente (16-70%) nos grupos tratamento, tendo as maiores reduções nos grupos L e S+OL. A metástase em

linfonodos distantes foi significativamente reduzida (52%) somente no grupo OL. No entanto o índice de metástases totais reduziu 42% no grupo S+OL.[93]

Em outro estudo *in vivo* com células MCF-7 implantadas em camundongos ooforectomizadas, tratadas com dieta padrão (0FS), acrescido de 5% de linhaça (5FS), 10% de linhaça (10FS) e com tamoxifeno isolado (TAM/0FS) ou combinado com a 5FS ou 10FS. Observou-se inibição do crescimento tumoral de 26% e 38% para as dietas 5FS e 10FS respectivamente e TAM/0FS teve efeito similar a 10FS. TAM/5FS e TAM/10FS, respectivamente induziram reduções de 48% e 43% no tamanho tumoral quando comparado com 0FS e 18% e 10% quando comparado a TAM/0FS. A redução do crescimento tumoral resultou de uma redução da proliferação celular e aumento da apoptose, sendo que parte disto foi decorrente da diminuição da expressão do IGF que se demonstrou reduzido nos grupos 10FS, TAM/FS, TAM/FS e também demonstrou que as lignanas provenientes da linhaça não estimularam a proliferação celular através do RE, o que demonstra seu efeito anti estrogênico.[91]

Outros estudos também indicam que o acréscimo de linhaça na dieta tradicional de camundongos levou a diminuição do tamanho tumoral e na incidência de metástases, isto em parte explicado pela diminuição na proliferação celular e aumento da apoptose pela diminuição da expressão do IGF-I [94] e do VEGF[95] e modulação do RE pela ligação com os fitoestógenos.[96]

Linhaça em pó na quantidade de 10 g/ dia, demonstrou aumento do comprimento médio da fase lútea do ciclo menstrual em mulheres na pré-menopausa, onde qualquer alongamento significativo da duração do ciclo global seria potencialmente benéfico na redução do risco de CM hormônio dependente.[97]

Outro nutriente presente na linhaça é o ácido  $\alpha$ -linolênico [18:3(n-3)] um ácido graxo monoinsaturado que possui sua ligação dupla no terceiro carbono a partir da metila terminal e que por reações biológicas humanas pode ser transformado em ácidos graxos ômega-3 (n-3) de longa cadeia,

principalmente o ácido eicosapentaenóico EPA [20:5(n-3)] e o ácido docosahexaenóico [DHA, 22:6(n-3)].[93, 98]

Os n-3 possuem diferentes configurações, pode ser consumido na forma de ácido  $\alpha$ -linolênico [18:3(n-3)] que é encontrado em diferentes dosagens em diversos óleos como linhaça (57%), canola (11%), soja (8%) e em alguns vegetais verdes, ou como n-3, principalmente o EPA e o DHA que são encontrados em peixes e óleos de peixes.[98] Estudos com tumores implantados em animais também indicam que o aumento do consumo de n-3 pode diminuir a velocidade do crescimento tumoral de diversos tipos de tumor como, pulmão, cólon, mama e próstata.[98, 99]

Alguns mecanismos potenciais propostos para a atividade dos n-3 contra o câncer incluem a modulação da peroxidação lipídica,[93] modulação da produção de eicosanóides e inflamação, diminuição da angiogênese e proliferação celular, melhora da suscetibilidade a apoptose, redução da atividade da aromatase reduzindo os níveis de estrogênio, além da melhora da resposta a quimioterápicos.[98, 99]

Estudo recente avaliou o tratamento associado de óleo de linhaça com trastuzumab (TRAS). Camundongos atímicos implantados com tumores de mama humanos com super expressão de HER2 (BT-474) foram divididos em grupos que receberam como tratamento TRAS nas dosagens de 2,5mg/Kg (TRAS 2,5) e 5mg/Kg (TRAS 5) com ou sem óleo de linhaça (OL) No grupo controle os tumores cresceram significativamente(187%), no grupo TRAS 2,5 tumores tratados não se alterou, enquanto nos grupos tratados com TRAS 5, OL+TRAS2.5 e OL+TRAS 5 os tumores regrediram significativamente de 75%, 89% e 84%, respectivamente, após 4 semanas de tratamento. Duas semanas após a interrupção do tratamento com TRAS, mas continuando com a mesma dieta, o tamanho do tumor em OL+TRAS 2,5 grupo foi 87% menor que no grupo TRAS2,5 e não foi diferente do grupo TRAS5 com ou sem OL. O tratamento combinando TRAS 2,5 demonstrou uma proliferação celular significativamente menor e quando comparada ao uso exclusivo de TRAS 2,5 uma maior apoptose, demonstrando que o uso de OL combinado com o TRAS

pode levar ao uso da medicação em doses menores e com melhores efeitos. [100]

Um estudo com 56 pacientes com câncer de mama *in situ* demonstrou que a resposta à quimioterapia é melhor nos pacientes com altos níveis de DHA em seu tecido adiposo mamário, indicando que o consumo passado de n-3 teria também grande influência. [101]

Hardman et al. (2005) realizaram estudo com ratos que receberam implante de CM, onde também foi demonstrado que a dieta rica em n-3 teve o mesmo efeito na diminuição do volume tumoral do que a dieta rica em n-3 associada a radioterapia ou a dieta acrescida de óleo de milho + radioterapia e que o uso de n-3 isolado pode reduzir significativamente a angiogênese tumoral e a taxa de crescimento tumoral sem o aparecimento de efeitos colaterais prejudiciais.[99]

Meta-análise de estudos caso-controle e coorte que utilizaram biomarcadores da ingestão de ácidos graxos na dieta mostrou uma proteção significativa do n-3 sobre o risco de CM nos estudos de coorte. [102] Porém, outra revisão de estudos de coorte prospectivas não encontrou associação significativa entre o consumo de n-3 e a incidência de câncer, que pode incidir em parte devido a confiança nos dados dietéticos sem dados bioquímicos concomitantes correlacionados.[103]

Segundo Hardman(2004) na sua revisão publicada na International Research Conference on Food, Nutrition, and Cancer a magnitude dos efeitos apresentados pelo n-3 indicam-no como um importante fator para o tratamento de pacientes com câncer, onde a dieta com n-3 pode ser uma estratégia significativa e atóxica para melhorar os resultados do tratamento de câncer e pode retardar ou prevenir a recorrência do câncer. Quando utilizado isolado o suplemento de n-3 pode ser uma terapia útil e alternativa para pacientes que não são candidatos a padrão tóxico terapias contra o câncer. [98]



## ***Vegetais e frutas***

Estudos epidemiológicos, apesar de não conclusivos, tem indicado um papel protetor de frutas e vegetais na prevenção de diversos tipos de câncer, inclusive no CM. [1, 10, 36, 104, 105]

Os vegetais e frutas são ricos em fibras, vitaminas, minerais e flavonóides, suas características e efeitos se diferenciam bastante devido a esta composição micro nutricional diferente dentro do mesmo grande grupo de alimentos.[10, 36]

Além destes fatores nutricionais específicos dietas ricas nestes alimentos que contem baixa densidade energética influenciam a composição corporal favorecendo a manutenção de um peso adequado.[10]

Os flavonóides são produtos secundários das plantas representados por cerca de 100.000 compostos biologicamente ativos diferentes, que são classificados conforme sua estrutura química e características funcionais e estas também determinam as características dos vegetais que os contém como sabor, cor e aroma. [10, 106]

Dentre suas ações possuem uma grande variedade de propriedades benéficas, entre elas estão às ações antioxidantes que impedem danos oxidativos às células, proteínas e DNA, regulação do ciclo celular e angiogênese.[10, 106, 107]

Na medicina tradicional oriental, há milhares de anos, a seleção de uma planta, pedaço de planta ou erva acontece pelos seus potenciais benefícios à saúde e parece estar relacionada aos flavonoides que as compõe.[106]

O resveratrol, um polifenol encontrado em uvas, [10, 108] tem sido alvo de numerosos estudos envolvendo suas propriedades como um potente agente preventivo de patologias, como por exemplo em doenças vasculares, câncer, infecções virais e processos degenerativos.[109]

O resveratrol atua no processo de carcinogênese nas suas três fases: iniciação tumoral, promoção e progressão das fases e supressão das últimas etapas da carcinogênese, como por exemplo, a angiogênese e a formação de

metástases. Além disso, é capaz de ativar a apoptose celular e aumentar a sensibilidade a drogas citotóxicas.[109]

Investigando o mecanismo anti-invasivo do resveratrol em células MDA-MB 435, estudo demonstrou que o resveratrol pode inibir a migração celular mediada pelo IGF-1, sendo este efeito, em parte, devido a supressão da sinalização de ativação da PI-3K/Akt. Além disso, também demonstrou significativa inibição das metaloproteínas da matriz (MMP-2) com concomitante diminuição da invasão celular, o que influencia a formação de metástases, uma das principais causas de morte pelo CM.[110]

Outra avaliação dos efeitos do resveratrol, porém sobre as células MCF-7 observou que o resveratrol inibiu o crescimento celular promovido pelo 17-beta-estradiol demonstrando um efeito antiestrogênico, além de inibir a expressão do fator de crescimento alfa (TGF- $\alpha$ ) e do IGF-1 e aumentar a expressão do RNAm do fator de crescimento beta (TGF- $\beta$ )[108]. Outros estudo *in vivo* também demonstraram um significativo aumento na apoptose em células tumorais mamárias, redução significativa dos níveis extracelulares de VEGF,[110] aumento da sensibilidade insulínica e redução dos níveis de IGF-1 em camundongos obesos com dieta hipercalórica.[111]

A quercetina, um dos mais abundantes flavonóides distribuídos em frutas e vegetais. É um conhecido antioxidante, com papel quimioprotetor no câncer, papel este que ocorre através de efeitos complexos como a diminuição da expressão da MMP-2 e VEGF, envolvidos na sinalização da proliferação e migração celular que leva a formação de novos vasos.[112, 113] Em células MCF-7, a quercetina também demonstrou efetiva atividade inibitória contra a proliferação celular induzida pelo 17 beta-estradiol/IGF-1.[113, 114]

Os monoterpenos são encontrados em óleos essenciais de diversas plantas, incluindo frutas, verduras e ervas. Essas substâncias parecem prevenir o processo de carcinogênese tanto na iniciação, promoção e progressão. Além disto, os monoterpenos parecem ter efeitos celulares e moleculares positivos para o tratamento de tumores de mama, fígado e pulmão, entre outros, tanto em estágios iniciais como avançados, onde interrompem o ciclo celular de

células mutadas e em seguida promovem apoptose e rediferenciação celular gerando a regressão tumoral. [115]

Como visto a maioria dos estudos são realizados com nutrientes isolados e em altas dosagens, dosagens estas difíceis de poderem ser utilizadas *in vivo*. Em investigação que utilizou combinação de resveratrol, epigalo catequinas galato e gama tocoferol, em células MCF-7, foi observado uma maior supressão de proliferação celular, modulação da expressão gênica e aumento da atividade antioxidante quando comparado ao uso isolado de cada fitoquímico.[116]

Quando avaliado o consumo de suco de tomate e as dosagens sanguíneas de carotenóides, encontrou-se que a dosagem sanguínea de licopeno, é inversamente associada a dosagem de IGF-1 em humanos saudáveis.[117]

Existem poucos estudos populacionais que avaliram a associação da dieta e o prognóstico de pacientes sobreviventes de CM,[36, 118-121] o estudo Nurses 'Health Study mostrou que adesão a uma dieta padrão prudente (caracterizada por uma dieta rica em frutas, vegetais, grãos integrais, legumes, aves e peixes) não foi associada com a mortalidade por CM, mas foi associada com a diminuição da mortalidade por outras causas em mulheres sobreviventes do CM no período de 9 anos após o diagnóstico. [120]

No estudo WHEL, o grupo intervenção (n = 1537) recebeu um telefonema, programa de aconselhamento com aulas de culinária e boletins que promoviam metas diárias de 5 porções de vegetais e 16 ml de suco de vegetais; 3 porções de frutas, 30 g de fibras e 15% até 20% do consumo de energia proveniente de gorduras. O grupo de comparação recebeu materiais impressos incentivando o programa "5 ao dia" (5 porções de vegetais e 5 porções de frutas por dia) e orientações dietéticas gerais. Em conclusão, durante uma média de 7,3 anos de seguimento, não foram encontradas evidências de que a adoção da dieta prudenteversos um incentivo de dieta "5 ao dia" diminui a reincidência do CM ou morte entre as mulheres tratadas previamente com CM em estágio inicial.[119]

Porém tem sido demonstrado que os carotenóides podem prevenir o câncer e isto se deve a sua influência sobre a proliferação e diferenciação de células epiteliais da mama, pelo seu efeito antioxidante e seus efeitos sobre a regulação da apoptose celular. [36, 105]

Nas mulheres, do grupo não intervenção do estudo WHEL, que apresentaram alta concentração plasmática de carotenóides, ocorreu uma significativa redução do risco de recorrência do CM. [36]

Outro estudo mostrou que o aumento do consumo de nutrientes, incluindo folato, vitamina C e os carotenóides, luteína,  $\beta$ -caroteno e  $\beta$ -criptoxantina, todos marcadores de uma dieta rica em vegetais e frutas foi associado a redução do risco de morrer após o diagnóstico de CM.[121] Em sobreviventes de CM que estavam interessados em mudar de vida e eram predominantemente não-fumantes, 30% das mulheres eram fisicamente ativas e consumiam pelo menos 5 porções de frutas e legumes todos os dias e tiveram uma taxa de mortalidade de aproximadamente 7% em 10 anos, o que representa a metade da taxa das pacientes com outro padrão de alimentação e atividade física. Esta redução para metade do risco foi observado tanto em mulheres obesas e não obesas.[122]

Apesar de ainda serem necessários muitos estudos, a compilação dos achados científicos existentes levou a World Cancer Research a incluir nas recomendações mundiais de alimentação, nutrição e atividade física para prevenção de câncer o consumo de pelo menos 5 porções de frutas e 5 porções de vegetais não amiláceos por dia.[10]

### **Chá verde (*camellia sinensis*)**

O chá verde e seus compostos polifenóis, representados principalmente pela epigalocatequina-3 galato, são conhecidos por possuírem atividades anti mutagênicas, anti carcinogênicas e quimiopreventivas. Estudos *in vivo* e *in vitro* identificaram diversos mecanismos associados a estes efeitos como a inibição da angiogênese[123-126] pela regulação da expressão do VEGF [124, 127], IGF-1, metaloproteínases, regulação do ciclo celular [124], indução da

apoptose, a supressão da atividade das aromatases,[128] a inibição da formação de complexos sinalizantes responsáveis pela adesão, migração (uPA, uPA receptor, vitronectina, receptor da integrina) e invasão celular (uPA, uPA receptor), alguns dos mecanismos propostos para esta ação, que levam a inibição da conduta invasiva das células cancerosas, diminuindo a incidência de metástase e melhorando o prognóstico para o tratamento.[125]

Outra revisão sobre os mecanismos moleculares de ação das catequinas das folhas do chá verde sobre o desenvolvimento de doenças proliferativas elucidou seu efeito anti-proliferativo e apoptótico por inibir a ativação dos receptores da tirosina quinase, desta forma inibindo os sinais mitogênicos do fator de crescimento derivado de plaquetas(PDGF), do IGF, do fator de crescimento epidérmico (EGF), do fator de crescimento fibroblástico(FGF) e do VEGF.[129]

Estudo *in vivo* em camundongos implantados com células MCF-7 comparou a proliferação e a apoptose de células tumorais, densidade dos microvasos e a expressão de receptores tumorais dependentes de estrogênio entre os grupos que receberam genisteína de isoflavonas de soja(GSI), concentrado de fotoquímicos de soja(SPC), chá preto(BT), chá verde(GT), combinação de SPC e GT e combinação de SPC e BT. Foi observado que GSI e SPC conduziu de uma forma dose dependente a inibição do crescimento tumoral através da inibição da proliferação celular, o GT em comparação com BT mostrou maior atividade anti tumoral, sendo que a infusão de 1,5g de folhas de chá/100ml de água produziu significativa ( $p < 0.05$ ) redução de 56% no peso final do tumor. Já a combinação de SPC e GT na proporção de 0,1% acrescido na dieta habitual reduziu o peso tumoral em 72%. Análise dos marcadores tumorais séricos mostraram que a combinação de SPC e GT inibiu a angiogênese tumoral, reduziu receptores estrogênicos e também diminuiu os níveis séricos de IGF-1.[130]

Em outro estudo que também utilizou extrato de chá verde, chá verde e concentrado de fitoquímicos da soja, o chá verde integral e não o extrato de seus polifenóis reduziu o tecido adiposo branco abdominal em 43%-60% das ratas fêmeas e 65%-70% em ratos machos. A combinação de chá verde e

concentrado de polifenóis da soja reduziu os níveis séricos de IGF-1 em machos e fêmeas de forma sinérgica, além de reduzir os níveis de estrogênio sérico nas fêmeas e testosterona nos machos e em ambos os sexos também aconteceu a redução da leptina.[131]

As atividades antidiabéticas, anti obesidade e anti-inflamatórias também já foram identificadas no chá verde. Quando ratos alimentados com dieta rica em frutose receberam extrato de chá verde na quantidade de 1g ou 2g/Kg de ração foi demonstrado uma regulação na expressão de genes responsáveis pela expressão dos transportadores da glicose e de genes responsáveis pela sinalização insulínica que incluía o IGF-1.[132]

Quando combinado o uso de chá verde com a terapia com tamoxifeno foi observado aumento do efeito de inibição da proliferação celular em células humanas ER positivo MCF-7, ZR75, T47D *in vitro*, aumento da apoptose celular tumoral, supressão da angiogênese, diminuição da expressão de RE, efeitos que demonstram que a terapia combinada de chá verde com tamoxifeno tem efeito mais significativo do que a terapia isolada com tamoxifeno *in vitro* e *in vivo*. [126]

Meta-análise de estudos epidemiológicos em 2005 concluiu que os estudos epidemiológicos atuais suportam a hipótese de que o chá verde proteja contra o CM, enquanto sugeriu que o consumo de chá preto pode estar associado a uma promoção da fase final da carcinogênese mamária, assim são necessários estudos de coorte com maior tempo de seguimento para elucidar o efeito do chá preto em diferentes estágios de desenvolvimento do CM. [128]

Meta análise de estudos entre 1998 e 2009 mostrou que o maior consumo de chá verde (mais de três xícaras por dia) foi inversamente associado com a recorrência do CM (RR=0,73 IC 95% 0,56-0,96). A análise de estudos caso-controle sugere uma relação inversa entre o consumo de chá verde e a incidência de CM (RR=0,81 IC 95% 0,75-0,88) enquanto que nenhuma associação foi encontrada entre os estudos de coorte que avaliaram incidência de CM.[133]

Esta heterogeneidade dos dados da associação do CM e o consumo de chá verde pode estar relacionada às diferentes características genéticas entre as mulheres e também a diferenças de concentrações hormonais em mulheres pré e pós menopausa. [134, 135]

Mulheres com baixa atividade do genótipo gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) tiveram um risco reduzido de CM em comparação com os genótipos que possuem alta atividade da enzima. Estudo experimental mostrou que os polifenóis do chá verde poderiam inibir a produção de espécies reativas de oxigênio induzidas pela angiotensina II.[134]

Em estudo caso controle não houve associação entre frequência de consumo de chá verde e o risco de CM quando analisadas todas as mulheres ou aquelas com baixa atividade de ECA, no entanto, a frequência de consumo de chá verde foi associado com uma diminuição significativa no risco de CM para as mulheres que bebiam chá verde com uma frequência mensal ou semanal.[134]

## **Soja**

Resultados de diversos estudos epidemiológicos e experimentais *in vivo* e *in vitro* sugerem que o consumo do feijão de soja pode contribuir para a redução da incidência de diversos tipos de câncer, incluindo o CM. [136-139]

Uma meta análise de estudos epidemiológicos demonstrou que o efeito protetor da soja para o CM foi encontrado nos estudos conduzidos na população asiáticas e este mesmo efeito não foi demonstrado nos estudos na população ocidental. O efeito das isoflavonas também parece ser influenciado pelo estado menopausal, a associação inversa entre o consumo de soja e o risco de incidência ou reincidência de CM foi mais forte em mulheres na pós-menopausa do que na pré-menopausa [139]

Uma meta análise que avaliou a associação do consumo de soja e recorrência de CM demonstrou associação inversa (RR=0.8, IC 95%I: 0.70–0.99) do consumo de soja com CM.[139]

Estudo com diversos tipos de isoflavonas (genisteína, dadzeína, fator 2, orobol e 7, 8, 4'-TriOH) provenientes do extrato de grão de soja fermentado demonstraram ter efeitos na angiogênese, diminuindo a proliferação celular induzida pelo VEGF e expressão do fator de transcrição Ets 1, conhecidamente implicados na formação de novos vasos.[140]

A genisteína é a principal isoflavona oriunda soja e parece possuir propriedades antitumorais, anti-metastásicas e antiangiogênicas [136-138] Quando avaliado o mecanismo de atuação da genisteína foi observado sua atuação na inibição da proteína tirosina quinase (PTK) que esta envolvida na fosforilação dos resíduos de tirosil dos receptores da membrana, levando a transdução do sinal e assim inibindo a topoisomerase II, que participa da replicação, transcrição e reparação do DNA. Através do bloqueio das atividades da PTK, da topoisomerase II e da metaloproteína da matriz - 9 (MMP-9) induz a inibição da expressão de em torno de 11 genes, incluindo o do VEGF. Sendo assim a genisteína pode interromper o crescimento, a proliferação e a invasão celular, bem como a angiogênese.[137, 141]

Outros estudos sobre o efeito da genisteína em células MCF-7 e HER-2 positivo mostraram seu efeito na diminuição do crescimento tumoral[142] e também elucidaram os mecanismos moleculares de inibição da angiogênese, que diminuiu significativamente após o tratamento com genisteína, sugerindo que a genisteína poderia inibir a expressão do VEGF, MMP-2, 9 e UPA em células de CM que super expressam HER-2.[143]

No entanto existe uma discussão ainda inconclusiva sobre o efeito dos fitoestrógenos consumidos e seus metabólitos ativos produzidos pela microbiota intestinal. [138]

Os fitoestrógenos possuem menor afinidade pelos RE alfa e RE beta do que o estradiol, sendo que esta afinidade é maior pelo receptor RE beta e se difere entre os diversos tipos de fitoestrógenos. Assim, ainda existe a discussão sobre o efeito competitivo dos fitoestrógenos com o estradiol pela ligação aos RE no qual poderiam exercer uma função estrogênica ou antiestrogênica que varia conforme o tipo do fito hormônio e as características celulares do tecido.[138]



Neste sentido estudos com genisteína, apesar de inconclusivos, demonstram que a genisteína pode aumentar a proliferação de células humanas de câncer de mama ER positivo *in vitro* e *in vivo*, além de aumentar o crescimento da glândula mamária e de células mamárias cancerosas em ratos atímicos e diminuir a eficácia do tamoxifeno.[136, 138, 142, 144]

Dados indicam que o IGF-1 também possa ser influenciado pelo consumo de alimentos derivados da soja.[145] Em estudo *in vivo* a administração em conjunto de chá verde e soja demonstrou reduzir os níveis de IGF-1 e estrogênio sérico. [131]

A análise do efeito do consumo de alimentos a base de soja sobre os níveis de IGF-1 circulante e IGF vinculado a IGFBP-3 entre 196 mulheres saudáveis na pré-menopausa durante 2 anos aleatórios de triagem nutricional, demonstrou que o grupo de intervenção que consumia diariamente duas porções de alimentos de soja, incluindo tofu, extrato de soja, proteína de soja e grãos de soja (equivalente a 50 mg de isoflavonas e 5.22 de proteína de soja por porção) não teve alteração significativa nas dosagens de IGF-1, IGFBP-3, e sua razão molar durante todo o período estudado. No entanto, a excreção urinária de isoflavona durante o período do estudo foi positivamente associado com IGF-1 ( $p=0,04$ ) e fracamente associado com a relação IGF-1: IGFBP-3 ( $p=0,06$ ), o que demonstra a importância da metabolização intestinal para a expressão do efeito. Assim ainda são necessários mais estudo para provar esta relação entre o alimento soja e seus constituintes (isoflavonas ou proteína) e o sistema IGF.[145]

### ***Leite de vaca e derivados***

Muitos estudos sobre fatores dietéticos que influem no CM foram voltados para a quantidade de gordura consumida e o risco de CM, porém atualmente alguns estudos tem avaliado a associação entre o consumo de leite de vaca e produtos derivados do leite de vaca e a incidência do CM, visto que estes produtos além de conterem gordura saturada, como no caso do leite integral e dos queijos gordos, podem conter fatores de crescimento como o

IGF-1, hormônios, diversos contaminantes químicos e pesticidas que podem vir a influenciar a proliferação de células de tumores mamários. [146-149]

A análise do leite de vacas tratadas com hormônio do crescimento demonstrou níveis aumentados de IGF-1[150], e estes níveis são afetados por outros fatores como a paridade, práticas agrícolas e pelo período de lactação, sendo que as concentrações de IGFBP-3 também variam conforme o período de lactação.[50]

Evidências convergem para a hipótese do leite de vacas tratadas com hormônios ser um fator de risco em potencial para o desenvolvimento de CM e câncer gastrointestinal.[150]

Ainda não existe consenso sobre o efeito da pasteurização, processo de industrialização do leite de vaca, sobre a quantidade de IGF-1, havendo relatos de que não é alterada [50] ou que pode ser aumentada.[150]

Em ratos adultos foi demonstrado que o IGF-1 é absorvido pelo trato gastrointestinal e que este IGF-1 pode desempenhar efeito no fígado ou em tecido periféricos.[149, 150]

Estudo em animais demonstrou que o consumo de leite de vaca promoveu a carcinogênese em tumores mamários, além de estar associado a uma maior estrogenicidade apesar de manter os mesmos níveis séricos de estradiol.[151]

No entanto existe uma discussão a respeito da representatividade da quantidade de IGF-1 presente no leite de vaca ou derivados consumidos perante a quantidade produzida endogenamente pelos humanos e se a absorção intestinal deste IGF-1 realmente acontece. [50]

Estudo de revisão identificou trabalhos que avaliaram a concentração sérica de IGF-1 em humanos praticantes de endurance, após consumirem colostro bovino e após o consumo de 60g/dia de colostro não foi demonstrado alteração nos níveis séricos de IGF-1.[50]

Já estudo caso controle sobre CM a partir do European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) demonstrou associação positiva

significativa ( $p=0,007$ ) entre o consumo de leite de vaca e a concentração sérica de IGF-1.[57]

Em 2009, uma revisão sistemática de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados sugeriu que o nível sérico de IGF-1 pode ser aumentado pelo consumo do leite, 76,9% dos estudos transversais apresentaram correlação estatisticamente positiva entre o consumo de leite e os níveis circulantes de IGF-1. Nos ensaios clínicos randomizados o grupo intervenção com maior consumo de leite teve um aumento significativo de 13,8 ng/ml nos níveis de IGF-1.[149]

Em contraste com estes dados os produtos lácteos também são fontes de cálcio e vitamina D, elementos nutricionais que parecem reduzir o risco de CM.[146, 148]

Estudos em animais sugerem que a hiperproliferação e hiperplasia de células epiteliais mamárias pode ser reduzida pelo cálcio e vitamina D.[50]

Em parte isto poderia ser explicado pela regulação que o cálcio exerce sobre a enzima ácido graxo sintetase, esta enzima é super expressa pelas células de CM e é a principal enzima necessária para a biossíntese de ácidos graxos endógenos, um processo que tem sido relacionados com a proliferação celular.[50]

Este efeito benéfico do cálcio no CM não é consenso e o estudo EPIC demonstrou associação positiva significativa ( $p<0.001$ ), entre IGF-1 e o consumo de cálcio. [57]

Outro nutriente encontrado nos produtos lácteos, bem como na carne bovina é o CLA que em estudos *in vitro* e *in vivo* tem demonstrado possuir atividade anti-câncer, sendo esta atividade decorrente em parte pela diminuição da expressão do VEGF.[88] Já outro estudo piloto para analisar o efeito do CLA da dieta em modelo de camundongo para CM invasivo encontrou incidência tumoral significativamente maior nos animais tratados com CLA ( $p=0,009$ ).[90]

Coorte prospectiva de mulheres norueguesas mostrou uma tendência protetora do consumo de queijos brancos, onde as mulheres pré-menopausa que tinham o maior consumo de queijo branco tinham metade do risco de CM comparadas com aquelas com o menor consumo (RR=0,50 IC 95% 0,29-0,87) e o consumo de cálcio total tende a ser inversamente relacionado ao CM na pré-menopausa (RR 0,65, IC de 95% 0,39-1,08) e na pós-menopausa (RR=0,85, IC 95% 0,70-1,04). Sugerindo uma tendência a proteção, porém sem associação significativa.[152]

Estudo caso controle realizado no nordeste do Brasil indicou que o consumo de produtos lácteos, duas vezes por dia está fortemente correlacionado com proteção contra o CM (OR = 0,04, 95% IC: 0,01-0,15).[4] Porém, duas revisões de literatura dos anos de 2004 e 2005 analisaram e compararam estudos de coorte e caso controle e notaram que existem dados muito controversos e chegaram a conclusão de que não existem evidências epidemiológicas suficientes para dar suporte a afirmação de que existe associação entre o consumo de produtos lácteos e o risco de desenvolver CM.[146, 148]

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Identificar se o consumo de carnes vermelhas, leite de vaca e derivados, cereais integrais e refinados, linhaça, soja, chá verde, vegetais e frutas e os níveis séricos de glicose, IGF-1 e VEGF apresentam associação com os fatores prognósticos clínicos e patológicos do câncer de mama.

### **Objetivos específicos**

- Avaliar os hábitos alimentares em uma coorte de pacientes com câncer de mama provenientes de um centro de referência no Sul do Brasil e associá-los a:

- diferentes categorias de escore do IMC;
- circunferência da cintura;
- relação cintura quadril;
- estadiamento do câncer de mama;
- níveis séricos de VEGF, IGF-1 e glicemia em jejum.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organization, W.H., *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. WHO technical report series 916, Geneva 2003.
2. Câncer., B.M.d.S.I.N.d., *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer., INCA, Editor*. 2009: Rio de Janeiro.
3. Sasco, A.J., *Breast cancer and the environment*. Horm Res, 2003. **60 Suppl 3**: p. 50.
4. Lima, F.E., et al., *Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer*. Cad Saude Publica, 2008. **24**(4): p. 820-8.
5. Dulak, J., *Nutraceuticals as anti-angiogenic agents: hopes and reality*. J Physiol Pharmacol, 2005. **56 Suppl 1**: p. 51-67.
6. Yance, D.R., Jr. and S.M. Sagar, *Targeting angiogenesis with integrative cancer therapies*. Integr Cancer Ther, 2006. **5**(1): p. 9-29.
7. Holmes, M.D., et al., *Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(9): p. 852-61.
8. Lajous, M., et al., *Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(5): p. 1384-91.
9. Wayne, S.J., et al., *Dietary fiber is associated with serum sex hormones and insulin-related peptides in postmenopausal breast cancer survivors*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **112**(1): p. 149-58.
10. Research., W.C.R.F.A.I.f.C., *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. 2007Washington DC: AICR,.
11. Vona-Davis, L., M. Howard-McNatt, and D.P. Rose, *Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer*. Obes Rev, 2007. **8**(5): p. 395-408.

12. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
13. Reeves, G.K., et al., *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study*. BMJ, 2007. **335**(7630): p. 1134.
14. Cleveland, R.J., et al., *Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(9): p. 1803-11.
15. Jones K, G.R., *Type II diabetes and breast cancer a potentially modifiable risk factor?*, in *San Antonio Breast Cancer Symposium* Saturday, December 15, 2007: San Antonio.
16. Michels, K.B., et al., *Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study*. Diabetes Care, 2003. **26**(6): p. 1752-8.
17. Renehan, A.G., M. Harvie, and A. Howell, *Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on*. Endocr Relat Cancer, 2006. **13**(2): p. 273-8.
18. Creighton CJ, C.A., Lazard ZW, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Lee AV, *Insulin-like growth factor I activates gene transcription programs strongly associated with ER breast cancer and poor patient prognosis.*, in *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2007.
19. Emaus, A., et al., *17-beta-estradiol in relation to age at menarche and adult obesity in premenopausal women*. Hum Reprod, 2008. **23**(4): p. 919-27.
20. Key, T.J., et al., *Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(16): p. 1218-26.
21. Altekruse SF, K.C., Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). , *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*, in *National Cancer Institute*. November 2009

SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010., [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).

22. Koifmam, E.d.A.S., *Fatores prognóstocs no câncer de mama feminino*. Revista Brasileira de Cancerologia, 2002. **48**(1): p. 113-31.
23. Pedersen, L., et al., *The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients*. Breast, 2004. **13**(3): p. 188-93.
24. Hulka, B.S. and P.G. Moorman, *Breast cancer: hormones and other risk factors*. Maturitas, 2008. **61**(1-2): p. 203-13; discussion 213.
25. Vogel, V.G., *Breast cancer prevention: a review of current evidence*. CA Cancer J Clin, 2000. **50**(3): p. 156-70.
26. Key, T.J., et al., *The effect of diet on risk of cancer*. Lancet, 2002. **360**(9336): p. 861-8.
27. Brasil, M.d.S.-. *TNM: classificação de tumores malignos*, INCA, Editor. 2004: Rio de Janeiro.
28. Brunello, A., et al., *Chemotherapy and targeted agents for elderly women with advanced breast cancer*. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2008. **3**(3): p. 187-201.
29. Mendonça, G.A. et al., *Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil*. Cad. Saúde Pública, 2004. **20**(5): p. 1232-1239.
30. Costa, S.D., et al., *Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer--results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up*. Eur J Cancer, 2002. **38**(10): p. 1329-34.
31. Strumylaite, L., et al., *Cadmium concentration in biological media of breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat, 2011. **125**(2): p. 511-7.
32. Pieta, B., et al., *Women's lifestyle and the risk of breast tumors*. Eur J Gynaecol Oncol, 2009. **30**(2): p. 186-9.



33. Bissonauth, V., et al., *Weight History, Smoking, Physical Activity and Breast Cancer Risk among French-Canadian Women Non-Carriers of More Frequent BRCA1/2 Mutations*. J Cancer Epidemiol, 2009. **2009**: p. 748367.
34. Holmes, M.D., et al., *Smoking and survival after breast cancer diagnosis*. Int J Cancer, 2007. **120**(12): p. 2672-7.
35. Sagiv, S.K., et al., *Active and passive cigarette smoke and breast cancer survival*. Ann Epidemiol, 2007. **17**(5): p. 385-93.
36. Kellen, E., et al., *Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review*. Breast Cancer Res Treat, 2009. **114**(1): p. 13-22.
37. Singletary, K.W. and S.M. Gapstur, *Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms*. JAMA, 2001. **286**(17): p. 2143-51.
38. *Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico 2010*: Brasília.
39. Ibrahim, E.M. and A. Al-Homaidh, *Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies*. Med Oncol, 2010.
40. Devoogdt, N., et al., *Physical activity levels after treatment for breast cancer: one-year follow-up*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **123**(2): p. 417-25.
41. McTiernan, A., *Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified?* Oncologist, 2003. **8**(4): p. 326-34.
42. Campa, D., et al., *Variation in genes coding for AMP-activated protein kinase (AMPK) and breast cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC)*. Breast Cancer Res Treat, 2010.
43. Cleary, M.P. and M.E. Grossmann, *Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection*. Endocrinology, 2009. **150**(6): p. 2537-42.
44. Carmichael, A.R., *Obesity and prognosis of breast cancer*. Obes Rev, 2006. **7**(4): p. 333-40.

45. Kawai, M., et al., *Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study*. Br J Cancer, 2010. **103**(9): p. 1443-7.
46. Brasil, *Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física.*, I.N.d.C.-. INCA, Editor. 2009: Rio de Janeiro.
47. Amaral, P., et al., *Body fat and poor diet in breast cancer women*. Nutr Hosp, 2010. **25**(3): p. 456-61.
48. Moschos, S.J. and C.S. Mantzoros, *The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications*. Oncology, 2002. **63**(4): p. 317-32.
49. Jerome, L., L. Shiry, and B. Leyland-Jones, *Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions*. Endocr Relat Cancer, 2003. **10**(4): p. 561-78.
50. Parodi, P.W., *Dairy product consumption and the risk of breast cancer*. J Am Coll Nutr, 2005. **24**(6 Suppl): p. 556S-68S.
51. Gomes, M.R. and J. Tirapegui, *Relacao entre o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) e atividade fisica* Rev. bras. ativ. fis. saúde, 1998. **3**(4): p. 66-76.
52. Key, T.J., et al., *Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies*. Lancet Oncol, 2010. **11**(6): p. 530-42.
53. Probst-Hensch, N.M., et al., *Determinants of circulating insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations in a cohort of Singapore men and women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. **12**(8): p. 739-46.
54. Dunn, S.E., et al., *Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) alters drug sensitivity of HBL100 human breast cancer cells by inhibition of apoptosis induced by diverse anticancer drugs*. Cancer Res, 1997. **57**(13): p. 2687-93.

55. Giovannucci, E., *Nutritional factors in human cancers*. Adv Exp Med Biol, 1999. **472**: p. 29-42.
56. Morimoto, L.M., et al., *Variation in plasma insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3: personal and lifestyle factors (United States)*. Cancer Causes Control, 2005. **16**(8): p. 917-27.
57. Norat, T., et al., *Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women*. Eur J Clin Nutr, 2007. **61**(1): p. 91-8.
58. Maskarinec, G., Y. Takata, and R. Kaaks, *The relation between nutritional factors and insulin-like growth factor-I in premenopausal women of different ethnicity*. Eur J Nutr, 2005. **44**(2): p. 105-13.
59. Tarta, C., et al., *Angiogênese no carcinoma colorretal: revisão e perspectivas*. Rev bras Coloproct, 2000. **20**(4): p. 227-230.
60. Milkiewicz, M., et al., *Regulators of angiogenesis and strategies for their therapeutic manipulation*. Int J Biochem Cell Biol, 2006. **38**(3): p. 333-57.
61. Papetti, M. and I.M. Herman, *Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis*. Am J Physiol Cell Physiol, 2002. **282**(5): p. C947-70.
62. Folkman, J., et al., *Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis*. J Exp Med, 1971. **133**(2): p. 275-88.
63. Folkman, J., *Incipient angiogenesis*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(2): p. 94-5.
64. Weidner, N., et al., *Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma*. N Engl J Med, 1991. **324**(1): p. 1-8.
65. Weidner, N., et al., *Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 1992. **84**(24): p. 1875-87.
66. Reeves, K.W., et al., *Vascular endothelial growth factor and breast cancer risk*. Cancer Causes Control, 2009. **20**(3): p. 375-86.

67. Xie, X.D., et al., *[Relation of lymphatic microvessel density detected by monoclonal antibody D2-40 with VEGF-C expression in breast cancer]*. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2008. **30**(5): p. 356-60.
68. Slavin, J.L., *Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk*. J Am Coll Nutr, 2000. **19**(3 Suppl): p. 300S-307S.
69. Slavin, J., *Why whole grains are protective: biological mechanisms*. Proc Nutr Soc, 2003. **62**(1): p. 129-34.
70. Tsubaki, J., et al., *Effects of sodium butyrate on expression of members of the IGF-binding protein superfamily in human mammary epithelial cells*. J Endocrinol, 2001. **169**(1): p. 97-110.
71. Soares, S.E., *Ácidos fenólicos como antioxidantes*. Rev. Nutr., 2002, jan/abr. **15**(1): p. 71-81.
72. Adom, K.K. and R.H. Liu, *Antioxidant activity of grains*. J Agric Food Chem, 2002. **50**(21): p. 6182-7.
73. Cho, E., et al., *Premenopausal dietary carbohydrate, glycemic index, glycemic load, and fiber in relation to risk of breast cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. **12**(11 Pt 1): p. 1153-8.
74. Sampaio, H.A., et al., *Índice glicêmico e carga glicêmica de dietas consumidas por indivíduos obesos*. Rev. Nutr, nov./dez., 2007. **20**(6): p. 615-624.
75. Barclay, A.W., et al., *Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(3): p. 627-37.
76. Barnard, R.J., et al., *Effects of a low-fat, high-fiber diet and exercise program on breast cancer risk factors in vivo and tumor cell growth and apoptosis in vitro*. Nutr Cancer, 2006. **55**(1): p. 28-34.
77. Silvera, S.A., et al., *Dietary carbohydrates and breast cancer risk: a prospective study of the roles of overall glycemic index and glycemic load*. Int J Cancer, 2005. **114**(4): p. 653-8.

78. Wen, W., et al., *Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk in Chinese women*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(1): p. 283-9.
79. Tappel, A., *Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases*. Med Hypotheses, 2007. **68**(3): p. 562-4.
80. Andersson, A.M. and N.E. Skakkebaek, *Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health*. Eur J Endocrinol, 1999. **140**(6): p. 477-85.
81. Updike, M.S., et al., *Decreased MCF-7 breast cancer cell proliferation by serum from a selected line of beef cattle*. Anticancer Res, 2005. **25**(2A): p. 871-4.
82. Gooderham, S.N.L.a.N.J., *The Cooked Meat-Derived Genotoxic Carcinogen 2-Amino-3-Methylimidazo[4,5-b]Pyridine Has Potent Hormone-Like Activity: Mechanistic Support for a Role in Breast Cancer*. Cancer Res, 2007. **67**(19): p. 9597-602.
83. Linos, E., et al., *Red meat consumption during adolescence among premenopausal women and risk of breast cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. **17**(8): p. 2146-51.
84. Brinkman, M.T., et al., *Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations*. Eur J Clin Nutr, 2010. **64**(2): p. 176-83.
85. Hermann, S., J. Linseisen, and J. Chang-Claude, *Nutrition and breast cancer risk by age 50: a population-based case-control study in Germany*. Nutr Cancer, 2002. **44**(1): p. 23-34.
86. Cui, X., et al., *Dietary patterns and breast cancer risk in the shanghai breast cancer study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(7): p. 1443-8.
87. Wang, L.S., et al., *Conjugated linoleic acid induces apoptosis through estrogen receptor alpha in human breast tissue*. BMC Cancer, 2008. **8**: p. 208.

88. Wang, L.S., et al., *Effects of human breast stromal cells on conjugated linoleic acid (CLA) modulated vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) expression in MCF-7 cells*. *Anticancer Res*, 2005. **25**(6B): p. 4061-8.
89. De La Torre, A., et al., *Beef conjugated linoleic acid isomers reduce human cancer cell growth even when associated with other beef fatty acids*. *Br J Nutr*, 2006. **95**(2): p. 346-52.
90. Flowers, M., et al., *Pilot study on the effects of dietary conjugated linoleic acid on tumorigenesis and gene expression in PyMT transgenic mice*. *Carcinogenesis*, 2010. **31**(9): p. 1642-9.
91. Chen, J., et al., *Flaxseed alone or in combination with tamoxifen inhibits MCF-7 breast tumor growth in ovariectomized athymic mice with high circulating levels of estrogen*. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007. **232**(8): p. 1071-80.
92. Wang, C.Z., et al., *Production of enterodiol from defatted flaxseeds through biotransformation by human intestinal bacteria*. *BMC Microbiol*, 2010. **10**: p. 115.
93. Wang, L., J. Chen, and L.U. Thompson, *The inhibitory effect of flaxseed on the growth and metastasis of estrogen receptor negative human breast cancer xenografts attributed to both its lignan and oil components*. *Int J Cancer*, 2005. **116**(5): p. 793-8.
94. Chen, J., P.M. Stavro, and L.U. Thompson, *Dietary flaxseed inhibits human breast cancer growth and metastasis and downregulates expression of insulin-like growth factor and epidermal growth factor receptor*. *Nutr Cancer*, 2002. **43**(2): p. 187-92.
95. Dabrosin, C., et al., *Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts*. *Cancer Lett*, 2002. **185**(1): p. 31-7.
96. Power, K.A. and L.U. Thompson, *Can the combination of flaxseed and its lignans with soy and its isoflavones reduce the growth stimulatory effect of soy and its isoflavones on established breast cancer?* *Mol Nutr Food Res*, 2007. **51**(7): p. 845-56.

97. Phipps, W.R., et al., *Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(5): p. 1215-9.
98. Hardman, W.E., *(n-3) fatty acids and cancer therapy*. J Nutr, 2004. **134**(12 Suppl): p. 3427S-3430S.
99. Hardman, W.E., et al., *Dietary omega-3 fatty acids and ionizing irradiation on human breast cancer xenograft growth and angiogenesis*. Cancer Cell Int, 2005. **5**(1): p. 12.
100. Mason, J.K., J. Chen, and L.U. Thompson, *Flaxseed oil-trastuzumab interaction in breast cancer*. Food Chem Toxicol, 2010. **48**(8-9): p. 2223-6.
101. Bougnoux, P., et al., *Cytotoxic drugs efficacy correlates with adipose tissue docosahexaenoic acid level in locally advanced breast carcinoma*. Br J Cancer, 1999. **79**(11-12): p. 1765-9.
102. Saadatian-Elahi, M., et al., *Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis*. Int J Cancer, 2004. **111**(4): p. 584-91.
103. MacLean, C.H., et al., *Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review*. JAMA, 2006. **295**(4): p. 403-15.
104. La Vecchia, C., et al., *Nutrition and health: epidemiology of diet, cancer and cardiovascular disease in Italy*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2001. **11**(4 Suppl): p. 10-5.
105. Freudenheim, J.L., et al., *Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients*. J Natl Cancer Inst, 1996. **88**(6): p. 340-8.
106. Kandaswami, C., et al., *The antitumor activities of flavonoids*. In Vivo, 2005. **19**(5): p. 895-909.
107. Schindler, R. and R. Mentlein, *Flavonoids and vitamin E reduce the release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor from human tumor cells*. J Nutr, 2006. **136**(6): p. 1477-82.
108. Lu, R. and G. Serrero, *Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells*. J Cell Physiol, 1999. **179**(3): p. 297-304.

109. Delmas, D., et al., *Resveratrol as a chemopreventive agent: a promising molecule for fighting cancer*. *Curr Drug Targets*, 2006. **7**(4): p. 423-42.
110. Tang, F.Y., et al., *Resveratrol inhibits migration and invasion of human breast-cancer cells*. *Mol Nutr Food Res*, 2008. **52**(6): p. 683-91.
111. Baur, J.A., et al., *Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet*. *Nature*, 2006. **444**(7117): p. 337-42.
112. Oh, S.J., et al., *Inhibition of angiogenesis by quercetin in tamoxifen-resistant breast cancer cells*. *Food Chem Toxicol*, 2010. **48**(11): p. 3227-34.
113. Tan, W.F., et al., *Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential*. *Eur J Pharmacol*, 2003. **459**(2-3): p. 255-62.
114. Lin, C.W., et al., *IGF-I plus E2 induces proliferation via activation of ROS-dependent ERKs and JNKs in human breast carcinoma cells*. *J Cell Physiol*, 2007. **212**(3): p. 666-74.
115. Gould, M.N., *Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes*. *Environ Health Perspect*, 1997. **105 Suppl 4**: p. 977-9.
116. Hsieh, T.C. and J.M. Wu, *Suppression of cell proliferation and gene expression by combinatorial synergy of EGCG, resveratrol and gamma-tocotrienol in estrogen receptor-positive MCF-7 breast cancer cells*. *Int J Oncol*, 2008. **33**(4): p. 851-9.
117. Riso, P., et al., *Effect of a tomato drink intervention on insulin-like growth factor (IGF)-1 serum levels in healthy subjects*. *Nutr Cancer*, 2006. **55**(2): p. 157-62.
118. Rock, C.L., *Diet and breast cancer: can dietary factors influence survival?* *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2003. **8**(1): p. 119-32.
119. Pierce, J.P., et al., *Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial*. *JAMA*, 2007. **298**(3): p. 289-98.
120. Kroenke, C.H., et al., *Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(36): p. 9295-303.



121. McEligot, A.J., et al., *Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer*. *Nutr Cancer*, 2006. **55**(2): p. 132-40.
122. Pierce, J.P., et al., *Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(17): p. 2345-51.
123. Matsubara, K., et al., *Catechin conjugated with fatty acid inhibits DNA polymerase and angiogenesis*. *DNA Cell Biol*, 2006. **25**(2): p. 95-103.
124. Shankar, S., S. Ganapathy, and R.K. Srivastava, *Green tea polyphenols: biology and therapeutic implications in cancer*. *Front Biosci*, 2007. **12**: p. 4881-99.
125. Slivova, V., et al., *Green tea polyphenols modulate secretion of urokinase plasminogen activator (uPA) and inhibit invasive behavior of breast cancer cells*. *Nutr Cancer*, 2005. **52**(1): p. 66-73.
126. Sartippour, M.R., et al., *The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer*. *Carcinogenesis*, 2006. **27**(12): p. 2424-33.
127. Sartippour, M.R., et al., *Green tea inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) induction in human breast cancer cells*. *J Nutr*, 2002. **132**(8): p. 2307-11.
128. Sun, C.L., et al., *Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies*. *Carcinogenesis*, 2006. **27**(7): p. 1310-5.
129. Gouni-Berthold, I. and A. Sachinidis, *Molecular mechanisms explaining the preventive effects of catechins on the development of proliferative diseases*. *Curr Pharm Des*, 2004. **10**(11): p. 1261-71.
130. Zhou, J.R., et al., *Combined inhibition of estrogen-dependent human breast carcinoma by soy and tea bioactive components in mice*. *Int J Cancer*, 2004. **108**(1): p. 8-14.
131. Zhou, J.R., L. Li, and W. Pan, *Dietary soy and tea combinations for prevention of breast and prostate cancers by targeting metabolic syndrome elements in mice*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **86**(3): p. s882-8.

132. Cao, H., et al., *Green tea polyphenol extract regulates the expression of genes involved in glucose uptake and insulin signaling in rats fed a high fructose diet*. J Agric Food Chem, 2007. **55**(15): p. 6372-8.
133. Ogunleye, A.A., F. Xue, and K.B. Michels, *Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **119**(2): p. 477-84.
134. Yuan, J.M., et al., *Green tea intake, ACE gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore*. Carcinogenesis, 2005. **26**(8): p. 1389-94.
135. Dai, Q., et al., *Is green tea drinking associated with a later onset of breast cancer?* Ann Epidemiol, 2010. **20**(1): p. 74-81.
136. Radzikowski, C., et al., *[Genistein: a soy isoflavone revealing a pleiotropic mechanism of action - clinical implications in the treatment and prevention of cancer]*. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2004. **58**: p. 128-39.
137. Ravindranath, M.H., et al., *Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein*. Adv Exp Med Biol, 2004. **546**: p. 121-65.
138. Oseni, T., et al., *Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens*. Planta Med, 2008. **74**(13): p. 1656-65.
139. Dong, J.Y. and L.Q. Qin, *Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies*. Breast Cancer Res Treat, 2011. **125**(2): p. 315-23.
140. Kiriakidis, S., et al., *Novel tempeh (fermented soyabean) isoflavones inhibit in vivo angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane assay*. Br J Nutr, 2005. **93**(3): p. 317-23.
141. Su, S.J., et al., *The novel targets for anti-angiogenesis of genistein on human cancer cells*. Biochem Pharmacol, 2005. **69**(2): p. 307-18.
142. Yang, X., et al., *Genistein induces enhanced growth promotion in ER-positive/erbB-2-overexpressing breast cancers by ER-erbB-2 cross talk and p27/kip1 downregulation*. Carcinogenesis, 2010. **31**(4): p. 695-702.

143. Yu, X.P., M.T. Mi, and J.D. Zhu, *[Effect of genistein on expression of angiogenesis related factors in HER-2/neu-overexpressing breast cancer cells]*. Shi Yan Sheng Wu Xue Bao, 2004. **37**(3): p. 251-3.
144. Helferich, W.G., J.E. Andrade, and M.S. Hoagland, *Phytoestrogens and breast cancer: a complex story*. Inflammopharmacology, 2008. **16**(5): p. 219-26.
145. Maskarinec, G., et al., *Insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 in a 2-year soya intervention among premenopausal women*. Br J Nutr, 2005. **94**(3): p. 362-7.
146. Moorman, P.G. and P.D. Terry, *Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(1): p. 5-14.
147. Outwater, J.L., A. Nicholson, and N. Barnard, *Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis*. Med Hypotheses, 1997. **48**(6): p. 453-61.
148. Al Sarakbi, W., M. Salhab, and K. Mokbel, *Dairy products and breast cancer risk: a review of the literature*. Int J Fertil Womens Med, 2005. **50**(6): p. 244-9.
149. Qin, L.Q., K. He, and J.Y. Xu, *Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review*. Int J Food Sci Nutr, 2009. **60 Suppl 7**: p. 330-40.
150. Epstein, S.S., *Unlabeled milk from cows treated with biosynthetic growth hormones: a case of regulatory abdication*. Int J Health Serv, 1996. **26**(1): p. 173-85.
151. Qin, L.Q., et al., *Milk inhibits the regression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized rats*. Nutr Cancer, 2008. **60**(4): p. 505-10.
152. Hjartaker, A., et al., *Dairy consumption and calcium intake and risk of breast cancer in a prospective cohort: the Norwegian Women and Cancer study*. Cancer Causes Control, 2010. **21**(11): p. 1875-85.

153. Ministério da Saúde, Brasil., *Controle de Câncer de Mama - Documento de Consenso*, I.N.d.C. (INCA), Editor. 2004: Rio de Janeiro.

## **ARTIGO**

### **Association between food habits, angiogenic and growth factors and histological prognostic factors in patients with newly diagnosed breast cancer**

Paloma Tusset<sup>1</sup>, Mauren Minuzzo<sup>2</sup>, Fernanda Reiniger da Luz<sup>3</sup>, Juliana Kühne<sup>4</sup>,  
Huander Andreolla<sup>5</sup>, Melissa da Silva Terres Boucinha<sup>6</sup>, Lidia Rosi Medeiros<sup>7</sup>,  
Rejane Tavares<sup>8</sup>, Gustavo Muller Lara<sup>9</sup>, Daniela Dornelles Rosa<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences, UFRGS, Brazil

<sup>2</sup> Graduation in Nutricion: UFRGS, Brazil

<sup>3</sup> Graduation in Nutricion: UFRGS, Brazil

<sup>4</sup> Graduation in Biomedicine: FEVALE, Brazil

<sup>5</sup> Post-graduation Program in Medicine: Gastroenterology, UFRGS, Brazil  
Hospital Santa Casa, Porto Alegre, Brazil

<sup>6</sup>Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences, UFRGS, Brazil

<sup>7</sup>Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences, UFRGS, Brazil

<sup>8</sup> Biomedicine, FEVALE, Brazil

<sup>9</sup> Biomedicine, FEVALE, Brazil

<sup>10</sup> Hospital Fêmeina and Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil  
Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences, UFRGS, Brazil

## **ABSTRACT**

**Background:** Interest in the association of food habits, serum growth factors and breast cancer has been recently raised. Breast cancer risk and prognosis seems to be linked to body composition, dietary factors, serum glucose, insulin-like growth factor 1 and vascular endothelium growth factor.

**Objective:** We aimed to identify whether the consumption of red meat, dairy products, whole and refined grains, fruits and vegetables and the levels of blood glucose, IGF-1 and VEGF were associated with prognostic factors in patients with breast cancer.

**Design:** Patients with breast cancer submitted to chemotherapy completed a semiquantitative food-frequency questionnaire, and anthropometric and lifestyle data were collected. VEGF, IGF-1 and blood glucose were collected before chemotherapy administration. Breast cancer prognostic factors were collected from the pathology archives.

**Results:** 61 patients entered the study. Data were available for 59 patients. There was association between fasting glucose and waist circumference (WC) ( $r^2=0.16$ ;  $\beta=1.2$ ; 95%CI 0.3-1.2;  $p=0.002$ ) and body mass index ( $r^2=0.12$ ;  $\beta=1.295$ ; 95%CI 0.4-2.1;  $p=0.005$ ) as well as between fasting glucose and waist-to-hip ratio ( $r^2=0.07$ ;  $\beta=0.001$ ; 95%CI 0-0.02;  $p=0.04$ ). There was association of larger tumor size and larger WC with the ingestion of more than 226.1 g of processed refined grains per day ( $p<0.05$ ). There was association of larger BMI, WHR and WC with the ingestion of more than 140.1 g of red meat per day ( $p<0.05$ ).

### **Conclusions:**

We have found interesting findings related to body composition and fasting glucose levels as well as body composition and ingestion of higher amounts of red meat. Larger tumor size and larger WC were related to the ingestion of processed refined grains, drawing attention to the need of further studies evaluating this food group in patients with breast cancer.

**Key words:** breast cancer; nutritional factors; VEGF; IGF-1; prognostic factors; obesity.

## **INTRODUCTION**

Food habits may be related to the development of approximately 30% of cancers in developed countries [1]. Recent data showed association between the ingestion of red meat and fried foods with an increased risk of breast cancer [2]. Body composition has been also implicated in the development and prognosis of breast cancer [3-6]. A worse prognosis of breast cancer was shown in overweight and obese women, mainly those postmenopausal with estrogen receptor-positive tumors[7].

Food habits may alter the levels of angiogenic and growth factors, as VEGF[8, 9] and insulin growth factor[10] among others. The present study was designed with the aim to evaluate the association of red meat, dairy products, whole and refined grains, fruits and vegetables consumption with the levels of blood glucose, IGF-1 and VEGF and with prognostic factors in breast cancer.

## **SUBJECTS AND METHODS**

A transversal study was performed in a public hospital in Southern Brazil from August 2009 to September 2010. Patients with a recent diagnosis of breast cancer and indication of adjuvant, neoadjuvant or palliative chemotherapy entered the study. A semi quantitative food-frequency questionnaire was applied by a trained nutritionist in a face-to-face interview [11] [12-14] [15-18] [3, 19]. Anthropometric and lifestyle data were collected. Blood samples were taken before chemotherapy administration to measure VEGF, IGF-1 and fasting glucose. Breast cancer prognostic factors were collected from the pathology archives. All study subjects provided written informed consent and the protocol was approved by the local Ethics Committee of Grupo Hospitalar Conceição.

### **Food Frequency Questionnaire (FFQ)**

The FFQ consisted of 103 items designed to ascertain in detail the quantities and kinds of foods consumed over the previous year. Study subjects were asked to report their frequency of consumption (by day, week, month, or year) and portion size of each food item consumed, over the one-year period preceding confirmation of disease.

The food groups included in the FFQ were vegetables (carrots, onion, lettuce, tomatoes), potatoes, fruit, cereals (categories of bread, pasta, rice, and pizza), meat and meat products, fish, dairy products (categories of cheese, milk, and yogurt), eggs, cakes, linseed, beans, added fat, added sugar and alcoholic beverages.

The frequencies of consumed foods were converted to grams per day. [20]. Nutrient values for each food item were obtained from Brazilian's and American's food composition tables [21] [22]. To analyze the food groups, the 103 items were regrouped according to their similarities in nutritional value as follows: dairy products, meat, fish and eggs, fats, sweets and desserts, vegetables, fresh and dried fruits and beverages.

### **Blood Collection And Laboratory Assays**

Trained health professionals collected blood samples after application of the FFQ. Fasting plasmatic glucose was obtained by an enzymatic method and the values were given as mg/dL. VEGF was analyzed with the human VEGF Enzyme Immunometric Assay Kit (Genese Products and Diagnosis) and IGF-1 was analyzed with an ELISA ACTIVE IGF1 without extraction DSL 10-2800 (Genese Products and Diagnosis).

### **Body Composition**

Body composition measurements were performed during the morning, after 8h fasting. Patients were wearing lightweight clothing and were shoeless. Height was measured in centimeters using a stadiometer and weight was determined in kilograms using a high precision scale (FILIZOLA®). Body mass index (BMI) was then calculated using the formula  $[\text{weight (kg)/height (m)}^2]$  and classified according to WHO's criteria as: normal (18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25- 29.9 kg/m<sup>2</sup>), class I obesity (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>), class II obesity (35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) and class III obesity ( $\geq 40\text{kg/m}^2$ ).[3]

Waist circumference (WC) was measured midpoint between the lower margin of the last rib and the iliac crest, in a horizontal plane using a non-stretchable



flexible tape; values were further categorized as normal if  $< 80$  cm and central obesity if  $\geq 88$  cm.[3, 23]

Hip circumference was measured with the patient in the stand position using a non-stretchable flexible tape around the maximum circumference of the buttocks.[23]

Waist-to-hip ratio (WHR) is the ratio of the circumference of the waist to that of the hips. The WHR has been used as an indicator or measure of the health of a person, and the risk of developing serious health conditions. A WHR  $\geq 0,85$  was used to define central obesity (the accumulation of fat around the waist).[23]

### **Tumor Characteristics**

Pathological sections of paraffin-embedded tissue (breast biopsies or surgical specimens from the patients included in the study) from the Pathology Unit at Hospital Nossa Senhora da Conceição (Grupo Hospitalar Conceição) were evaluated. We analyzed tumor size, histological grade, estrogen and progesterone receptors status, c-erbB2 status, nodal status and the presence of distant metastasis. TNM staging was used for classification of clinical and pathological tumor stage. [24, 25]

### **Other Variables**

Patients were asked about educational level, reproductive history, previous history of benign breast diseases, familial history of cancer, menopausal status, frequency of physical activity and smoking [26, 27]

### **STATISITICAL ANALYSES**

Descriptive statistics was used for data analysis. Quantitative variables were analyzed using T Student test. Qualitative analysis was performed using Fisher exact test. Variables were correlated using Pearson coefficient correlation test. Variance was calculated using ANOVA. P-values of  $\leq 0.05$  were considered

statistically significant. All analyses were performed with SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## RESULTS

Eighty-one patients were invited to participate in the study and 61 accepted. After the exclusion of 2 patients who had a recurrence of breast cancer, 59 women were included in the study. Baseline characteristics of patients are shown in table 1. Body composition results are shown in table 2.

Table 1 – Baseline characteristics of patients (n=59).

<b>Variable</b>	
<b>Age (years) (mean ± SD)</b>	53.79(± 10.1)
<b>Educational level (%)</b>	
Illiterate	5.0%
Less than 9 years of school	36.8%
9 years of school	26.9%
12 years of school	28%
Graduation	3.3%
<b>Menarche (age)</b>	
≥ 12 years-old	23 (39%)
13-14 years-old	25 (42.4%)
≤ 15 years-old	11 (18.6%)
<b>Mean age at menarche (years) (mean± SD)</b>	12.9 (±1.7)
<b>Nulliparity</b>	
Yes	54 (91.5%)
No	5 (8.5%)
<b>Age at first childbirth (years) <sup>1</sup></b>	
≤ 20	20 (37%)
21 – 29	28 (51.9%)
≥ 30	6 (11.1%)
<b>Breastfeeding<sup>2</sup></b>	
Yes	45 (83.3%)

No	5 (11.7%)
<b>Duration of breastfeeding</b>	
1-3 months	8 (17.8%)
4-6 months	10 (22.2%)
7-9 months	6 (13.3%)
10-12 months	3 (6.7%)
< 12 months	18 (40%)
<b>Menopause (%)</b>	
Premenopausal	23 (40%)
Postmenopausal	36 (60%)
<b>Mean age at menopause (years) (mean <math>\pm</math> SD)</b>	47.59 ( $\pm$ 5.96)
<b>Physical activity(%)</b>	
Yes	12 (20.4%)
No	47 (79.7%)
<b>Smoking habit (%)<sup>3</sup></b>	
Never smoked	33 (56.9%)
Past smoker	14 (19%)
Smoker	11 (24.1%)

SD = standard deviation

1 n=54

2 n=45

3 n=58

Table 2 – Body composition, tumor characteristics, timing of chemotherapy and levels of growth factors and glucose in the blood.

<b>Variables</b>	
Weight (Kg) (mean $\pm$ SD)	66.45 ( $\pm$ 13.15)
Height (mean $\pm$ SD)	1.56 ( $\pm$ 0.06)
BMI (mean $\pm$ SD)	26.82 ( $\pm$ 6.3)
BMI categories	
< 18.5	2 (3.4%)
18.5-24.9	21 (35.6%)

---

	25-29.9	20 (33.9%)
	30-34.9	11 (18.6%)
	35 – 39.9	2 (3.4%)
	≥ 40	3 (5.1%)
Waist circumference (mean ± SD)		92 (± 12.15)
Waist-to-hip ratio (mean ± SD)		0.89 (±0.06)
Waist-to-hip ratio > 0.85		69,5%
Tumor staging (%)		
	I	13.6
	II	47.4
	III	32.2
	IV	6.8
Estrogen receptors (%)		
	Positive	76.7
	Negative	23.3
Progesterone receptors (%)		
	Positive	66.7
	Negative	33.3
c-erbB2 (%)		
	Positive	23.3
	Negative	76.7
Chemotherapy timing (%)		
	Adjuvant	61
	Neoadjuvant	37.7
	Palliative	1.3

---

Fasting glucose (mg/dL) (mean ± SD)	102.15 (± 22.89)
IGF-1 (ng/ml) (mean ± SD)	84.72 (± 29.80)
VEGF (pg/ml) (mean ± SD)	57.27 (± 33.94)

Results obtained from the FFQ are shown in table 3. There was no association between anthropometric variables (BMI, WHR, WC) and IGF-1 levels, VEGF levels, hormonal receptors status, HER-2 status and tumor staging. There was association between fasting glucose and WC ( $r^2=0.16$ ;  $\beta=1.2$ ; 95%CI 0.3-1.2;  $p=0.002$ ), BMI ( $r^2=0.12$ ;  $\beta=1.295$ ; 95%CI 0.4-2.1;  $p=0.005$ ) as well as between fasting glucose and WHR ( $r^2=0.07$ ;  $\beta=0.001$ ; 95%CI 0-0.02;  $p=0.04$ ) (table 4). There was no correlation between levels of fasting glucose, IGF-1 and VEGF and tumor size, hormonal receptor status and c-erbB2 status..

Table 3 – Results obtained from the FFQ (n=59 patients)

Total calories in kcal/day (mean ± SD)	2469 (±538)
Water ingestion in ml/day (mean ± SD)	1177.96 (±817.77)
Fruit ingestion in g/day (mean ± SD)	270.34 (± 178.91)
Vegetables ingestion in g/day (mean ± SD)	150.67 (± 70.70)
Red meat ingestion in g/day (mean ± SD)	146.73 (± 79.36)
White meat (fish, poultry, seafood) ingestion in g/day (mean ± SD)	50.89 (± 32.92)
Fish ingestion in g/day (mean ± SD)	50.89 (± 32.92)
Whole milk and whole dairy products in ml/day (mean	231.60 (± 207.87)

---

± SD)

---

Skim milk and skim dairy products in ml/day (mean ± SD) 52.17 (± 34.88)

---

Table 4 - Correlation of fasting glucose, IGF1, VEGF, BMI, WHR, WC and tumor size with food ingestion groups.

Variables	Glucose		IGF1		VEGF		BMI		WHR		WC		Tumor size	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Fruits	0.11	0.39	-0.19	0.14	0.23	0.07	0.07	0.55	0.23	0.07	0.05	0.66	0.10	0.44
Vegetables	0.09	0.4	-0.03	0.77	0.06	0.63	-0.10	0.43	-0.15	0.22	-0.13	0.31	0.02	0.85
Fruits + vegetables	0.12	0.33	-0.17	0.18	0.21	0.09	0.03	0.81	0.14	0.26	0.005	0.97	0.09	0.48
Milk	0.16	0.21	-0.22	0.09	0.07	0.578	-0.02	0.88	0.11	0.40	0.04	0.75	-0.09	0.48
Whole milk	0.16	0.21	-0.25	0.05	0.07	0.58	0.05	0.68	0.15	0.23	0.07	0.59	-0.05	0.68
Cheese	0.02	0.85	0.09	0.45	0.09	0.46	0.04	0.97	-0.31	<b>0.01</b>	-0.17	0.18	-0.11	0.38
Red meat	-0.17	0.19	0.02	0.84	-0.05	0.65	-0.38	<b>0.03</b>	-0.19	0.13	-0.21	0.10	0.08	0.95
Proteins	0.11	0.37	0.23	0.07	0.09	0.47	-0.08	0.51	0.07	0.58	-0.03	0.80	-0.04	0.71
Processed refined grains	-0.03	0.81	0.09	0.48	0.10	0.41	0.15	0.24	0.19	0.14	0.28	<b>0.02</b>	0.32	0.01
Potato	-0.10	0.45	0.10	0.43	0.05	0.67	0.06	0.61	0.13	0.29	0.18	0.17	0.33	0.009
Integral grains	0.31	<b>0.01</b>	-0.07	0.58	0.03	0.76	-0.01	0.92	-0.02	0.86	-0.03	0.81	0.03	0.80
Total cereal+ tubercle	-0.09	0.46	0.10	0.43	0.05	0.66	0.06	0.61	0.13	0.29	0.18	0.16	0.33	0.09
Sweets	-0.34	0.07	-0.12	0.34	0.08	0.51	-0.07	0.55	-0.01	0.92	-0.12	0.33	0.11	0.40
Sweetened drinks	0.04	0.97	0.05	0.67	-0.06	0.62	-0.09	0.49	0.02	0.83	-0.10	0.41	0.17	0.19
Fat	-0.07	0.57	0.05	0.67	-0.12	0.36	-0.06	0.64	0.01	0.88	0.08	0.50	0.05	0.65
Alcoholic beverages	-0.02	0.88	0.05	0.70	0.07	0.55	-0.02	0.83	-0.05	0.66	-0.06	0.62	-0.15	0.24

There was association of larger tumor size and larger WC with the ingestion of more than 226.1 g of processed refined grains per day when compared with a lower ingestion (p<0.05). There was association of larger BMI, WHR and WC with the ingestion of more than 140.1 g of red meat per day.(p<0.05).

It was not possible to analyze the ingestion of soy products, green tea and flaxseed since the ingestion of these foods by the studied population were very low.

## **DISCUSSION**

We found a high prevalence of overweight and obesity among women included in our study (33.9% and 27.1%, respectively) that was higher than previously reported in the literature[2, 28]. There are some recent investigation linking a worse prognosis of breast cancer with overweight and obesity mainly in estrogen receptor-positive postmenopausal women[7, 29-31]; the prognosis seems to be worse when these patients gain weight after diagnosis[32].

Obese women are more likely to have lower physical activity and higher caloric and fat intakes when compared with nonobese women, and all these three factors are associated with increased breast cancer recurrence risk [33]. Almost 70% of women in our study had central obesity. This condition is associated with increased glucose levels, increased risk of cardiovascular diseases[34][35] and increased risk of breast cancer [36].

Recent studies have shown that women diagnosed with localized or regional breast cancer may improve prognosis by adopting better-quality dietary patterns and regular recreational physical activity[37, 38]. Around 14% of breast cancer cases in Brazil could be avoided by the establishment of an adequate body composition, that is, a BMI between 21 and 23 [38] [3].

The mechanisms by which obesity may increase the risk of breast cancer deserve further investigation. What is already known is that obesity affects changes in hormones, which influence breast cancer growth, including estrogens, androgens, insulin-like growth factors, and insulin[32]. We did not show any differences in the levels of IGF-1 according to BMI classification. IGF-1 levels were also not different when analyzed according to different food ingestion groups nor to breast cancer prognostic factors. These could have happened due to our small sample size and probably due to the complex physiological regulation of IGF-1. Only a small portion of IGF-1 circulates in the

free form in blood; the remainder is regulated by a series of six IGF-binding proteins (IGFBP-1 through IGFBP-6), which have a somewhat stronger affinity for IGF-1 than the receptor [10, 39, 40]. More than 90% of serum IGF-1 is bound in a ternary complex with IGFBP-3 and an acid-labile subunit (ALS). Therefore, the measure of IGFBP-3 could be of interest in patients with breast cancer.[10, 39, 40]. Controversies still remain on the association of the IGF system with food habits and lifestyle. The strongest evidence supports the relationship of IGF-1 with protein and total daily energy ingestion. IGF-1 levels are decreased by severe protein and energy restriction; on the contrary, its levels seems to increase with a high output of protein and energy [39]. These data need confirmation.

VEGF levels were not associated with breast cancer prognostic factors or with food habits or body composition. Experimental studies showed that VEGF has an important role in tumoral angiogenesis [41]. VEGF blockade was found to increase progression-free survival and overall response rate in patients with metastatic breast cancer [42]. There are still controversies on the role of serum VEGF levels in breast cancer [43]. It may be an interesting marker to be monitored pre- and post-operatively; patients with a decrease in VEGF following surgery for breast cancer had a lower risk of relapse than patients whose VEGF failed to decrease [44]. *In vitro* and *in vivo* studies have found some food acting as VEGF inhibitors, as resveratrol, curcumin, epigallo catechins, and genistein.[8, 9]

We found an association between fasting glucose and body composition (WC and WHR). Although we found no association between glucose levels and breast cancer prognostic factors, there was association of larger tumor size and larger WC with the ingestion of more processed refined grains. Some studies have shown that a high carbohydrate intake and a diet with a high glycemic load may be associated with breast cancer risk in premenopausal [45, 46] and in postmenopausal women [47, 48]

We found association of larger BMI, WHR and WC with the ingestion of higher amounts of red meat. Red meat ingestion in our study was 242% higher than the recommended amount for cancer prevention, that is, 300g per week.[3] One



case-control study in Northern Brazil showed an association of a diet rich in red meat and fried food with an increased risk for breast cancer (odds ratio= 4.30; 95%CI1.74-10.67) when compared to a diet rich in fruits, vegetables and grains.[2]

In conclusion, we have found no association of IGF-1 and VEGF levels with breast cancer prognostic factors, body composition and food habits. However, we showed interesting findings related to body composition and fasting glucose levels as well as body composition and ingestion of higher amounts of red meat. Larger tumor size and larger WC were related to the ingestion of processed refined grains, drawing attention to the need of further studies evaluating this food group in patients with breast cancer.

## CONFLICTS OF INTEREST

None to declare.

## REFERENCES

1. Organization, W.H., *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. WHO technical report series 916, Geneva 2003.
2. Lima, F.E., et al., *Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer*. Cad Saude Publica, 2008. **24**(4): p. 820-8.
3. Research., W.C.R.F.A.I.f.C., *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. 2007Washington DC: AICR,.
4. Vona-Davis, L., M. Howard-McNatt, and D.P. Rose, *Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer*. Obes Rev, 2007. **8**(5): p. 395-408.
5. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
6. Reeves, G.K., et al., *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study*. BMJ, 2007. **335**(7630): p. 1134.
7. Majed, B., et al., *Increased risk of contralateral breast cancers among overweight and obese women: a time-dependent association*. Breast Cancer Res Treat, 2010.
8. Dulak, J., *Nutraceuticals as anti-angiogenic agents: hopes and reality*. J Physiol Pharmacol, 2005. **56 Suppl 1**: p. 51-67.

9. Yance, D.R., Jr. and S.M. Sagar, *Targeting angiogenesis with integrative cancer therapies*. Integr Cancer Ther, 2006. **5**(1): p. 9-29.
10. Holmes, M.D., et al., *Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(9): p. 852-61.
11. Pastor-Valero, R.F.-V.e.M., *Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para o estudo de dieta e doenças não transmissíveis*. Rev Saúde Publica, 2004. **38** (4): p. 581-4.
12. Bracesco, N., et al., *Recent advances on Ilex paraguariensis research: Minireview*. J Ethnopharmacol, 2010.
13. Primo, N.L.N.P. and A.T. Stein, *Prevalência do abuso e da dependência de álcool em Rio Grande (RS): um estudo transversal de base populacional*. R. Psiquiatr. RS, set./dez. 2004. **26**(3): p. 280-286.
14. Regina Mara Fiesberg, B.S., Dirce Maria Lobo Marchioni, Lígia ARAÚJO mARTINI, *Inquéritos alimentares:métodos e bases científicos*. 1ª edição ed. 2005, Barueri: Manole. 334.
15. Ogunleye, A.A., F. Xue, and K.B. Michels, *Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **119**(2): p. 477-84.
16. Shankar, S., S. Ganapathy, and R.K. Srivastava, *Green tea polyphenols: biology and therapeutic implications in cancer*. Front Biosci, 2007. **12**: p. 4881-99.
17. Sun, C.L., et al., *Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies*. Carcinogenesis, 2006. **27**(7): p. 1310-5.
18. Dai, Q., et al., *Is green tea drinking associated with a later onset of breast cancer?* Ann Epidemiol, 2010. **20**(1): p. 74-81.
19. Gould, M.N., *Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes*. Environ Health Perspect, 1997. **105 Suppl 4**: p. 977-9.
20. Pinheiro, A.B.V., et al., *Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras*. 2008, São Paulo: Editora Atheneu.
21. NEPA, N.d.E.e.P.e.A., *Tabela brasileira de composição de alimentos UNICAMP*, Editor. 2006: Campinas.
22. U.S. Department of Agriculture, A.R.S., *USDA National Nutrient Database for Standard Reference* 2010.
23. treatment., T.A.P.p.R.O.a.i., *The Asian Pacific perspective: Redefining Obesity and its treatment.*, W.H.O.-W.P. Region, Editor. 2000.
24. Ministério da Saúde, B., *Controle de Câncer de Mama - Documento de Consenso*, I.N.d.C. (INCA), Editor. 2004: Rio de Janeiro.
25. Brasil, M.d.S.-. *TNM: classificação de tumores malignos*, INCA, Editor. 2004: Rio de Janeiro.
26. Câncer., B.M.d.S.I.N.d., *Constipação intestinal no câncer avançado*, I.N.d.C.-. INCA, Editor. 2009: Rio de Janeiro.
27. Minguez Perez, M. and A. Benages Martinez, *The Bristol scale - a useful system to assess stool form?* Rev Esp Enferm Dig, 2009. **101**(5): p. 305-11.
28. Participativa.Brasil, M.d.S.S.d.V.e.S.S.d.G.E.e., *Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico* 2010: Brasília.

29. Vrieling, A., et al., *Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **123**(3): p. 641-9.
30. Sestak, I., et al., *Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(21): p. 3411-5.
31. Sparano JA, W.M., Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Wood WC, Fetting J, Davidson NE. Eastern Cooperative Oncology Group; Southwest Oncology Group; Cancer and Leukemia Group B; North Central Cancer Treatment Group. , *Obesity at Diagnosis Is Associated with Inferior Outcomes in Hormone Receptor Positive Breast Cancer.*, in *SABCS 2010; abstract S2-1*. 2010.
32. Chlebowski, R.T., E. Aiello, and A. McTiernan, *Weight loss in breast cancer patient management*. J Clin Oncol, 2002. **20**(4): p. 1128-43.
33. McTiernan, A., et al., *Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study*. JAMA, 2003. **290**(10): p. 1331-6.
34. Ekblom-Bak, E., et al., *Fitness and abdominal obesity are independently associated with cardiovascular risk*. J Intern Med, 2009. **266**(6): p. 547-57.
35. Amaral, P., et al., *Body fat and poor diet in breast cancer women*. Nutr Hosp, 2010. **25**(3): p. 456-61.
36. Hajian-Tilaki, K.O., et al., *Body mass index and waist circumference are predictor biomarkers of breast cancer risk in Iranian women*. Med Oncol, 2010.
37. George, S.M., et al., *Postdiagnosis diet quality, the combination of diet quality and recreational physical activity, and prognosis after early-stage breast cancer*. Cancer Causes Control, 2011.
38. Câncer., B.M.d.S.I.N.d., *Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física.* , I.N.d.C.-. INCA, Editor. 2009: Rio de Janeiro.
39. Parodi, P.W., *Dairy product consumption and the risk of breast cancer*. J Am Coll Nutr, 2005. **24**(6 Suppl): p. 556S-68S.
40. Jerome, L., L. Shiry, and B. Leyland-Jones, *Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions*. Endocr Relat Cancer, 2003. **10**(4): p. 561-78.
41. Papetti, M. and I.M. Herman, *Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis*. Am J Physiol Cell Physiol, 2002. **282**(5): p. C947-70.
42. Valachis, A., et al., *Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **122**(1): p. 1-7.
43. Reeves, K.W., et al., *Vascular endothelial growth factor and breast cancer risk*. Cancer Causes Control, 2009. **20**(3): p. 375-86.
44. Zhao, J., et al., *Correlation between serum vascular endothelial growth factor and endostatin levels in patients with breast cancer*. Cancer Lett, 2004. **204**(1): p. 87-95.
45. Wen, W., et al., *Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk in Chinese women*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(1): p. 283-9.

46. Sieri, S., et al., *Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(4): p. 1160-6.
47. Silvera, S.A., et al., *Dietary carbohydrates and breast cancer risk: a prospective study of the roles of overall glycemic index and glycemic load*. Int J Cancer, 2005. **114**(4): p. 653-8.
48. Lajous, M., et al., *Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(5): p. 1384-91.

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

Encontramos alta prevalência de sobrepeso e obesidade, entre as mulheres incluídas no nosso estudo (33,9% e 27,1%, respectivamente) índices superiores aos encontrados na literatura atual, dado preocupante visto que, pesquisas recentes ligam o excesso de peso a um pior prognóstico do CM, principalmente em mulheres RE positivo e na pós-menopausa.

Dados da literatura também indicam que as mulheres obesas estão mais propensas a ter menor nível de atividade física, maior consumo calórico e de gordura quando comparadas com mulheres não-obesas, fatores estes associados com risco aumentado de recorrência do CM.

Quase 70% das mulheres em nosso estudo apresentam obesidade central, condição que está associada com maiores níveis de glicemia, aumento do risco de doenças cardiovasculares e aumento do risco de CM.

Nós não encontramos diferenças significativas nos níveis de IGF-1 de acordo com a classificação do IMC e também não encontramos diferenças nos níveis de IGF-1 quando analisadas de acordo com a ingestão de diferentes grupos de alimentos e dos fatores de prognóstico do CM. Estes poderiam ter acontecido devido ao pequeno tamanho amostral e, provavelmente, devido à regulação fisiológica complexa de IGF-1. Apenas uma pequena parcela de IGF-1 circula na forma livre no sangue, o restante é regulado por uma série de seis proteínas de ligação IGF (IGFBP-1 a IGFBP-6), principalmente a IGFBP-3. Portanto, a medida de IGFBP-3 pode ser de interesse em pacientes com CM.

Os níveis de VEGF não foram associados com fatores de prognóstico do CM ou com os hábitos alimentares e composição corporal. Estudos experimentais mostram que o VEGF tem um papel importante na angiogênese tumoral, achados mostram que o bloqueio do VEGF pode aumentar a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta global em pacientes com CM metastático. Este acontecido também pode ter sido influenciado pelo tamanho da amostra, visto sua provável influência no tratamento do CM esta análise merece estudos futuros.

Encontramos associação entre glicemia de jejum e a composição corporal (CC e RCQ). Embora não tenhamos encontrado associação entre os níveis de glicose e fatores de prognóstico do câncer de mama, houve associação de maior tamanho do tumor e maior CC com a maior ingestão de cereais refinados. Alguns estudos mostraram que uma ingestão elevada de carboidratos e uma dieta com alta carga glicêmica pode ser associado com o risco de CM na pré-menopausa e pós-menopausa.

Também se encontrou associação de maior IMC, RCQ e CC com a ingestão de maiores quantidades de carne vermelha. A ingestão de carne vermelha em nosso estudo foi de 242% maior do que a quantidade recomendada para a prevenção do câncer que é de 300g por semana.

A média do consumo de frutas e vegetais não amiláceos encontrada foi 30% menor do que quantidade recomendada para a prevenção do câncer que é de 600g/dia.

Nossos achados mostram que a alimentação das mulheres incluídas na pesquisa é rica em cereais refinados, carnes vermelhas, açúcares, fontes de gordura saturada e pobre em cereais integrais, pescados, frutas, verduras e água, o que caracteriza o padrão de dieta ocidental atual que está associada a maior incidência de CM e parece influenciar negativamente o prognóstico do tratamento.

Hábitos estes que parecem ser provenientes da alteração de estilo de vida, que iniciou com o processo de industrialização, associado à falta de conhecimento e orientação do que são hábitos de vida saudáveis e de qual é a importância da alimentação e composição corporal adequada para a prevenção e tratamento do CM.

Assim, são necessários mais estudos para elucidar a associação dos hábitos alimentares com o risco de desenvolvimento de CM e com os fatores prognósticos.

## **ANEXOS**

### **Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido**

Você está preste a colaborar com uma pesquisa; assim, queremos cientificar-lhe quanto aos aspectos do trabalho que estamos desenvolvendo, e saber de sua disposição em participar.

#### **1- Informação quanto à pesquisa e grupos de pacientes**

Você tem diagnóstico de câncer de mama e vai necessitar de tratamento e acompanhamento clínico com o médico oncologista. Estamos propondo que você participe de um estudo que irá avaliar inúmeros dados de sua história clínica, ginecológica e social. Você deverá realizar revisões semestrais por um período de cinco anos e após anualmente até completar 10 anos de seguimento. Será aplicado um questionário sobre seus hábitos alimentares, o qual levará em torno de 40 minutos. Após, será realizada uma coleta de sangue para realização de dosagens bioquímicas. Posteriormente, o sangue será armazenado para que possa ser utilizado em outras pesquisas que sejam aprovadas pelo comite de ética do Grupo Hospitalar Conceição e que não envolvam pesquisas genéticas.

#### **2- Riscos e desconfortos da pesquisa clínica**

Você fará um exame de sangue semestralmente que poderá lhe ocasionar dor no local da coleta e hematoma, que aliviam com uso de analgésicos e gelo no local. Caso haja necessidade, o estudo fornecerá para essa finalidade o analgésico sem ônus a você.

#### **3 - Benefícios da Pesquisa**

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar os fatores de risco que levaram você a ter essa doença. Sendo assim, podemos sugerir mudanças de hábitos a você e orientar outras pacientes a modificarem também seus hábitos para diminuir o risco de doença. Ao mesmo tempo, irá mostrar a mais médicos quais os principais fatores de risco para desenvolvimento desta doença no nosso estado.

#### **4- Confidencialidade**

Esse estudo se compromete a manter sigilo absoluto do seu nome em qualquer publicação científica que venha ocorrer após o término da pesquisa, assim como lhe informar sobre todos os resultados dos exames realizados e do tratamento instituído à sua pessoa.

#### **5- Indenizações e assistência integral**

Em caso de ocorrência de qualquer dano físico relacionado à pesquisa, os pesquisadores se comprometem não apenas a indenizar-lhe, como também em prestar assistência integral no tratamento de eventuais complicações. Da mesma forma você deve estar ciente que não lhe é devido qualquer tipo de ressarcimento financeiro pela participação na pesquisa.

#### **6- Voluntariedade na aceitação e possibilidade de abandono sem restrições ou conseqüências**

É importante você estar ciente de que, caso aceite participar dessa pesquisa, terá total liberdade de abandoná-la a qualquer momento, ainda que já submetida ao primeiro procedimento, sem que lhe seja imposta sofrá qualquer conseqüência ou restrição por sua decisão. Da mesma forma, ainda que opte por não dar continuidade na pesquisa, seguirá tendo assistência integral no tratamento da sua doença.

Eu, \_\_\_\_\_  
fui informada dos objetivos e justificativas desta pesquisa de forma clara e detalhada como consta a cima.

Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas, tendo-me sido garantido sigilo absoluto sobre as informações prestadas e dados de caráter pessoal; fui, também, informada da inexistência de gastos e da disponibilidade de avaliação médica com assistência integral à minha saúde.

Da mesma forma estou ciente que posso afastar-me do estudo a qualquer momento.

Assim, declaro a baixo a minha decisão:

( ) não concordo em participar da pesquisa.

( ) concordo em participar da pesquisa na sua íntegra, ou seja, realizando o exame clínico, respondendo a anamnese e o questionário de frequência alimentar, realizando a coleta sanguínea e permitindo o armazenamento deste sangue coletado para ser utilizado em estudos posteriores com aprovação prévia do comitê de ética.

( ) concordo em participar da pesquisa, realizando o exame clínico, respondendo a anamnese e o questionário de frequência alimentar, realizando a coleta sanguínea, porém não concordo que seja armazenado o sangue coletado.

**Paciente** \_\_\_\_\_



**Pesquisador** \_\_\_\_\_

**Contato com a equipe de pesquisa: Dr. Daniela Dornelles Rosa f: 3214-5312, Nut. Paloma Tusset f: 9323-0300.**

**Porto Alegre, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**



## Anexo 2 – Aprovação CEP – GHC

	<b>HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A.</b> Av. Friburgo Train, 596 CEP 91350-200 - Porto Alegre - RS Fone: 3357.2000 CNPJ: 92.787.116/0001-20	<b>HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO</b> (Unidade Pediátrica do Hospital Nossa Senhora da Conceição S.A.)	<b>HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.</b> Rua Domingos Rubbo, 20 CEP 91040-000 - Porto Alegre - RS Fone: 3357.4100 CNPJ: 92.787.125/0001-76	<b>HOSPITAL FEMINA S.A.</b> Rua Mostardoso, 17 CEP 91430-001 - Porto Alegre - RS Fone: 3314.5200 CNPJ: 92.663.134/0001-53	
---	--	---	--	---	---

Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90

### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO CEPHNSC – GHC

#### RESOLUÇÃO

Porto Alegre, 14 de janeiro de 2009.

O Comitê de Ética em Pesquisa do HNSC/GHC, em 14 de janeiro de 2009, analisou o seguinte projeto de pesquisa:

**Nº CEP/GHC: 222/08**

**FR: 234195**

**Título Projeto:** Associação entre hábitos alimentares e fatores prognósticos no câncer de mama

**Pesquisador(a): Paloma Tusset**

**Orientador(a): Daniela Dornelles Rosa**

#### PARECER:

**Documentação:** Aprovados

**Aspectos Metodológicos:** Aprovados

**Aspectos Éticos:** Aprovado

**Parecer final:** Este projeto, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de **APROVADO**, neste CEP.

**Grupo e área do conhecimento:** Projeto pertencente ao Grupo III. Área do conhecimento: Ciências da Saúde – Medicina 4.01.

**Considerações finais:** Toda e qualquer alteração do projeto, deverá ser comunicados imediatamente ao CEP/GHC. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do CEP/GHC. Após conclusão do trabalho, o pesquisador deverá encaminhar relatório final ao Centro de Resultados onde foi desenvolvida a pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa.

  
**Vitto Giancristoforo dos Santos**  
Coordenador-geral do CEP - GHC

**Comitê de Ética em Pesquisa do HNSC/GHC** fone/fax: (51) 3357-2407 – e-mail: pesquisas-gep.@ghc.com.br  
**Reconhecido:** Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (31/out/1997) – Ministério da Saúde  
IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
Office for Human Research Protections (ORPH) sob número – IRB 00001105

### Anexo 3 - Anamnese

Nome \_\_\_\_\_

Código da Paciente para a Pesquisa \_\_\_\_\_ Código Hospital \_\_\_\_\_

Data da Coleta \_\_\_\_\_ Nº da Coleta \_\_\_\_\_

Data de Nascimento \_\_\_\_\_

Escolaridade \_\_\_\_\_

Idade da Primeira Menstruação \_\_\_\_\_

Tem filhos? Quantos? \_\_\_\_\_

Idade com que teve o primeiro filho \_\_\_\_\_

Amamentou? ( ) sim ( ) não Quanto tempo? \_\_\_\_\_

Menopausada: ( ) sim ( ) não Idade de Menopausa? \_\_\_\_\_

Freqüência de Exercício Físico

( ) não faz

( ) 1 a 2 vezes por semana

( ) 3 a 4 vezes/semana

( ) 5 a 6 vezes/semana

( ) diário

Fumante: ( ) Sim, Quantos? \_\_\_\_\_ ( ) Não

( ) Ex fumante , parou há quanto tempo \_\_\_ Quantos cigarros fumava por dia?

Por quantos anos fumou? \_\_\_\_\_

Patologias Anteriores \_\_\_\_\_

Medicações Anteriores \_\_\_\_\_

Medicações Atuais \_\_\_\_\_

Data de Diagnóstico de Tumor \_\_\_\_\_

Tamanho Tumoral \_\_\_\_\_

Presença de Metástase \_\_\_\_\_

Presença ou Ausência de Receptores Hormonais nas Células Tumorais Tipo de Tratamento Prescrito \_\_\_\_\_

Médico Responsável \_\_\_\_\_

Histórico Familiar de Patologias \_\_\_\_\_

Consumo médio de água diário \_\_\_\_\_

### Funcionamento Intestinal

Frequência de evacuação

( ) 1 a 2 vezes por semana

( ) 3 a 4 vezes/semana

( ) 5 a 6 vezes por semana

( ) diariamente

( ) mais de 1 vez por dia

Formato das fezes segundo a classificação da Escala de Bristol \_\_\_\_\_

Número de Refeições/ dia \_\_\_\_\_

### **Avaliação Física**

Peso Corporal \_\_\_\_\_

Estatura \_\_\_\_\_

Menor circunferência abdominal \_\_\_\_\_

Circunferência Cintura ou Abdominal \_\_\_\_\_

Circunferência Umbilical \_\_\_\_\_

Circunferência do Quadril \_\_\_\_\_

## **Anexo 4 - Questionário de Frequência Alimentar**

### **I. Leite e produtos lácteos**

1. Leite integral (1 xícara cheia)
2. Leite desnatado ou semi-desnatado (1 xícara cheia)
3. Creme de leite (2 colheres de sopa)
4. Iogurte natural/polpa (1 pote) (integral/ light)
5. Queijos brancos (fresco/ requeijão/ ricota) (2 fatias)
6. Queijos amarelos (prato/ mussarela) (2 fatias)

### **II. Carnes, pescados e ovos**

7. Ovo (frito/ mexido/ poche) (1 unidade)
8. Frango (cozido/ assado/ frito/grelhado) (1 pedaço médio)
9. Carne bovina (bife/ panela/ grelhado/churrasco) ( 1 fatia grande/ 1 bife)
10. Estrogonofe (1/2 concha)
11. Panqueca de carne (2 unidades)
12. Hambúrguer/ cheesburger (1 unidade)
13. Carne suína (lombo/ bisteca) (1 fatia média)
14. Fígado (1 bife grande)
15. Vísceras de frango (miúdos) (1 porção)
16. Mortadela, presunto (3 fatias)
17. Lingüiça/ salsicha (1 gomo/ unidade)
18. Bacon/ toucinho (1 fatia média)
19. Peixe (cozido/ assado/ frito) (1 filé/ posta média)
20. Atum/ sardinha em conserva (4 colheres de sopa)
21. Camarão (3 colheres de sopa)

### **III. Verduras e legumes**

22. Alface/ escarola (4 folhas médias)
23. Acelga (3/4 prato raso)
24. Repolho (1 colher grande)
25. Agrião/ Almeirão (1/2 prato raso)
26. Brócolis/ couve-flor/ couve (2 ramos)

27. Tomate (3 fatias médias)
28. Cenoura (3 colheres de sopa)
29. Abóbora (2 colheres de sopa)
30. Alho/ cebola (3 colheres de chá/ 3 rodelas)
31. Legumes: jiló/ berinjela/ pepino (2 colheres de sopa)
32. Legumes: abobrinha/ beterraba (2 colheres de sopa)

#### **IV. Frutas e sucos naturais**

33. Laranjas/ Mexerica (1 unidade média)
34. Suco de laranja (1 copo 250 ml)
35. Suco de limão (1 copo 250 ml)
36. Bananas (1 unidade média)
37. Suco de maracujá (1 copo de 250 ml)
38. Abacaxi/ Suco (1 fatia média/ 1 copo 250 ml)
39. Maçã/ Pêra (1 unidade média)
40. Mamão papaya/ Suco (1/2 unidade/ 1 copo 250 ml)
41. Morangos (7 unidades médias)
42. Caqui (1 unidade média)
43. Abacate (1/2 unidade média)
44. Melão/ Melancia/ Suco (1 fatia média/ 1 copo 250ml)
45. Suco de caju (1 copo 250 ml)
46. Suco de acerola (1 copo 250 ml)
47. Uvas / Suco (10 gomos – 1 copo 250ml)
48. Manga/ Suco (1 unidade média/ 1 copo 250 ml)
49. Outras Frutas: pêssego/ figo/ ameixa (1 unidade média)
50. Oleaginosas (amendoim, castanhas) (2 punhados)
51. Azeitonas (6 unidades)

#### **V. Pães cereais, tubérculos e leguminosas**

52. Pão francês (1 unidade)
53. Pão de forma/ caseiro/ bisnaga (2 fatias)
54. Pão integral/ diet (2 fatias)
55. Cereais matinais (1 copo pequeno cheio)

- 56. Milho verde (2 colheres de sobremesa)
- 57. Batata cozida/ purê/ assada (1 unidade pequena)
- 58. Batatas fritas (1 colher grande cheia)
- 59. Arroz Branco/ Parboilizado/ Integral cozido (1 escumadeira média)
- 60. Polenta (2 colheres grandes)
- 61. Mandioca cozida (1 colher grande)
- 62. Farinhas/ farofa (2 colheres de sopa)
- 63. Macarrão/ massas/ instantâneo/integral (2 escumadeiras)
- 64. Feijão cozido (1 concha média)
- 65. Feijão branco/ ervilha/ lentilha/soja (1 concha média)
- 66. Proteína de soja (4 colheres de sopa)
- 67. Tofu (1 fatia)
- 68. Linhaça inteira/ triturada) – 1 colher de sopa

#### **VI. Óleos e gorduras**

- 69. Óleo de soja/ milho/ canola/ girassol/oliva/ arroz (1 colher de sopa)
- 70. Margarina (1 colher de chá)
- 71. Manteiga (1 colher de chá)

#### **VII. Doces, salgadinhos e guloseimas**

- 72. Chocolates variados (1 barra pequena/ 1 bombom)
- 73. Achocolatado (1 colher de sopa)
- 74. Sobremesas cremosas (pudim/ manjar) (1 fatia pequena)
- 75. Doce de frutas (calda/ barra) (1 colher grande/ 2 unidades)
- 76. Sorvetes cremosos (1 bola grande)
- 77. Doces de bar (amendoim/ leite/ suspiro) (1 ½ unidade)
- 78. Salgadinhos de bar (esfiha/ coxinha/ pastel) (1 unidade)
- 79. Biscoito salgado água e sal/ cream cracker (5 unidades)
- 80. Biscoito doce maisena/ leite/ maria (5 unidades)
- 81. Biscoito doce recheado (4 unidades)
- 82. Bolo simples (1 fatia média)
- 83. Bolo/ torta recheada/ com frutas (1 fatia grande)
- 84. Torta salgada (1 fatia grande)

- 85. Pizza (2 pedaços)
- 86. Pão de queijo (2 unidades médias)

#### **VIII. Bebidas**

- 87. Refrigerantes (cola/ limão/ laranja/ guaraná) (1 copo 250 ml)
- 88. Cerveja (1 lata)
- 89. Vinho (1 taça pequena)
- 90. Outras bebida alcoólicas: pinga/ uísque (1 dose)
- 91. Chá mate/ preto infusão/ verde infusão/ verde saquinho (1 copo 250 ml)
- 92. Café (com açúcar/ sem açúcar) (2 copos pequenos)
- 93. Suco artificial em pó (1 copo 250 ml)

#### **IX. Preparações e Miscelâneas**

- 94. Açúcar para adição (2 colheres de chá)
- 95. Sopa legumes/ feijão/ canja (2 conchas médias)
- 96. Molho de Maionese (1 colher de sopa)
- 97. Salada de legumes com maionese (1 escumadeira)
- 98. Molhos industrializados: catchup/ mostarda (1 colher de sopa)
- 99. Molho de tomate (1 ½ colher de sopa)
- 100. Extrato de soja (1/2 xícara de chá)
- 101. Ervas e Especiarias frescas/secas (1 colher de chá)
- 102. Chimarrão( 1 a 3 cuias/ 500ml/ 1litro)
- 103. Temperos prontos (caldo de galinha, carne, feijão, sal temperado)

\* O QFA é formado pela lista de alimentos e categorias de resposta sobre frequência de consumo: nunca ou menos de uma vez ao mês; 2 a 3 vezes por mês; 1 vez por semana; 2 à 4 vezes por semana; 5 à 7 vezes por semana; 1 vez ao dia; 2 a 3 vezes ao dia; 4 à 6 vezes ao dia, acima de 6 vezes ao dia.

## **Anexo 5 - Estadiamento Clínico Tumoral (TNM) [27, 153]**

### TAMANHO DO TUMOR (T)

Tx - tumor não pode ser avaliado

Tis - carcinoma *in situ*

T1 - tumor com até 2 cm em sua maior dimensão

T1 mic - carcinoma microinvasor (até 1 mm)

T1a - tumor com até 0,5 cm em sua maior dimensão

T1b - tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão

T1c - tumor com mais de 1 cm. e até 2 cm em sua maior dimensão

T2 - tumor com mais de 2 e até 5 cm em sua maior dimensão

T3 - tumor com mais de 5 cm. em sua maior dimensão

T4 - qualquer T com extensão para pele ou parede torácica

T4a extensão para a parede torácica

T4b edema (incluindo *peau d'orange*), ulceração da pele da mama, nódulos cutâneos satélites na mesma mama

T4c associação do T4a e T4b

T4d carcinoma inflamatório

### LINFONODOS REGIONAIS (N)

Nx - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 - Ausência de metástase

N1 - Linfonodo(s) homolateral(is) móvel(is) comprometido(s)

N2 - Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral

N2a - Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou fixos à estruturas vizinhas

N2b - Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, sem evidência clínica de metástase axilar

N3 - Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es), ou para linfonodo(s) da mamária interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência



clínica de metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es) ou da mama interna

N3a - Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is)

N3b - Metástase para linfonodo(s) da mama interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es)

N3c - Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is)

#### METÁSTASES (M)

Mx metástase à distância não pode ser avaliada

M0 ausência de metástase à distância

M1 presença de metástase à distância (incluindo LFN supraclaviculares)

#### ESTADIAMENTO

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1*	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1