

# Correlação entre perfil lipídico, estado menopausal e câncer de mama

## Correlation between lipid profile, menopausal status and breast cancer

Altino J<sup>1</sup>, Souza DR<sup>2</sup>

### | Resumo

**Introdução:** O câncer de mama tem alta prevalência e mortalidade. A história familiar é um fator de risco em 20-25%. Existem outros fatores como a obesidade, a dislipidemia, a utilização de terapia hormonal (HT). No entanto não é claro a combinação destes fatores. **Objetivo:** Avaliar a relação entre os níveis hormonais, perfil lipídico, índice de massa corpórea (IMC) e sua influência na expressão imunohistoquímica de receptores em tumores de mama de em mulheres na pós-menopausa com ou sem HT. **Casística e Método:** Foram avaliadas 50 mulheres na pós-menopausa portadoras de câncer de mama, divididos em dois grupos: G1 sem, e G2 com HT, pelo menos de uso 5 anos. Analisamos o perfil lipídico o colesterol total (CT) e frações (LDLc, HDLc, VLDLc) e triglicérides (TG), o perfil hormonal (estradiol, hormônio foliculo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). A análise da expressão imunohistoquímica receptores de estrogênio (ER), progesterona (PR) e humano fator epidérmico de tipo 2 (HER-2) e avaliamos o IMC. **Resultados:** Os valores médios aumentados para VLDLc 36 x 28 mg/dL e para TG 180 x 142 mg/dL para G1 versus G2 respectivamente com  $p$  0,048 para ambos. Na análise dos valores de LH 28% das mulheres com TH apresentavam correspondente a pré-menopausa ( $p$  0,010). Em relação ao perfil imunohistoquímico e valores de IMC foram semelhantes em ambos os grupos, e não foi evidenciado diferença na sobrevivência livre de doença e global dos grupos. **Conclusão:** Alterações no perfil hormonal e lipídios não influenciaram a expressão imuno-histoquímica, o IMC, e não interferiam na sobrevida global e recorrência da doença.

### | Abstract

**Introduction:** Breast cancer has high prevalence and mortality. Family history is a risk factor in 20-25%. There are other factors such as obesity, dyslipidemia, use of hormone therapy (HT). However it is not clear the combination of these factors. **Objective:** To evaluate the relationship between hormone levels, lipid profile, body mass index (BMI) and their influence on the immunohistochemical expression of receptors in breast tumors in postmenopausal women with or without HT. **Methods:** We evaluated 50 women in postmenopausal women with breast cancer were divided into two groups: G1 without, and G2 with HT, use at least five years. We have analyzed the lipid profile the total cholesterol (TC) and fractions (LDLc, HDLc, VLDL-C) and triglycerides (TG), hormonal profile (estradiol, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). The analysis of immunohistochemical receptor expression estrogen (ER), progesterone (PR) and human type 2 epidermal factor (HER-2) and assessed BMI. **Results:** The median Values increased to VLDLc 36 x 28 mg/dL and TG 180 x 142 mg/dL in G1 G2 respectively and  $p$  0,048 with both. The analysis of the LH levels 28% of women had TH corresponding to premenopausal ( $p$  = 0,010). With respect to immunohistochemical profile and BMI values were similar in both groups, and it was not observed difference

### | Palavras-chave

Perfil lipídico, menopausa, câncer da mama, imunohistoquímica, índice de massa corporal

### | Keywords

Lipid profile, menopause, breast cancer, immunohistochemistry, body mass index

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

<sup>2</sup> Departamento de Biologia Molecular e Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Autor correspondente:  
José Altino  
Tel.: (17) 3211-1919  
E-mail: j.altino@uol.com.br

in disease-free survival and overall group. **Conclusion:** Changes in hormonal profile and lipid did not influence the imunohistochemical expression, BMI, and did not interfere in overall survival and disease recurrence.

## | Introdução

No Brasil em 2014 ocorreram 57.120 casos novos de câncer de mama, a sobrevida média em 5 anos foi de 61%, o pico de maior incidência é entre 60-70 anos<sup>1</sup>. Ressalta-se que o câncer de mama é resultado da interação de fatores genéticos, estilo de vida e o meio ambiente<sup>1</sup>. Deste modo, o risco muito elevado, maior ou igual a 3, é definido por história familiar com mãe ou irmã com câncer de mama na fase pré-menopausa, antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular in situ, ou mutação genética comprovada; o risco intermediário, é quando existe história familiar de mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa, nuliparidade, ou antecedente de hiperplasia epitelial sem atípias ou macrocistos apócrinos; e o risco inferior a 1,5 é identificado diante de menarca antes dos 12 anos, menopausa acima dos 50 anos, primeira gestação após 34 anos, obesidade, dieta gordurosa, sedentarismo, terapia hormonal por mais de 5 anos ou ingestão alcoólica excessiva.<sup>2</sup>

No período da menopausa ocorrem mudanças corporais conhecidas por climatério, alterações no perfil lipídico como elevação nos níveis de colesterol total (CT), triglicérides (TG) e fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc).<sup>3</sup>; e ainda os sintomas de fogaços, insônia, ganho de peso, o que se correlaciona com o aumento do IMC (índice de massa corporal)<sup>4</sup>, e contraditoriamente o aumento do IMC pode estabelecer níveis elevado dos hormônios estrona e estradiol. Neste contexto há relação entre o IMC elevado e a incidência de câncer de mama.<sup>5</sup>

No estudo *Women's Health Initiative*<sup>6</sup> avaliaram os benefícios da terapia hormonal evidenciado em contrapartida o aumento do risco de câncer de mama, pulmão e ovário, devendo considerar a idade do início, duração, dose e via de administração da terapia hormonal.<sup>6,7</sup> Quando ocorre o surgimento do tumor de mama é obrigatório o estudo do anatomo-patológico e avaliação imunohistoquímica dos receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) e receptor epidermal humano do sub-tipo 2 (Her-2), que tem sua importância com preditor de resposta para o tratamento oncológico e fator prognóstico do câncer de mama.<sup>8</sup>

O prognóstico do câncer de mama é definido pelo tamanho do tumor, extensão tumoral para gânglios linfáticos, tipo histológico, idade da paciente ao diagnóstico, e a expressão dos receptores imunohistoquímico.<sup>8</sup>

## | Objetivo

Avaliar a influência no perfil lipídico e hormonal em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa com e sem terapia hormonal, e caracterizar o perfil imunohistoquímico tumoral, índice de massa corporal, e avaliar a sobrevida global e livre de recidiva do câncer de mama neste grupo de pacientes.

## | Casuística e métodos estatísticos

Foram avaliadas 50 mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, atendidas entre 2004 a 2006, distribuídas em dois grupos de acordo com ausência ou presença do uso de terapia hormonal por período maior ou igual a 5 anos. O diagnóstico de câncer de mama foi comprovado histologicamente, para o carcinoma ductal invasivo. Participaram deste estudo mulheres com no máximo de 30 dias do diagnóstico do câncer de mama, e da suspensão da terapia hormonal. Todas as mulheres foram submetidas mastectomia ou setorectomia mamária (Tabela 1).

Na primeira consulta após confirmação diagnóstica foi realizado a dosagem sérica do colesterol total (CT), *high density lipoprotein* sérico (HDLc), *low density lipoprotein* sérico (LDLc) e lipoproteína de muito baixa densidade sérico (VLDLc), agrupados pelo valor recomendado ou alterado respectivamente, para CT < 200 e ≥ 200 mg/dL, HDLc ≥ 50 e < 50 mg/dL, LDLc < 130 e ≥ 130 mg/dL, VLDLc < 30 e ≥ 30 mg/dL e TG < 150 e ≥ 150 mg/dL (Quadro 1). Também foram dosados o hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e estradiol (Quadro 2); bem como calculado o índice de massa corporal (IMC), e agrupado o IMC normal, em sobrepeso e obesidade, respectivamente com < 25, 25-34,9, e ≥ 35,0 Kg/m<sup>2</sup>.

**Quadro 1.** Valores de referência do perfil lipídico

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

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

Fonte: Sposito et al. (29)

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

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

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

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

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

FSH = hormônio folículo estimulante;  
LH = hormônio luteinizantes.

Fonte: Howell et al. <sup>(32)</sup>

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

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

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

Fonte: Hammond et al. <sup>(47)</sup>

No material da biópsia mamária foi realizado a análise por imunohistoquímica dos receptores estrógeno (RE), progesterona (RP) e receptor de crescimento epidermal humano do tipo 2 (HER-2) (Quadro 3). Neste estudo foram considerados como fatores de risco (FR) o perfil lipídico e

IMC; e como fatores prognósticos (FP) o perfil imunohistoquímico. Considerando-se os subgrupos: FR0 = sem alteração no perfil lipídico e IMC; FR1 = com elevação nos

valores de CT, TG, ou LDLc ou IMC elevado; FR2 = com elevação nos níveis séricos de CT, TG ou LDLc e IMC elevado. Para os fatores prognósticos (FP), considerou-se FP0 = pacientes com tumores com expressão imunohistoquímica: RE ou RP positivo e HER-2 negativo; FP1 = RE ou RP positivo e HER-2 positivo; FP2 = RE e RP negativo associado com HER-2 positivo ou negativo.

### Análise estatística

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

### Resultados

Em relação ao perfil lipídico a mediana dos níveis de CT, e LDLc estavam elevados em ambos grupos, e para os níveis de TG e VLDLc apresentaram-se elevados para o grupo sem TH, com  $p = 0,048$ . E quando anali-

sado por subgrupo do nível recomendado e alterado não ocorreu diferença significativa em pacientes com ou sem TH (Tabela 2).

Em relação a dosagem hormonal sérica de estradiol, FSH e LH foram predominantes com níveis do período da pós-menopausa em ambos grupos com e sem TH, com valores mediano sem diferença significativa entre os grupos, exceto com predomínio absoluto para nível LH no nível pós-menopausa no grupo sem TH (Tabela 3); e não observou-se diferença significativa na correlação entre a expressão dos RE, RP e HER-2 na presença ou ausência de TH.

O estudo imunohistoquímico revelou predomínio de positividade para receptores de estrógenos e progesterona, e negatividade para HER-2 em ambos os grupos com e sem TH (Tabela 4). Não observou-se diferença significativa entre a correlação do perfil lipídico recomendado ou alterado para níveis de CT, HDLc, LDLc, VLDLc e TG e a expressão dos RE, RP e HER-2.

Os valores de IMC apresentou distribuição homogênea no grupo com e sem TH. Tabela 5. A sobrevida livre de doença aos 80 meses foi de 82,7% versus 34,3% para grupo com e sem TH respectivamente, e sobrevida global foi de 91,5% versus 84% para grupo com e sem TH, entretanto, em ambas as análises os grupos mostraram diferenças estatisticamente não significante com valor  $p = 0,419$  e  $0,444$  respectivamente (Figura 1).

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

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

**Tabela 3.** Distribuição da frequência do perfil hormonal de acordo com período de pré-menopausa e menopausa em pacientes portadoras de tumor de mama, com ou sem terapia hormonal (TH)

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

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

**Tabela 4.** Distribuição da positividade e negatividade, dos receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), e receptor epidermal humano do tipo 2 (HER-2), em mulheres com câncer de mama, com ou sem terapia hormonal (TH)

Perfil Imunohistoquímico	Com TH (N = 25)		Sem TH (N = 25)		Valor P
	Número	%	Número	%	
RE positivo	21	84	19	76	0,725
RE negativo	4	16	6	24	
RP positivo	18	72	19	76	1,000
RP negativo	7	28	6	24	
HER-2 positivo	6	24	2	8	0,247
HER-2 negativo	19	76	23	92	

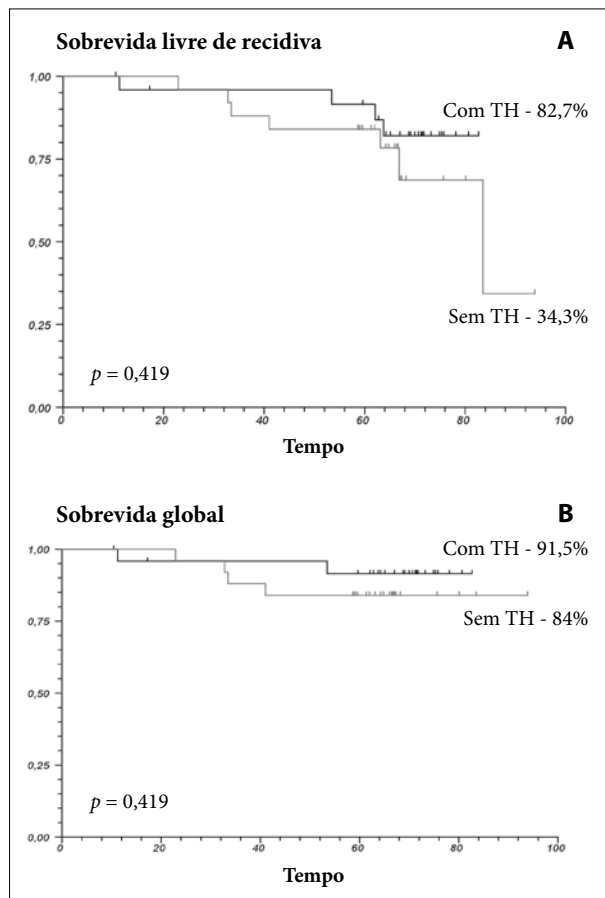
## | Discussão

Neste estudo, as variações no perfil lipídico em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa mostram-se alterados igualmente entre os grupos com e sem terapia hormonal para níveis séricos de CT e LDLc. Enquanto os valores de HDLc, VLDLc e TG permaneceram nos limites de referência apenas no grupo com terapia hormonal. No entanto, para os valores recomendados de HDLc na sua mediana houve diferença entre os grupos com terapia hormonal 52% comparado a 32% daquelas sem terapia hormonal.

A obesidade e metabolismo lipídico alterados são fatores de risco para o câncer de mama em mulheres na pré e pós-menopausa. Estas relações foram atribuídas em parte ao impacto do colesterol nas propriedades biofísicas das membranas celulares e para a influência destas variações sobre acontecimentos de sinalização iniciada na membrana. No entanto,

estudos mais recentes têm indicado que o oxisterol 27 hidroxicoesterol (27HC), e não o colesterol por si só, pode ser o elo principal entre bioquímica do metabolismo lipídico e câncer. A enzima responsável pela produção de 27HC a partir do colesterol, CYP27A1, é expresso principalmente no fígado e nos macrófagos. Além disso, também tem sido observada expressão significativamente elevado desta enzima no interior dos tumores mamários. Foi também recentemente mostrado que 27HC é um agonista do receptor de estrogênio em células de câncer da mama e que estimula o crescimento e metástase de tumores em diversos modelos de câncer da mama. Estes resultados fornecem a justificativa para a avaliação clínica de abordagens farmacêuticas que interferem com a síntese de colesterol/27HC como um meio de mitigar o impacto de colesterol na patogênese do câncer de mama.<sup>10</sup>

Num estudo indiano com 200 mulheres 50% na pré-menopausa e 50% na pós-menopausa, destas 100 eram



**Figura 1.** Curvas de Kaplan Meier mostrando valores para: A – sobrevida livre de recidiva do câncer de mama; B - sobrevida global do câncer de mama em mulheres menopausadas com ou sem terapia hormonal (TH).

portadoras de câncer de mama e 100 do grupo controle sem câncer de mama, foi evidenciado aumento com diferença significativa do nível sérico de CT, LDLc e TG no grupo com câncer de mama comparado com grupo

controle.<sup>11</sup> Por outro lado, o grupo sem terapia hormonal mostrou correlação negativa entre HDLc e LH. Isso é previsível, pois no período de pós-menopausa frequentemente ocorre redução nos níveis de HDLc, concomitante e independente aumento de LH e FSH. Os valores mediano para estradiol, FSH, e LH corresponderam ao período de pós-menopausa, confirmando que a terapia hormonal não é uma de reposição hormonal e sim tratamento dos sintomas de climatérios.<sup>1,9</sup>

Neste ponto há dados conflitantes para Yasui T., e colaboradores afirmaram que o uso de terapia hormonal por um período superior a 12 meses pode apresentar aumento nível sérico de estradiol.<sup>12</sup> Neste estudo o perfil imunohistoquímico para os receptores de estrógeno, progesterona e HER-2, bem como o índice de massa corpórea (IMC), não sofreram influência da presença ou ausência da terapia hormonal, e a sobrevida global em 80 meses foi semelhante em ambos grupos. O estudo de Nyante SJ, e colaboradores, com mulheres entre 50 a 71 anos, evidenciaram uma maior frequência do tipo histológico ductal e perfil imunohistoquímico com predomínio da positividade dos receptores de estrógeno e progesterona, e no grupo em uso de terapia hormonal ocorreu um incremento do tipo histológico mucinoso e tubular, dados estes questionado pelos próprios autores se esta apresentação tumoral é decorrente da terapia hormonal ou idade das pacientes.<sup>13</sup>

### Conclusão

Novos estudos deverão ser conduzidos para melhor esclarecimento do mecanismo da carcinogênese, fisiopatologia bioquímica, e padrões de segurança do perfil lipídico e hormonal, IMC, e o uso da terapia hormonal como fatores importantes para o desenvolvimento do câncer de mama.

**Tabela 5.** Distribuição do índice de massa corporal (IMC) considerando a faixa de normalidade (< 25 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso e obesidade grau 1 (25-34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade grau 2 e 3 (≥ 35 kg/m<sup>2</sup>) em pacientes portadoras de câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH)

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Com TH		Sem TH		Valor P
	Número	%	Número	%	
< 25	7	28	5	20	0,742
25 - 34,9	14	56	16	64	0,733
≥ 35,0	4	16	4	16	
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>1,000</b>

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

---

Altino, J. *et al.* Correlação entre perfil lipídico, estado menopausal e câncer de mama. *Clinical Oncology Letters*. 2016;2(1):9-15.

---

## | Referências

1. Citado 2015 fev 16; disponível em: <http://www2.inca.gov.br>.
2. Pinotti JA, Barros ACSD. *Ginecologia Moderna*. Rio de Janeiro, Ed. Revinter; 2004.p 548-560.
3. Murano T, Izumi S, Kika G, et al. Impact of menopause on lipid and bone metabolism and effect of hormone replacement therapy. *Tokai J Exp Clin Med*. 2003;28(3):109-19.
4. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(12):1135-41.
5. Porter GA, Inglis KM, Wood LA, Veugelers PJ. Effect of Obesity on Presentation of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(3):327-32.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 ;288(3):321-33.
7. Leiter LA, Lundman P, Silva PM, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011; 28(11):1343-51.
8. Girard-Mauduit S. The lipid triad, or how to reduce residual cardiovascular risk? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010; 71(2): 89-94.
9. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy Scientific Review. *JAMA*. 2002 ;288(7):872-81.
10. McDonnell DP, Park S, Goulet NT, et al. Obesity, Cholesterol Metabolism and Breast Cancer Pathogenesis. *Cancer Res*. 2014 ;74(18):4976-82.
11. Kumar V, Singh A, Sidhu DS, Panag KMDS. A Comparative Study to Evaluate the Role of Serum Lipid Levels in Aetiology of Carcinoma de Mama. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 ;9(2):01-03.
12. Yasui T, Uemura H, Umino Y, et al. Serum Estrogen Level After Hormone Replacement Therapy And Body Mass Index in Postmenopausal and Bilaterally ovariectomized women. *Maturitas* 2005; 50: 19-29.
13. Nyante SJ, Dallal CM, Gierach GL, et al. Risk Factors for Specific Histopathological Types of Postmenopausal Breast Cancer in the NIH-AARP Diet na Health Study. *Am Journal of Epidemiology*. 2013; 178(3): 359-371.