

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ASSOCIAÇÃO TEMPORAL DA TERAPIA ENDÓCRINA COM TAMOXIFENO E DA
QUIMIOTERAPIA SOBRE O RISCO NUTRICIONAL E OBESIDADE EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA**

MARIANA TAVARES MIRANDA LIMA

UBERLÂNDIA

2017

MARIANA TAVARES MIRANDA LIMA

**ASSOCIAÇÃO TEMPORAL DA TERAPIA ENDÓCRINA COM TAMOXIFENO E DA
QUIMIOTERAPIA SOBRE O RISCO NUTRICIONAL E OBESIDADE EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Co-orientadora: Dra. Paula Philbert Lajolo Canto

UBERLÂNDIA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- L732a
2017
- Lima, Mariana Tavares Miranda, 1989
Associação temporal da terapia endócrina com tamoxifeno e da quimioterapia sobre o risco nutricional e obesidade em pacientes com câncer de mama / Mariana Tavares Miranda Lima. - 2017.
78 f. : il.
- Orientadora: Yara Cristina de Paiva Maia.
Coorientadora: Paula Philbert Lajolo Canto.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.
1. Ciências médicas - Teses. 2. Mamas - Câncer - Teses. 3. Quimioterapia - Teses. 4. Índice de massa corporal - Teses. I. Maia, Yara Cristina de Paiva. II. Canto, Paula Philbert Lajolo. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mariana Tavares Miranda Lima

ASSOCIAÇÃO TEMPORAL DA TERAPIA HORMONAL COM TAMOXIFENO E DA QUIMIOTERAPIA SOBRE O RISCO NUTRICIONAL E OBESIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Presidente da banca: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca examinadora:

Titular: Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Angela Aparecida Servino Sena Priuli

Instituição: Pesquisadora Colaboradora do Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica y Inmunología - Universidad Nacional de Córdoba - AR

Titular: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Suplente: Profa. Dra. Geórgia das Graças Pena

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

DEDICATÓRIA

*As admiráveis mulheres que contribuíram
para este estudo e que tive o privilégio de conhecer.*

AGRADECIMENTOS

Dizem que escrever os agradecimentos é uma tarefa fácil. Particularmente, me faltam palavras para descrever a importância de tantas pessoas durante esse processo.

Primeiramente, sou imensamente grata a Deus pela incrível oportunidade que tive nestes últimos dois anos. Obrigada Senhor por este privilégio, pela vida, saúde e disposição ao longo deste período. Meu desejo é que “... todos vejam e saibam, considerem e juntamente entendam que a mão do Senhor fez isso.” Isaías 41:20.

Ao meu esposo, Ricardo, muito obrigada pelo incentivo desde o início, por ser meu maior motivador, parceiro e melhor amigo em todos os momentos. Obrigada por compreender as fases mais complicadas e por sempre estar presente. Te amo muito.

Aos meus queridos e amados pais, Celso e Iraci, que vibraram comigo em cada conquista, muito obrigada por serem minha inspiração! Vocês são especialmente demais!

A toda minha família, obrigada por se preocuparem, pelo interesse demonstrado em cada pergunta a respeito do projeto. Especialmente agradeço meus irmãos Lucas e Ana Paula pelo apoio e amizade.

À minha querida e admirável orientadora, profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia. Obrigada por me confiar este lindo projeto, por sua gentileza e compreensão em cada etapa. E ainda, muito mais importante que resultados de uma pesquisa, obrigada por sempre enfatizar a importância do ser humano neste processo, do cuidado e respeito exigido com as voluntárias do estudo. Obrigada pela incrível orientação!

À co-orientadora, Dra. Paula Philbert Lajolo Canto, muito obrigada por acreditar neste projeto, pela disposição em nos ajudar com todo o material necessário e por sua receptividade no hospital nos momentos de discussão das questões do projeto.

Ao Dr. Calos Eduardo Paiva, agradeço pelo importante auxílio na concepção do estudo, na discussão das etapas e nas análises estatísticas. Sua contribuição foi essencial, obrigada!

Ao grupo de pesquisa Nutrimunômica, muito obrigada pela troca de experiências e pelas inúmeras ajudas. Em especial quero agradecer a amiga Kamila Pires de Carvalho, querida companheira deste projeto. Não mediu esforços para ajudar na coleta de dados e na discussão das etapas deste estudo. Muito obrigada! Igualmente, quero agradecer a querida Fernanda Silva

Mazzutti pelo seu esforço, dedicação e postura admirável durante a coleta de dados. Obrigada equipe! Vocês foram incríveis.

Ao Laboratório de Avaliação Nutricional pelos inúmeros empréstimos dos equipamentos necessários para a avaliação da composição corporal. Obrigada!

Agradeço ao Artur do Núcleo de Prevenção e Pesquisa de Câncer (NUPPEC) do Hospital do Câncer em Uberlândia, por fornecer os dados estatísticos das mulheres atendidas no hospital.

Aos queridos funcionários do Hospital do Câncer que nos ajudaram muito durante o recrutamento das participantes, muito obrigada! Agradeço a equipe do setor de arquivos pela disposição em procurar tantos prontuários, em especial à querida Andréia por não medir esforços neste processo. Agradeço também a Carol, o Fernando e o Edésio por nos auxiliar inúmeras vezes na busca dos locais apropriados para recepcionar as voluntárias. Também ao Luis e a Terezinha pelo auxílio tão importante. Muito obrigada!

Às amáveis mulheres que participaram deste estudo, muito obrigada por aceitarem o desafio da pesquisa, pela receptividade demonstrada em cada momento e por contribuir doando seu tempo e experiências! Vocês foram a inspiração para este estudo.

Aos membros da banca de qualificação e da banca examinadora da dissertação por terem gentilmente aceitado participar da avaliação deste estudo: Cibele Aparecida Crispim, Geórgia das Graças Pena e Angela Aparecida Servino Sena Priuli. Obrigada pelas contribuições tão importantes para este estudo.

À Universidade Federal de Uberlândia, em especial à Pós-Graduação em Ciências da Saúde por contribuir com a minha formação.

E à agência de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de estudos.

A cada um, meu muito obrigada!

*“Uma pessoa é verdadeiramente feliz quando dá
o melhor de si para fazer os outros felizes.”*

Augusto Cury

RESUMO

Introdução: Embora ainda controverso, pacientes com câncer de mama (CM) podem apresentar alterações antropométricas e modificações na composição corporal durante o período de terapia endócrina com tamoxifeno (TMX). Entretanto, tratamentos prévios, como a quimioterapia (QT), também se destacam neste processo. Neste sentido, torna-se relevante estudar as modificações antropométricas e na composição corporal em diferentes momentos de terapia endócrina com TMX e suas associações com a QT. **Objetivos:** Verificar a influência temporal da terapia hormonal com TMX sobre o risco nutricional e obesidade e sua associação com a QT em pacientes com CM. **Material e métodos:** Estudo transversal, realizado em 2015-2016 com 84 mulheres com CM em terapia endócrina com TMX, categorizadas em três grupos de acordo com o tempo de utilização da medicação. Foram analisados parâmetros antropométricos, bioquímicos e de composição corporal. Utilizou-se a equação de estimação generalizada (GEE) para examinar a associação entre QT e os grupos de tempo de uso do TMX, ajustando-se a fatores de confusão. **Resultados:** As mulheres que receberam QT imediatamente antes do início da terapia endócrina (grupo 1), quando comparadas com as que não fizeram do mesmo grupo, apresentaram valores significativamente maiores do Índice de Massa Corporal (IMC) (29.14 ± 0.93 ; 25.29 ± 0.46 kg/m², $p=0.003$, respectivamente), circunferência da cintura (CC) (94.45 ± 1.96 ; 85.84 ± 0.90 cm, $p=0.001$, respectivamente) e porcentagem de gordura corporal (%GC) (36.36 ± 1.50 ; $30.32 \pm 0.43\%$, $p=0.001$, respectivamente). Diferentemente, avaliando o grupo das mulheres que não fizeram QT, quando comparamos o grupo 1 com o 2, observamos menores valores de IMC (25.29 ± 0.46 ; 28.40 ± 0.95 kg/m², $p=0.042$, respectivamente), CC (85.84 ± 0.90 ; 97.75 ± 0.88 cm, $p=0.000$, respectivamente) e %GC (30.32 ± 0.43 ; 42.95 ± 1.03 , $p=0.000$, respectivamente). Ainda, no grupo 2 também foram observados maiores valores de CC em relação ao grupo 3 (97.75 ± 0.88 ; 76.00 ± 7.03 cm, respectivamente, $p=0.025$). **Conclusão:** As mulheres em terapia endócrina com TMX apresentam-se em sua maioria com sobrepeso e obesidade e isso foi mais evidente nas mulheres que fizeram QT e que estavam no início do tratamento. As mulheres que não fizeram QT, apesar de apresentarem-se com menores valores de IMC, CC e %GC no grupo 1, merecem atenção especial pois quando comparadas com o grupo 2 foi verificado um aumento nos valores avaliados.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama, Tamoxifeno, Quimioterapia, Composição Corporal.

ABSTRACT

Background: Although still controversial, breast cancer (BC) patients may present anthropometric changes as well as changes in body composition during the period of endocrine therapy with tamoxifen (TMX). However, previous treatments, such as chemotherapy (CT), also stand out in this process. In this sense, it is relevant to study the anthropometric and body composition changes in different moments of endocrine therapy with TMX and its associations with CT. **Objectives:** To verify the influence over time of endocrine therapy with TMX on nutritional risk and obesity and its association with CT in patients with BC. **Material and methods:** Cross-sectional study carried out in 2015-2016 with 84 women with BC in endocrine therapy with TMX and categorized into three groups according to the duration of medication use. Anthropometric, biochemical and body composition parameters were analyzed. The generalized estimation equation (GEE) was used to examine the association between CT and the groups of TMX duration use, adjusting for confounding factors. **Results:** Women who received CT just prior to the start of endocrine therapy (group 1), when compared to those who did not within the same group, showed significantly higher values for Body Mass Index (BMI) (29.14 ± 0.93 ; 25.29 ± 0.46 Kg/m², $p=0.003$, respectively), waist circumference (WC) (94.45 ± 1.96 ; 85.84 ± 0.90 cm, $p=0.001$, respectively) and percentage of body fat (%BF) (36.36 ± 1.50 ; 30.32 ± 0.43 %, $p=0.001$, respectively). In contrast, in the group of women who did not have CT, when we compared group 1 and group 2, we observed lower values of BMI (25.29 ± 0.46 ; 28.40 ± 0.95 kg/m², $p=0.042$, respectively), WC (85.84 ± 0.90 ; 97.75 ± 0.88 cm, $p=0.000$, respectively) and %BF (30.32 ± 0.43 ; 42.95 ± 1.03 %, $p=0.000$, respectively). Also, in group 2, higher values of WC were observed in relation to group 3 (97.75 ± 0.88 ; 76.00 ± 7.03 cm, respectively, $p=0.025$). **Conclusion:** Women on endocrine therapy with TMX are mostly overweight and obese and this was most evident in women who received CT and who were at the beginning of treatment. Women who did not have CT, despite presenting lower values of BMI, WC and %BF in group 1, deserve special attention because a significant increase in the values evaluated was verified when compared with group 2.

Keywords: Breast neoplasm, Tamoxifen, Chemotherapy, Body Composition.

LISTA DE FIGURAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1. Capacidades distintas e complementares que habilitam o crescimento tumoral e a disseminação metastática.	20
Figura 2. Anatomia da mama feminina.	21
Figura 3. Classificações de risco do câncer de mama.	23
Figura 4. Tumorigênese relacionada à obesidade.	26
Figura 5. Obesidade, inflamação e câncer de mama.	27
Figura 6. Parte da via metabólica do tamoxifeno.	31

ARTIGO

Figure 1. Diagram reporting the number of women screened and recruited in this study (n=84).	61
Figure 2. Distribution of women using endocrine therapy with TMX categorized according to groups (1, 2 and 3) and according to whether or not CT was performed.	62

LISTA DE TABELAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Tabela 1. Principais classes de quimioterápicos e seus mecanismos de ação.	29
---	----

ARTIGO

Table 1. Sociodemographic, clinical, hormonal and therapeutic characteristics (n=84).	59
--	----

Table 2. Characterization of the anthropometric and biochemical variables evaluated according to the groups established by the duration of tamoxifen use (n=84).	43
---	----

Table 3. Model effect tests of tamoxifen use duration groups and whether or not chemotherapy is performed.	44
---	----

Table 4. Post hoc comparison for the chemotherapy factor between the different groups of tamoxifen use duration.	46
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

CM	Câncer de Mama
CDIS	Carcinoma Ductal in Situ
CLIS	Carcinoma Lobular in Situ
cTNM	Classificação Clínica do Tumor, Nódulo, Metástase
HER-2	Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1
IL-6	Interleucina 6
pTNM	Classificação Patológica do Tumor, Nódulo, Metástase
pT	Classificação Patológica do Tumor
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
TMX	Tamoxifeno
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNM	Tumor, Nódulo, Metástase

ARTIGO

AC	Adriamycin and Cyclophosphamide
BC	Breast Cancer
BIA	Bioelectrical Impedance
BMI	Body Mass Index
CMF	Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil
CRP	C-Reactive Protein
CT	Chemotherapy
FAC	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and 5-Fluorouracil
G1	Well-differentiated Tumor (Low Grade)
G2	Moderately Differentiated Tumor (Intermediate Grade)
G3	Poorly Differentiated Tumor (High Grade)
GEE	Generalized Estimating Equation

Group 1	Duration less than 3 years of tamoxifen use
Group 2	Duration between 3 and 4 years of tamoxifen use
Group 3	Duration greater than 4 years of tamoxifen use
HDL-C	HDL Cholesterol
NR	Not Reported
LDL-C	LDL Cholesterol
TG	Triglycerides
TMX	Tamoxifen
WBC	White Blood Cell Count
WC	Waist Circumference
%BF	Percentage of Body Fat

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1. Epidemiologia do câncer	17
2.2. Carcinogênese	17
2.3. Câncer de Mama	20
2.3.1. Glândula mamária, classificação e estadiamento dos cânceres de mama	20
2.3.2. Fatores de risco e de proteção	23
2.3.3. Tratamentos (Cirurgia, Radioterapia e quimioterapia)	27
3. OBJETIVOS	33
3.1. Geral	33
3.2. Específicos	33
ARTIGO: Temporal association of endocrine therapy with tamoxifen and chemotherapy on nutritional risk and obesity in breast cancer patients.....	34
Abstract	36
Introduction	37
Methods	38
Results.....	41
Conclusions	49
REFERÊNCIAS – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	62
APÊNDICES	70
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70
APÊNDICE B – Questionário utilizado na coleta de dados.....	72
APÊNDICE C- Monitorização antropométrica.....	74
ANEXOS	75

ANEXO A – Aprovação do Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia para a realização da pesquisa.....	75
ANEXO B – Aprovação do parecer pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia	76
ANEXO C - Comprovante de submissão do artigo	77
PERSPECTIVAS.....	78

1. INTRODUÇÃO

O CM é caracterizado por um conjunto de doenças neoplásicas distintas da mama, com apresentações clínicas e histológicas diversas, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres em todo o mundo (INCA, 2015).

Em sobreviventes do CM, a terapia endócrina com TMX é utilizada para diminuir a recorrência e mortalidade em mulheres com receptores hormonais positivos (THERIAULT et al., 2013). Entretanto, destaca-se na literatura a ocorrência de efeitos secundários ao tratamento, como a ocorrência de alterações lipídicas (LIN et al., 2014) e modificações na composição corporal, como aumento do peso e gordura corporal (AZRAD; DEMARK-WAHNEFRIED, 2014; LORIZIO et al., 2012). Entretanto, estas modificações ainda são controversas e precisam ser melhor investigadas durante o tratamento hormonal com o TMX (BULUN et al., 2012; VAN DE VELDE et al., 2010; SESTAK et al., 2010). Além disso, outros tratamentos, como a QT adjuvante, também podem impactar no estado nutricional de pacientes com CM (BOLTONG et al., 2014), sendo considerado um fator prognóstico independente para modificações corporais, com um potencial efeito a longo prazo (TREDAN et al., 2010; GOODWIN et al., 1999).

A relação entre obesidade e prognóstico após o CM tem sido amplamente investigada, sendo aceito que as mulheres com um maior IMC ou com outras medidas antropométricas indicativas de gordura corporal elevada têm resultados menos favoráveis do que as mulheres magras (LI et al., 2016; SENDUR et al., 2016; DIGNAN et al., 2003). Entretanto, a literatura carece de estudos demonstrando a influência do tempo de terapia hormonal sobre o aumento do risco nutricional e a obesidade. Sabe-se, no entanto, que o impacto das modificações corporais na sobrevivência e recorrência da doença pode se diferenciar pelo momento no qual ocorrem ao longo da terapia endócrina (VAN DE VELDE et al., 2010; SESTAK et al., 2010). Em adição, esses efeitos são uma das razões mais citadas para não aderência e interrupção do tratamento (SIMON et al., 2014; FRIESE et al., 2013). Neste sentido, diante do aumento do número de sobreviventes do CM e do tempo prolongado da terapia hormonal, de até 10 anos (DAVIES et al., 2013), verifica-se a necessidade de estudos que avaliem a influência temporal do uso do TMX sobre a composição corporal.

Diante do exposto, serão discutidos a seguir os fatores relacionados com as modificações corporais em pacientes com CM em terapia endócrina com TMX e em tratamentos prévios, como a quimioterapia.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Epidemiologia do câncer

O câncer é uma das principais causas de morte em nível mundial, acometendo mais de 14 milhões de indivíduos a cada ano. Estima-se para 2035 um aumento global de 69,5% no número de casos e de 78% no número de mortes, em relação a 2012 (FERLAY et al., 2015). Os países de baixa e média renda se destacam com maior proporção desta doença, onde ocorrem 57% dos casos de câncer e 65% das mortes (FERLAY et al., 2013). Especificamente no Brasil, para o biênio 2016-2017, estima-se a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer (INCA, 2015).

O CM é o mais incidente entre as mulheres, representando cerca de 12% de todos os novos casos de câncer e 25% de todos os cânceres, com quase 1,7 milhões de novos casos em todo mundo (WCRF, 2014). Foi estimado para 2016 um risco de 56,20 casos de CM a cada 100 mil mulheres brasileiras, sendo considerado o tipo mais comum nas regiões sul, sudeste, centro-oeste e nordeste, quando desconsiderado os tumores de pele não melanoma (INCA, 2015). Em 2035, a estimativa é que o CM represente 13,8% dos casos e 6,6% das mortes por câncer no Brasil (FERLAY et al., 2013).

O aumento da incidência de CM tem sido associado ao elevado número de mulheres com fatores de risco desencadeantes, como a diminuição no número de gestações, idade tardia da primeira gravidez e da menopausa, etilismo, sedentarismo, terapia de reposição hormonal e obesidade (COLDITZ et al., 2014).

2.2. Carcinogênese

O câncer pode ser caracterizado, de uma forma geral, por uma proliferação desordenada de células anormais, com potencial para invadir tecidos e órgãos circundantes ou distantes, agrupando centenas de doenças com manifestações clínicas e curso próprio (SARACCI; WILD, 2015).

O mecanismo de desenvolvimento do câncer está associado ao aumento do número de células, alterações nos mecanismos que regulam a proliferação celular e diminuição da apoptose (DONEPUD et al., 2014). Ainda, a evolução do câncer reflete interações celulares e moleculares complexas entre o tumor e o sistema imunológico do hospedeiro, promovendo mutações ou sustentando danos ao DNA, permitindo sua proliferação em ambientes ricos em células inflamatórias e fatores de crescimento (FINN, 2008). Assim, a resposta inflamatória crônica modela a inflamação e pode estar associada com a iniciação e a promoção tumoral (BALKWILL; MANTOVANI, 2012).

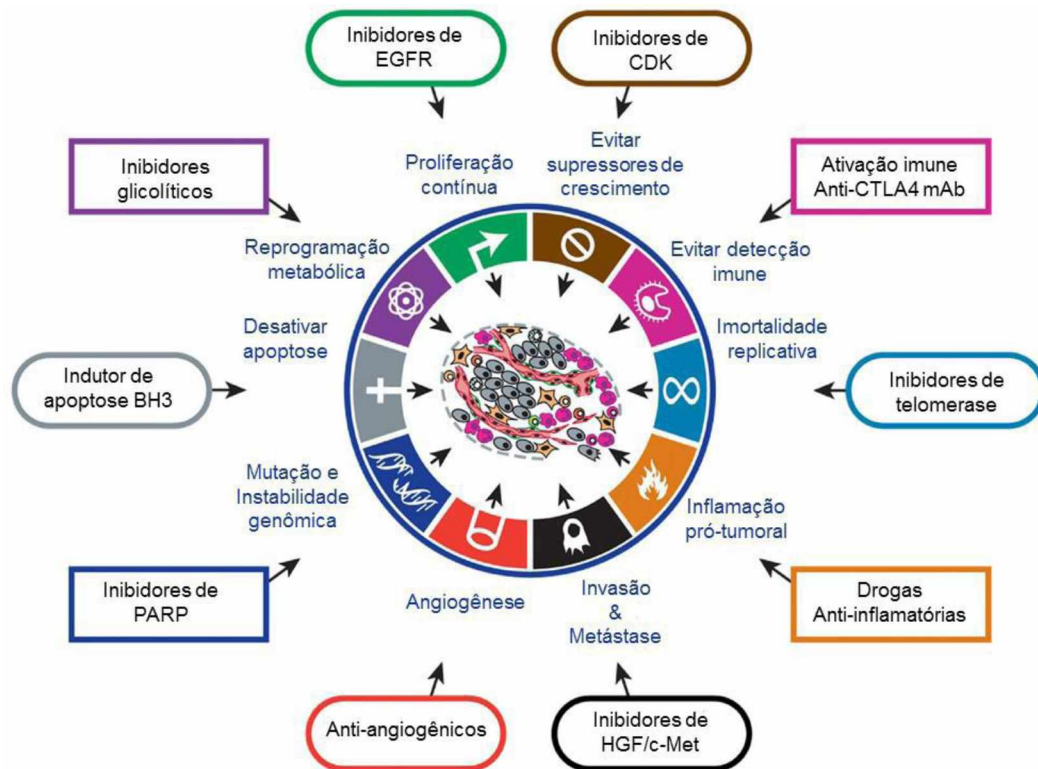
No sítio primário tumoral, citocinas pró-inflamatórias potencializam o processo de tumorigênese por meio do estímulo de mediadores de angiogênese. Sendo assim, os tumores possuem e adquirem características e habilidades para manter sua sobrevivência e desenvolvimento. À medida que as células normais evoluem progressivamente para um estado neoplásico, elas adquirem um conjunto de capacidades distintas e complementares que constituem um princípio organizador para a compreensão da diversidade de doenças neoplásicas. Assim, a progressão do tumor está associada com a ocorrência de seis capacidades funcionais que são úteis para a racionalização da complexidade das doenças neoplásicas (Figura 1). Estes marcos incluem o aumento dos sinais de crescimento celular, redução nos sinais de anticrescimento celular, aumento da invasão e metástase, redução do controle do programa de multiplicação celular, aumento da angiogênese e redução da apoptose (HANAHAHAN; WEINBERG, 2000).

Primeiramente, o traço mais fundamental das células cancerosas é a sustentação da sinalização proliferativa que causa a desregulação da produção e liberação de sinais promotores de crescimento das células normais, adquirindo a habilidade de produzir seus próprios fatores de crescimento e dispensando os presentes no ambiente. A insensibilidade a sinais de inibição de crescimento se refere a capacidade das células neoplásicas de evitar sinais bioquímicos que agem para inibir a divisão celular, para não ser inibida a sua própria proliferação. Existe, ainda, a habilidade de desativar a apoptose, impossibilitando a fiscalização do ambiente interno e externo da célula por proteínas sensores, constituindo a evasão da morte celular programada. O potencial

de replicação ilimitado ocorre quando há mutações de genes supressores determinados, como o P53 e o retinoblastoma, adquirindo a capacidade de replicação ilimitada. Também, para o crescimento do tumor, as células cancerosas, ou pré-cancerosas, devem providenciar o surgimento de vasos capilares que as nutram, induzindo a angiogênese. Por fim, a invasão de tecidos e metástase relacionam-se com a habilidade das células de invadir os tecidos próximos e depois colonizar os outros tecidos, distantes do tumor originário. Porém os mecanismos ainda são pouco conhecidos (HANAHAAN; WEINBERG, 2000). Subjacente a estes marcos encontram-se duas características habilitadoras que são a instabilidade genômica, que leva a diversidade genética, e a inflamação que promove múltiplas funções relacionadas com os marcos acima citados. Dois marcos emergentes para a progressão do câncer é a reprogramação do metabolismo energético e a evasão do tumor à resposta imune (HANAHAAN; WEINBERG, 2011).

O desenvolvimento de fármacos e a concepção de protocolos de tratamentos alvo beneficiam a incorporação dos conceitos das capacidades funcionalmente diferentes e das múltiplas vias bioquímicas envolvidas no apoio de cada uma delas, resultando em terapias mais eficazes e duráveis para o câncer (HANAHAAN; WEINBERG, 2011) (Figura 1).

Figura 1. Capacidades distintas e complementares que habilitam o crescimento tumoral e a disseminação metastática.



Fonte: HANAHAN; WEINBERG, 2011. Adaptado.

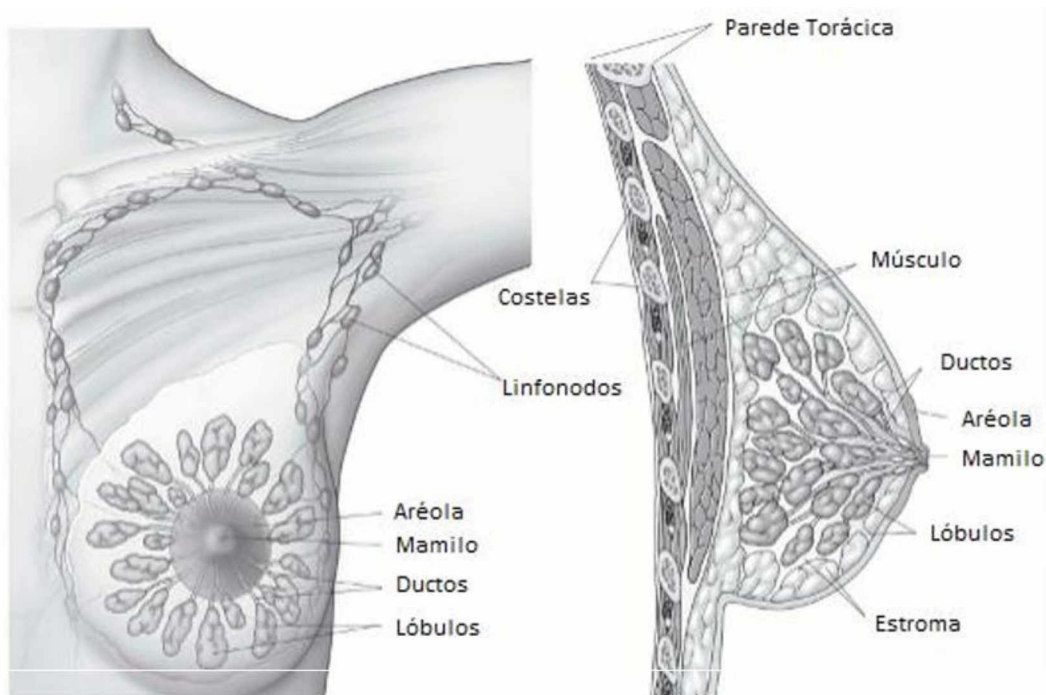
2.3. Câncer de Mama

2.3.1. Glândula mamária, classificação e estadiamento dos cânceres de mama

O tecido mamário é composto, principalmente, de ductos, tecidos adiposo, conjuntivo e lobular que contém as glândulas produtoras de leite (WCRF, 2014). A Figura 2 apresenta a anatomia do tecido mamário saudável.

Durante a puberdade, gravidez e lactação ocorre na mama um maior desenvolvimento tecidual, em resposta a diferentes hormônios, como estrogênio, progesterona, insulina e fatores de crescimento (WCRF, 2014).

Figura 2. Anatomia da mama feminina.



Fonte: ACS, 2015. Adaptado.

O CM pode se desenvolver em diferentes regiões da mama, sendo denominados de acordo com o tecido mamário afetado e, ainda, podem infiltrar os vasos linfáticos e começar a crescer nos linfonodos, aumentando a probabilidade de metástases, o que influencia o esquema de tratamento (ACS, 2015). O CM quando desenvolvido nas células epiteliais, é denominado carcinoma e é o mais frequente nas mulheres. O adenocarcinoma origina-se no tecido glandular e o sarcoma nas células musculares, adiposas ou do tecido conjuntivo. Ainda, um único tumor pode resultar na combinação de diferentes tecidos ou uma mistura de câncer invasivo e in situ (ACS, 2015).

O carcinoma in situ pode ser ductal (CDIS) ou lobular (CLIS) ou apresentar características de ambos (ACS, 2015). O CDIS é considerado uma forma de câncer de mama não invasiva, pois as células anormais não se espalharam por meio das paredes dos ductos para os tecidos circundantes do tecido mamário. Este tipo de tumor pode ou não progredir para um câncer invasivo e as características moleculares preditoras dessa possível progressão ainda estão em processo de investigação (ACS, 2015).

O carcinoma ductal invasivo é o tipo mais comum de CM, ocorrendo em mais de 90% dos casos (BRASIL, 2014). Inicia-se no ducto de leite, atravessa sua parede e se dissemina pelo tecido adiposo mamário. A partir daí as células cancerosas podem se espalhar para outros órgãos por meio do sistema linfático e da circulação sanguínea (ACS, 2015).

O CLIS é o segundo subtipo mais comum da doença, acometendo entre 5 e 10% dos casos (BRASIL, 2014), no qual as células crescem nos lóbulos da mama, sem ultrapassar suas paredes, não sendo considerado um precursor para o desenvolvimento de câncer invasivo (ACS, 2015).

Outros tipos menos comuns de CM, são: CM Infamatório; Doença de Paget do Mamilo; Tumor Filóide; Angiossarcoma; Carcinoma Adenóide Cístico; Carcinoma Adenoescamoso de Baixo Grau; Carcinoma Medular; Carcinoma Mucinoso; Carcinoma Papilar; Carcinoma Tubular; Carcinoma Metaplásico; Carcinoma Papilar e Carcinoma Misto (ACS, 2015).

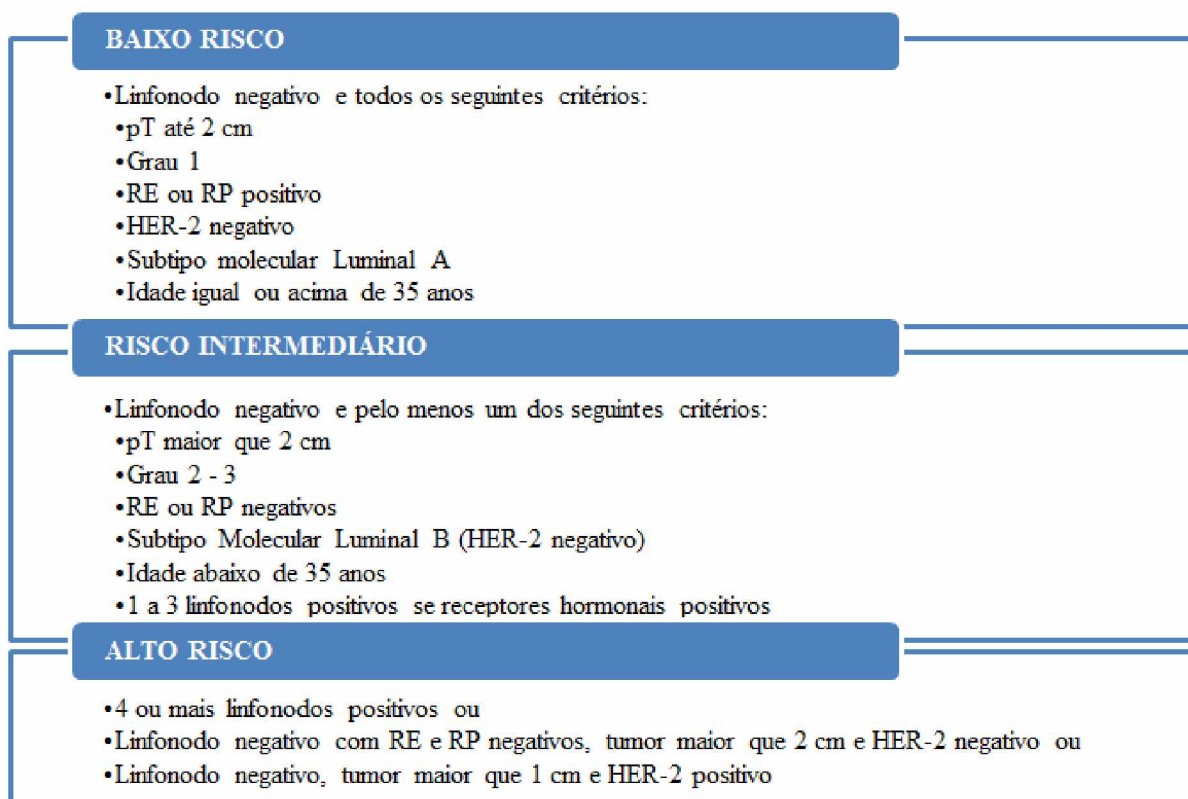
A extensão ou propagação do CM, quando diagnosticado, é fortemente influenciado pelo estágio da doença (ACS, 2015). Utiliza-se um sistema de estadiamento TNM (Tumor, Nódulo, Metástase) para avaliar o tamanho do tumor e o quão distante se espalhou na mama e para tecidos adjacentes (T), a extensão da disseminação para nódulos linfáticos regionais (N), e a presença ou ausência de metástases à distância (M), podendo a avaliação ser clínica (cTNM) ou patológica (pTNM) (INCA, 2004). Ainda, o acréscimo de números a esses três componentes indica a extensão da doença maligna, sendo o estágio 0 in situ, estágio I câncer invasivo fase inicial, e IV a doença mais avançada, podendo, também, ser atribuído o símbolo “X” quando uma categoria não pode ser devidamente avaliada (INCA, 2004).

O CM também pode ser classificado pelos subtipos moleculares que influenciam diferentes respostas ao tratamento devido a expressão de receptores hormonais, como os receptores de estrógeno (RE) e/ou progesterona (RP) positivos, assim como do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) (ACS, 2015). Os principais subtipos moleculares são: luminal A, sendo RE positivo e, ou RP positivo, mas não HER-2; luminal B, sendo RE positivo e, ou RP positivo, além de altamente positivo para HER-2 ou ki67 (marcador de uma grande proporção de células em divisão ativa); HER-2, expressando excessivamente HER2, mas não expressando os receptores hormonais RE+ e RP+; e o triplo negativo, não expressando RE, RP e HER-2, sendo associado a um pior prognóstico a curto prazo quando comparado aos demais (ACS, 2015). O ponto de corte para ki67 é variável, sendo 14% ou mais

núcleos tumorais ki67-positivos considerado visível para avaliação humana (CHEANG et al., 2009).

Assim, conforme critérios de risco de recorrência classifica-se o CM como de baixo, intermediário e alto risco. Na Figura 3 há a classificação de risco, de acordo com o consenso de especialistas em Saint Gallen, em 2007.

Figura 3. Classificações de risco do câncer de mama.



Fonte: SAINT GALLEN, 2007. Adaptado.

Legenda: pT, Classificação patológica do tumor; RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona; HER-2, receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

2.3.2. Fatores de risco e de proteção

Dentre os fatores de risco com efeito significativo no aumento do risco tumoral mamário podemos citar a obesidade (AMADOU et al., 2013) e os fatores reprodutivos das mulheres, incluindo menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, idade tardia ao primeiro nascimento

vivo e ausência de lactação (ANDERSON et al., 2014). Todos estes fatores foram associados de forma significativa com o desenvolvimento de tumores triplo negativos (AMADOU et al., 2013; ANDERSON et al., 2014).

A chance para ocorrência do CM aumentou de 7 a 10% a cada aumento de 10g por dia na ingestão de álcool (HAMAJIMA et al., 2002), atuando como um fraco carcinogênico cumulativo na mama, podendo, ainda, ser um promotor tumoral (BROOKS; ZAKHARI, 2013). O tabagismo foi associado ao aumento do risco para CM na pós-menopausa (NYANTE et al., 2014) e de mortalidade específica por esta doença e por todas as causas entre mulheres na pré-menopausa (KAKUGAWA et al., 2015), devido a susceptibilidade do tecido mamário aos compostos tóxicos e cancerígenos da fumaça do tabaco (CONWAY et al., 2002).

Ainda, Michels et al. (2006) também identificaram o peso ao nascer como fator de risco entre mulheres na pré-menopausa, tendo sido verificada associação mais forte entre aquelas com câncer de mama RE e RP positivos. Possivelmente, o aumento das chances em desenvolver a doença nestas mulheres esteja associado as alterações do ambiente hormonal de desenvolvimento do feto, afetando a frequência cumulativa de mutações de células germinativas ou, ainda, devido a mecanismos imunogenéticos, ainda não estando bem elucidado (INNES; BYERS; SCHYMURA, 2000).

Outros fatores de risco modificáveis e não modificáveis também parecem estar associados ao desenvolvimento do CM, como maior estatura adulta, uso de contraceptivos orais e de terapia de reposição hormonal, idade avançada, exposição a químicos industriais, agentes infecciosos e radiação (WCRF, 2010).

2.3.2.1. Obesidade

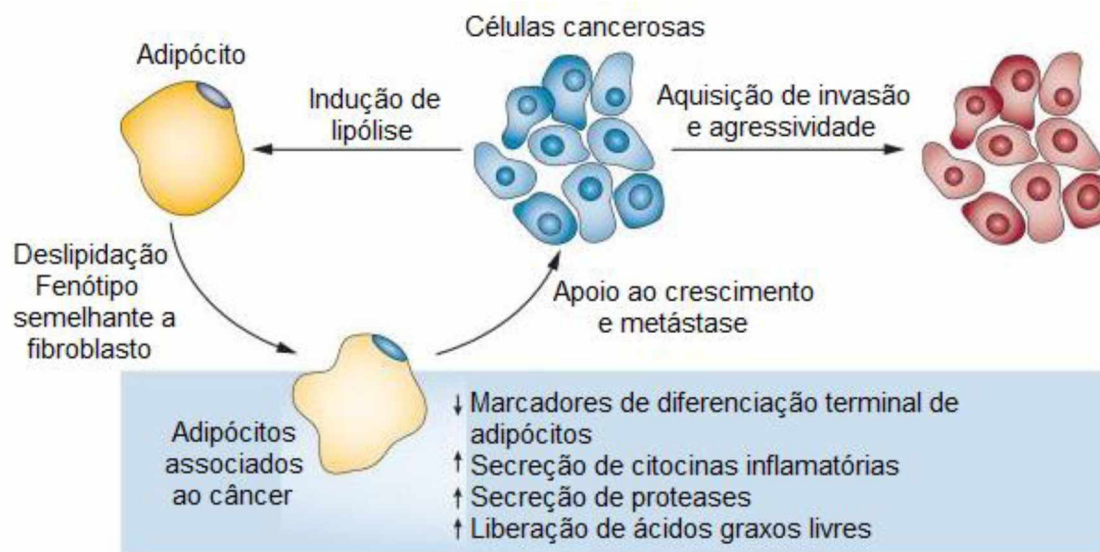
Para o CM, o efeito do excesso de peso varia de com a idade, conduzindo a desfechos não satisfatórios principalmente em mulheres na pós-menopausa (JIRALETSPONG et al., 2013; GOODWIN et al., 2012) com resultados ainda conflitantes para as mulheres na pré-menopausa (WCRF, 2010; PROTANI; COORY; MARTIN, 2010). Após a menopausa, ocorre uma expressão anormalmente elevada da enzima aromatase na mama, uma enzima que é responsável pela

produção de estrogênio local aumentado, por meio da conversão adiposa de androgênios em estrogênios, predispondo assim o tecido mamário à hiperplasia e câncer (BULUN et al., 2012).

Renehan et al. (2008), em uma metanálise, encontraram que a cada aumento de 5 Kg/m² do IMC na pós-menopausa, aumentou-se em 12% o risco de CM. Em 2012, o IMC ≥ 25 Kg/m² foi relacionado com todos os novos casos de câncer em indivíduos com idade igual ou superior a 30 anos (excluindo câncer de pele não-melanoma). Em mulheres, neste mesmo ano, o câncer de mama pós-menopausal e de útero representaram dois terços (221 mil) do total de novos casos atribuíveis ao alto IMC, sendo que 2,5% (28 mil) de todos os cânceres de mama na pós-menopausa poderiam ter sido evitados se o IMC não tivesse aumentado entre os anos de 1982 e 2002, considerando um período de latência de 10 anos entre exposição (alto IMC) e resultado (incidência de câncer) (ARNOLD et al., 2015).

A obesidade está relacionada a várias vias que podem contribuir para a transformação de células epiteliais normais em células tumorais em indivíduos obesos. Na presença de células cancerígenas, especialmente na frente invasora do tumor, os adipócitos associados ao câncer sofrem deslipidação e adquirem um fenótipo tipo fibroblasto, no qual é acompanhada por perda de expressão de marcadores de diferenciação de adipócitos terminais, tais como adiponectina, leptina e proteína de ligação a ácidos graxos livres, intestinal e pelo aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (DIRAT et al., 2011; ANDARAWEWA et al., 2005). As células cancerosas podem induzir lipólise em adipócitos ocasionando a liberação de ácidos graxos livres que, juntamente com os adipócitos associados ao câncer e o ambiente inflamatório, possibilitam uma mudança no fenótipo das células tumorais para um aumento da invasão celular (DIRAT et al., 2011) (Figura 4).

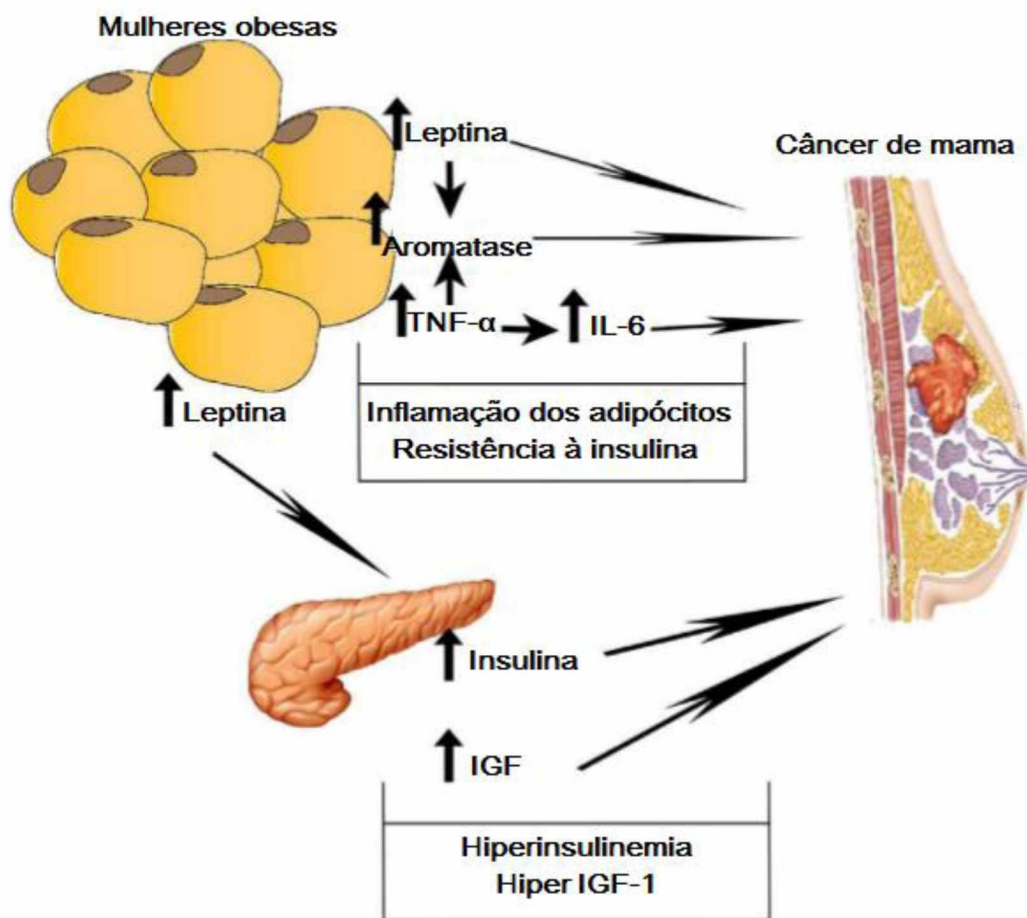
Figura 4. Tumorigênese relacionada à obesidade.



Fonte: PARK et al., 2014. Adaptado.

Na ausência de células cancerígenas, as mulheres obesas produzem, por meio dos adipócitos, citocinas inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6 e, ainda, o hormônio leptina que podem influenciar a atividade da aromatase e a proliferação celular dependente de estrógeno (FEOLA et al., 2016). Além disso, a obesidade determina o aumento dos níveis circulantes de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina, que, agindo como mitógenos para as células epiteliais da mama, estimulam a sua degeneração neoplásica (FEOLA et al., 2016). Neste sentido, o excesso de peso inicial, ou adquirido durante o desenvolvimento da doença, é um fator que influencia negativamente o prognóstico, qualidade de vida e sobrevivência das mulheres acometidas por CM (SAN FELIPE; MARTÍNEZ; MANUEL-Y-KEENOY, 2013; BELL et al., 2014) (Figura 5).

Figura 5. Obesidade, inflamação e câncer de mama.



Fonte: FEOLA et al., 2016. Adaptado.

Legenda: TNF- α , Fator de crescimento tumoral alfa; IL-6, Interleucina 6; IGF, Fator de crescimento semelhante à insulina; IGF-1, Fator de crescimento semelhante à insulina 1.

2.3.3. Tratamentos (Cirurgia, Radioterapia e quimioterapia)

Devido às diferenças tumorais e interpessoais, o plano de tratamento para o CM diferencia-se entre os indivíduos e pode ser dividido em duas modalidades: local, ou seja, tratando diretamente o tumor sem afetar as demais células, como cirurgia e radioterapia; ou sistêmico, como quimioterapia, hormonioterapia e terapia-alvo, com uso de drogas por via oral

ou venosa, afetando células cancerosas em qualquer parte do corpo, não apenas localmente (ACS, 2015).

A escolha das opções de tratamento é geralmente baseada na estadiamento TNM, na disseminação linfovascular, no grau histológico, no estado dos receptores hormonais, na sobreexpressão de HER-2, assim como no estado de menopausa, idade e comorbidades (ACS, 2015).

Cirurgia

Assim, dependendo do estadiamento clínico e do tipo histológico, a cirurgia pode ser conservadora ou não. As conservadoras envolvem a ressecção do segmento da mama acometida, com retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela, podendo ser denominadas: setorectomia, tumorectomia ou quadrantectomia. A cirurgia não conservadora é designada mastectomia, com retirada da mama com pele e complexo aréolo papilar e até mesmo músculos peitorais e linfonodos axilares (ACS, 2015; BRASIL, 2014). Isto pode ser feito ao mesmo tempo que a cirurgia de mama ou depois (NCI, 2015).

Radioterapia

A radioterapia é utilizada no tratamento adjuvante, após a cirurgia, mas também pode ser utilizada para tratar sintomas de CM avançado (ACS, 2015; BRASIL, 2014). Ainda, outra possibilidade de indicação é no tratamento neoadjuvante, particularmente se houver falha da quimioterapia prévia (BRASIL, 2014). É um método que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano previamente demarcadas (INCA, 2011). A junção do tratamento radioterápico juntamente com a cirurgia consegue reduzir a taxa de recidiva local em cinco anos, independente do uso de outra terapia adjuvante sistêmica (CLARKE et al., 2005).

Quimioterapia

A QT é um tratamento que utiliza drogas para parar o crescimento de células cancerosas, quer matando ou impedindo-as de se dividirem (NCI, 2015). Quando administrada antes da cirurgia, tem como objetivo reduzir o tamanho de tumores loco ou regionalmente avançados. Para matar todas as células cancerosas remanescentes, a QT administrada após a cirurgia é indicada

para diminuir as chances de recidiva da doença quando a paciente não apresenta qualquer evidência de neoplasia detectável por exame físico ou exames complementares (ACS, 2015; NCI, 2015). Seus benefícios dependem de múltiplos fatores, como: tamanho do tumor, nível de comprometimento linfático, presença de RE ou RP e da quantidade de HER-2 produzida pelas células cancerosas (ACS, 2015).

A QT, normalmente, é administrada como tratamento intravenoso em ambiente hospitalar (NEWMAN, 2010) e o tempo de tratamento costuma variar de 3 a 6 meses, a depender da combinação de quimioterápicos utilizada (ACS, 2015). As principais classes de drogas quimioterápicas estão apresentadas na Tabela 1, todas elas com ação citotóxica.

Tabela 1. Principais classes de quimioterápicos e seus mecanismos de ação.

Classe	Mecanismo de Ação	Exemplos
Alquilante	Causa alterações nas cadeias de DNA, impedindo sua replicação.	Ciclofosfamida, mecloretamina, dacarbazina, clorambucil
Antracíclico/ Antibiótico	Forma complexos estáveis com o DNA, inibindo sua síntese, a do RNA ou de ambos.	Doxorrubicina (adriamicina)
Inibidores de Mitose	Interfere na formação do fuso mitótico, paralisando a mitose.	Paclitaxel, docetaxel, vimblastina
Antimetabólicos	Inibe biossíntese de componentes essenciais do DNA e do RNA.	5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, citarabina, methotrexato
Inibidores topoisomerase	Interfere na síntese de DNA, por interação com enzimas topoisomerasas.	Irinotecano, topotecano, etoposido

Fonte: BARBOSA, 2008. Adaptado.

Legenda: DNA, Ácido desoxirribonucleico; RNA, Ácido ribonucleico.

Contudo, efeitos tóxicos ocorrem durante o tratamento devido à falta de seletividade entre células normais e cancerosas (NEWMAN, 2010). Dessa forma, por não afetar apenas células tumorais, pode causar muitos efeitos colaterais, como disgeusia, redução do apetite, náuseas, mucosite oral, boca seca, dentre outros que podem afetar a ingestão dietética (BOLTONG *et al.*,

2014). Entretanto, apesar do comprometimento alimentar, o ganho de peso ocorre entre 50 a 96% das mulheres durante o tratamento, com progressivo ganho nos meses e anos após o diagnóstico (VANCE et al., 2011; CHEN et al., 2011). Estas mulheres apresentam frequentemente a sarcopenia (perda de massa muscular), acompanhada por ganho de tecido adiposo, representando risco significativo para desenvolvimento de comorbidades e sobrevida a longo prazo (VANCE et al., 2011; WCRF, 2014).

2.3.3.1. Terapia endócrina com tamoxifeno

Nos países ocidentais, aproximadamente 60% de todos os cânceres de mama em mulheres na pré-menopausa (MONTEMURRO et al., 2016) e 70-80% de mulheres na pós-menopausa possuem receptores de estrogênio positivos e, portanto, são consideradas elegíveis para a terapia endócrina adjuvante (HOWLANDER et al., 2014). Para prevenção primária do CM, a prevalência do uso do TMX foi considerada baixa entre as mulheres americanas (WATERS et al., 2010), sendo que apenas uma em cada seis mulheres aceita a oferta de terapia preventiva contra o CM devido, principalmente, aos efeitos secundários observados ao uso prolongado da medicação (SMITH et al., 2016). Entretanto, os dados do *National Health Interview Survey* (BOTMAN et al., 2000) sugerem que, embora 10 milhões de mulheres americanas com idades entre 35 e 79 anos fossem elegíveis para a quimioprevenção com TMX com base em seus fatores de risco, para 2,4 milhões dessas mulheres os benefícios de tomar o TMX compensariam os riscos associados (FREEDMAN et al., 2003).

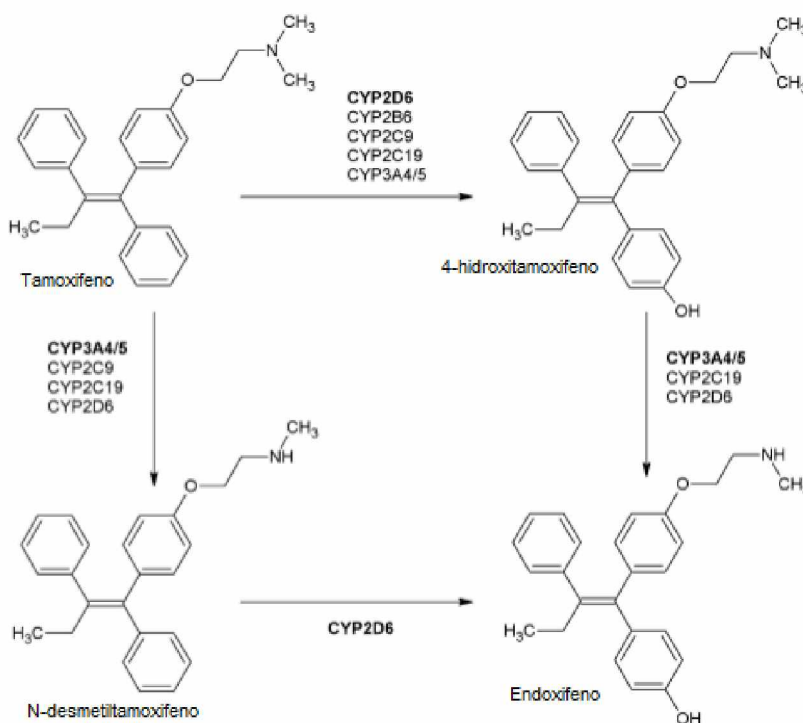
A terapia endócrina é indicada para pacientes com CM que possuem receptores hormonais positivos, impedindo a estimulação de tumores estrogênio-sensíveis por meio do bloqueio ou diminuição da produção do estrogênio (ACS, 2015). Este tratamento pode ser realizado com o uso do TMX, inibidores da aromatase ou agonistas do hormônio liberador de gonadotropina, dependendo do status menopausal do paciente (EBCTCG, 2005).

Especificamente, a terapia endócrina adjuvante com TMX, um modulador seletivo do receptor de estrógeno, tem sido amplamente utilizada em indivíduos que expressam os receptores endócrinos de estrógeno e/ou progesterona, principalmente nas mulheres pré-menopausadas (EBCTCG, 2011), melhorando substancialmente o prolongamento de intervalos livres da doença

e resultados de sobrevivência (DAVIES et al., 2013). A dose habitual prescrita é de 20 mg por via oral, sendo metabolizado no fígado e excretado predominantemente nas fezes (OSBORNE, 1998). A recomendação de utilização é de até dez anos, para maior efetividade dos resultados (DAVIES et al., 2013).

Ademais, observa-se uma alta variabilidade interindividual em resposta ao tratamento adjuvante com TMX (EBCTCG, 2011), sendo que a bioativação da droga é um importante fator causal neste processo (DESTA et al., 2004). Assim, metabólitos primários importantes são formados a partir do TMX por meio de enzimas catalisadoras como a CYP3A4/5 e a CYP2D6, formando o N-desmetil-tamoxifeno e o 4-hidroxi-tamoxifeno, respectivamente (DESTA et al., 2004). O endoxifeno, metabólito secundário, juntamente com o 4-hidroxi-tamoxifeno são potentes metabólitos anti-estrogênicos, com uma afinidade 100 vezes maior para os receptores de estrógeno e uma potência 30 a 100 vezes maior na supressão da proliferação celular em comparação com TMX, respectivamente (LIM et al., 2005). A Figura 6 demonstra parte da via metabólica do TMX.

Figura 6. Parte da via metabólica do TMX.



Fonte: DE VRIES SCHULTINK et al., 2015. Adaptado.

2.3.3.2 Tamoxifeno e efeitos na composição corporal

Ao longo do tratamento hormonal com TMX, efeitos colaterais graves são descritos na literatura, como o desenvolvimento de cardiopatias isquêmicas e câncer de endométrio (HOWELL et al., 2005). Outros sinais e sintomas atribuídos à terapia hormonal com TMX incluem fogachos, secura vaginal, distúrbios de humor, artralgia, náuseas, vômitos e ganho de peso (LORIZIO et al., 2012; VANCE et al., 2011).

Em relação as modificações corporais, os estudos apresentaram discreto aumento do peso corporal de 1 a 2 kg durante o tratamento (IRWIN et al., 2005; GOODWIN et al., 1999). Entretanto, a literatura ainda demonstra resultados conflitantes sobre este ganho corporal (SAQUIB et al., 2007; HOWELL et al., 2005; FISHER et al., 1998). Além disso, mesmo sem ganho de peso, essas mulheres são acometidas por modificações na composição corporal, com perda de massa muscular e aumento da porcentagem de gordura corporal (SHEEAN et al., 2012; IRWIN et al., 2005). O excesso de gordura corporal em mulheres na pós-menopausa resulta no aumento das concentrações de estrógeno e androgênio no tecido adiposo (BULUN et al., 2012), os quais podem estimular células cancerosas (SAQUIB et al., 2007) e, ainda, impactar na eficiência do TMX (SEYNAEVE et al., 2010). Porém, estes resultados ainda não são claros e precisam ser melhor investigados.

2.3.3.3. Tamoxifeno e efeitos no perfil lipídico

Muitos estudos sugerem que o TMX adjuvante exibe diferentes alterações no perfil lipídico e hepático de indivíduos com CM (LIN et al., 2014; HERNANDEZ et al., 2008; LEWIS, 2007).

Foram observadas reduções significativas nos níveis de colesterol total e nas concentrações de LDL-colesterol e um aumento significativo nas concentrações de triglicérides após os três primeiros anos de tratamento com TMX em mulheres com CM (GAIBAR et al., 2013). Ainda, um estudo demonstrou que 43% dos pacientes com CM tratados com TMX desenvolveram esteatose hepática nos primeiros três anos de tratamento (COLE et al., 2010). Entretanto, outros estudos revelaram efeitos benéficos do uso do TMX sobre o perfil lipídico

(ESTEVA et al., 2006; DZIEWULSKA-BOKINIEC et al., 1994), demonstrando ainda resultados limitados e confusos. No entanto, Esteva et al. (2006) também mencionaram que os dados de longo prazo de ensaios clínicos não conseguiram demonstrar um efeito cardioprotetor, e os pacientes tratados com TMX não experimentaram menos eventos cardiovasculares em comparação com aqueles que receberam um placebo.

As alterações nos níveis séricos de TG são explicados por Chang et al. (2009) por meio de modificações pelo polimorfismo APOE, sugerindo que indivíduos com CM com o alelo APOE4 apresentam níveis séricos de TG mais baixos quando submetidos à terapia com TMX. Ainda, outros pesquisadores relataram que o TMX tem a capacidade de ativar um heterodímero do receptor esteróide e xenobiótico que é altamente expresso no fígado. Entretanto, estes e outros mecanismos precisam ser melhor elucidados (VERMA; TABB; BLUMBERG, 2009).

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Verificar a associação temporal da terapia endócrina com tamoxifeno sobre o risco nutricional e obesidade e sua associação com a quimioterapia em pacientes com câncer de mama.

3.2. Específicos

- Traçar o perfil clínico, hormonal, bioquímico, antropométrico e de composição corporal das mulheres com câncer de mama em uso de tamoxifeno.
- Avaliar a composição corporal em diferentes momentos da utilização do tamoxifeno;
- Estudar as associações da realização de tratamentos prévios como a quimioterapia e o tempo de utilização do medicamento sobre o risco nutricional e a obesidade.

ARTIGO: Temporal association of endocrine therapy with tamoxifen and chemotherapy on nutritional risk and obesity in breast cancer patients.

Artigo submetido para publicação para o periódico “BMC Cancer” (comprovante de submissão: anexo C).

Temporal association of endocrine therapy with tamoxifen and chemotherapy on nutritional risk and obesity in breast cancer patients

Mariana Tavares Miranda Lima¹, Kamila Pires de Carvalho¹, Fernanda da Silva Mazzutti², Paula Philbert Lajolo Canto³, Carlos Eduardo Paiva⁴, Yara Cristina de Paiva Maia^{1,2*}

¹Graduate Program in Health Sciences, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil.

Av. Pará, 1720, Bloco 2H, sala 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlândia – MG.

E-mails: tmmariana@hotmail.com; kamila_ufu@hotmail.com; yara.maia@ufu.br

²Nutrition Course, Medical Faculty, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av.

Pará, 1720, Bloco 2U. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlândia – MG.

E-mail: fernandamazutti@hotmail.com

³Department of Clinical Oncology, Clinic's Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas

Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720. Setor de oncologia, sala 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320.

Uberlândia – MG.

E-mail: pplajolo@uol.com.br

⁴Department of Clinical Oncology, Breast and Gynecology Division, Barretos Cancer Hospital, Barretos,

São Paulo, Brazil. Rua Antenor Duarte Vilella, 1331.

E-mail: drcarlosnap@gmail.com

*Corresponding author

E-mail: yara.maia@ufu.br (YCPM)

Abstract

Background: Although still controversial, the effect of endocrine therapy with tamoxifen (TMX) on weight gain has been reported. However, previous treatments, such as chemotherapy (CT), also include body changes. The focus of this study was to verify the temporal influence of endocrine therapy with TMX on nutritional risk and obesity and its association with CT in breast cancer patients. **Methods:** In this cross-sectional study, conducted in 2015-2016, 84 breast cancer surviving women, mean age 53.1 ± 8.7 years, were evaluated during endocrine therapy with TMX. Anthropometric, biochemical and body composition parameters were measured. A generalized estimating equation (GEE) was used to examine the association between CT and groups of TMX categorized by time of use (Groups 1, 2 and 3) adjusting for confounders. **Results:** Women who received CT just prior to the start of endocrine therapy (group 1), when compared to those who did not within the same group, showed significantly higher values for Body Mass Index (BMI) (29.14 ± 0.93 ; 25.29 ± 0.46 Kg/m², $p=0.003$, respectively), waist circumference (WC) (94.45 ± 1.96 ; 85.84 ± 0.90 cm, $p=0.001$, respectively) and percentage of body fat (%BF) (36.36 ± 1.50 ; 30.32 ± 0.43 %, $p=0.001$, respectively). In contrast, in the group of women who did not have CT, when we compared group 1 and group 2, we observed lower values of BMI (25.29 ± 0.46 ; 28.40 ± 0.95 kg/m², $p=0.042$, respectively), WC (85.84 ± 0.90 ; 97.75 ± 0.88 cm, $p=0.000$, respectively) and %BF (30.32 ± 0.43 ; 42.95 ± 1.03 , $p=0.000$, respectively). Also, in group 2, higher values of WC were observed in relation to group 3 (97.75 ± 0.88 ; 76.00 ± 7.03 cm, respectively, $p=0.025$). **Conclusions:** Women on endocrine therapy with TMX are mostly overweight and obese and this was most evident in women who received CT and who were at the beginning of treatment. Women who did not have CT, despite presenting lower values of BMI, WC and %BF in group 1, deserve special attention because a significant increase in the values evaluated was verified when compared with group 2.

Keywords: Breast Neoplasm, Tamoxifen, Chemotherapy, Body Composition, Body Weight.

Introduction

Breast cancer (BC) accounts for 29% of all new cases of cancer in women, being the second leading cause of death [1]. In patients treated with surgery, adjuvant endocrine therapy with TMX, a selective estrogen receptor modulator, has been widely used in individuals expressing estrogen and/or progesterone endocrine receptors [2], especially in premenopausal women, prolonging substantially disease-free intervals and survival outcomes [3].

Changes in body weight are described as side effects to treatment [4-6]. Both the initial overweight and the amount of weight gained during treatment negatively influence the prognosis, survival and quality of life of women with BC [7-9]. In endocrine therapy, although this gain is lower (1 to 2 kg) [10, 11] when compared to the CT period (3 to 7 kg) [12-14], it is a major concern regarding non-adherence to endocrine therapy [15]. Furthermore, even without weight gain, these women are affected by changes in body composition with loss of muscle mass and an increase in %BF [10, 16]. The excess of %BF in postmenopausal women results in increased estrogen and androgen concentrations in adipose tissue [17], which can stimulate cancer cells [18], change circulating levels of pro-inflammatory cytokines [19] and also impact the efficiency of TMX [20]. However, these results are still unclear and need to be further investigated.

Furthermore, metabolic implications at the beginning of treatment for BC reveal impairment of glucose metabolism and dyslipidemia [21] and extends into survivors on endocrine therapy with TMX [22-24]. These implications are important along with weight gain due to the occurrence of cardiovascular diseases that may develop over time in postmenopausal women on endocrine therapy with TMX [25, 26].

Given the recommendation to use endocrine therapy with TMX for up to 10 years [3], the impact of body modifications on disease survival and recurrence can be differentiated by the time they occur along endocrine therapy [27,28]. In this sense, knowing the potential long-term effect of previous treatments, such as CT [12, 13], it is necessary to understand its influence on the TMX side effects related to anthropometric parameters and %BF at different moments of the use of endocrine therapy. In addition, this understanding will enable the development of multidisciplinary interventions directed throughout the treatment.

We hypothesized that women who had CT were more obese and that the degree of obesity was more evident at the start of TMX treatment. Thus, the objective of this study was to verify the temporal influence of endocrine therapy with TMX on nutritional risk and obesity and its association with CT in BC patients, evaluated by means of anthropometric variables and body composition.

Methods

Ethical aspects

A transversal study conducted in 2015-2016 in a Brazilian university hospital (HC-UFU, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil) including one assessments with breast cancer patients during hormone therapy with TMX, in the period from August 2015 to March 2016.

This study was approved by the Human Research Ethics Committee (protocol number 907.129/14) and the entire study was conducted based on the standards of the Declaration of Helsinki. All participants signed a free and informed consent form.

Sample size calculation

The sample size required for this study was determined using the G*Power software, version 3.1 [29]. The sample size calculations were based on an F test ANOVA: Fixed effects, special, main effects and interactions with Post and effect size f of 0.15, an alpha level of 0.05, 95% power and 3 groups. Given the output Parameter, a total sample of 80 women was required at final analysis.

Eligibility criteria

The study included women diagnosed with BC with indication of endocrine therapy with TMX and with verbal and cognitive capacity to respond to the instruments used for data collection. Women older than or equal to 80 years and less than or equal to 18 years were excluded from the study, as well as patients with locoregional or distant BC recurrence; diagnosis of any other type of cancer; autoimmune diseases and/or use of corticosteroids; presence of diabetes mellitus; thyroid diseases; depressive syndrome; pregnant or postpartum women; admission to palliative care programs; institutionalized patients; without telephone contact; previous use of TMX and/or change to the use of aromatase inhibitors.

Participants for recruitment

The active medical records of patients being treated with TMX in the month of March 2015 were analyzed ($n=412$) and 267 patients were classified as eligible for the study. Using a table of random numbers, 84 patients were invited to participate in the study according to the previously calculated sample. Groups were then set according to the duration of TMX use. Group 1 included 32 women using TMX for the first three years; group 2 included 22 women using TMX between 3 and 4 years; and group 3 included 30 women using TMX for more than 4 years. The invitation to participate was made by phone and the evaluations were carried out at the oncology sector of the clinical hospital.

Anthropometric assessment

A mechanical scale was used to measure weight, with sensitivity of 100g; for height, a vertical stadiometer with a 1 mm precision scale was used; and for waist circumference (WC) a flexible and inelastic tape was used, following the protocol recommended by the World Health Organization [30]. After obtaining these measurements, the current and pre-treatment Body Mass Index (BMI) were calculated dividing weight by height squared (Kg/m^2).

The horizontal tetra polar bioelectrical impedance (BIA) (Biodynamics device model 450) was used to evaluate body compartments, using the cutoff point for excess %BF in women $\geq 24\%$ [31]. Participants were guided regarding the protocol of the test [32].

Laboratory assays

Venous blood was collected at the time of the interview, between 7am and 10am, after overnight fasting and under standard conditions for analysis of Total Cholesterol, LDL Cholesterol (LDL-C), HDL Cholesterol (HDL-C) (mg/dL), TG (mg/dL), Fasting glucose (mg/dL), C Reactive Protein (CRP) (mg/dL), and a complete CBC. The results were evaluated according to recommendations established in the literature [33-35].

Statistical analyses

First, the Kolmogorov-Smirnov normality test was performed. Parametric tests for variables with normal distribution, or non-parametric tests for variables without normal distribution were performed. Generalized Estimating Equations (GEE) were used to examine the association between groups of TMX/CT and nutritional risk and obesity at first, second and third usage time adjusting for age, physical activity, tobacco and alcohol use. An interaction term between the CT and time was also included in the model. The GEE logistic regression model accounts for correlations among the within-subject outcome

variables of BMI, WC and %BF and provides consistent estimates of the parameters of the standard errors using robust estimators. Adjustment method for multiple comparisons was Sequential Sidak. Statistical analyses were performed using SPSS 21 software and a p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were run using the SPSS® (SPSS, Inc., Chicago, USA) software package (SPSS Statistics for Windows, version 21).

Results

The study included 84 women with a mean age of 53.11 ± 8.73 years. The diagram reporting the number of women screened and recruited in the study is depicted in Figure 1.

Figure 1. Diagram reporting the number of women screened and recruited in this study (n=84). Diagram reporting the number of women with breast cancer on hormone therapy with tamoxifen screened and recruited during the study conducted at a university hospital in the city of Uberlandia, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016 (n=84).

Socio-demographic, clinical, hormonal and therapeutic characteristics are presented in Table 1. Most women (52.4%, n=44) considered themselves white, reported monthly income higher than 3 minimum wages (46.5%, n=39) and low education level (42.9%, n=36). Regarding clinical and hormonal characteristics, 91.7% (n=77) were found to be postmenopausal and 90.5% (n=76) presented invasive ductal carcinoma. As for the molecular phenotype, the majority (51.2%, n=43) was classified as luminal B. Regarding surgical procedures, 52.4% (n=44) of the women underwent conservative breast surgery and 46.5% (n=39) had mastectomy. The percentage of patients submitted to adjuvant chemotherapy was

59.5% (n=50) and 29.8% (n=25) to the neoadjuvant. The majority were treated with AC-T regimen (42.9%, n=36) followed by FAC (25.0%, n=21).

[Insert Table 1]

Regarding the anthropometric parameters, the current BMI values of all participants were above the values of eutrophy for adults and elderly (26.79 ± 4.59 ; 28.16 ± 4.53 kg/m², respectively). When comparing the groups, the BMI values of adults were significantly higher among women in group 1 (28.38 ± 4.12 kg/m², p=0.02) when compared with the others. No statistically significant difference was found between the groups for the BMI of the elderly. The %BF and WC presented values above the recommendations (35.23 ± 7.55 %, 90.63 ± 11.07 cm, respectively), but without significant differences when compared between groups (Table 2).

The blood analysis for the lipid parameters showed discretely altered values of TG and HDL-C (153.49 ± 85.21 ; 55.19 ± 17.92 mg/dL, respectively). Comparing the groups, significantly worse values of HDL-C in group 1 were observed compared to groups 2 and 3 (53.34 ± 16.62 ; 47.51 ± 19.75 ; 62.78 ± 15.29 mg/dL, p=0.01, respectively). The same was not observed for TG when comparing the groups. For hemoglobin, WBC, platelets and CRP the values were within the recommended values (Table 2).

Table 2. Characterization of the anthropometric and biochemical variables evaluated according to the groups established by the duration of tamoxifen use (n=84).

Variables		Mean \pm SD				p-value
		Total	Group 1	Group 2	Group 3	
Age (age range: 33-73 years)		53.11 \pm 8.73	51.37 \pm 7.35	54.09 \pm 9.18	54.23 \pm 9.69	0.37
Anthropometric						
Current BMI (Kg/m ²)						
Adults (n=62)		26.79 \pm 4.59	28.38 \pm 4.12	26.76 \pm 4.29	24.54 \pm 4.73	0.02
Elderly (n=22)		28.16 \pm 4.53	29.40 \pm 7.87	27.30 \pm 2.07	28.07 \pm 3.86	0.76
WC (cm)		90.63 \pm 11.07	93.11 \pm 10.07	91.67 \pm 10.83	87.21 \pm 11.73	0.10
%BF (n=74)		35.23 \pm 7.55	35.55 \pm 7.53	34.38 \pm 7.45	35.54 \pm 7.92	0.85
Biochemicals						
Recommendation	TG					
	< 150mg/dL	153.49 \pm 85.21	156.43 \pm 86.51	181.45 \pm 102.83	130.03 \pm 62.97	0.10
	HDL-C					
	> 60 mg/dL	55.19 \pm 17.92	53.34 \pm 16.62	47.51 \pm 19.75	62.78 \pm 15.29	0.01
	LDL-C					
	< 100 mg/dL	96.80 \pm 28.24	94.79 \pm 25.18	99.06 \pm 37.88	97.30 \pm 23.61	0.86
Recommendation	Blood glucose					
	< 100 mg/dL	82.17 \pm 30.22	78.41 \pm 35.90	86.00 \pm 29.02	83.37 \pm 24.47	0.64
	Hemoglobin					
Recommendation	12.0 a 15.5 g/dL	12.88 \pm 1.69	12.63 \pm 2.54	13.00 \pm 0.80	13.05 \pm 0.83	0.58
	WBC					
	3.500 a 10.500 mil/mm	5916.55 \pm 1737.62	5403.12 \pm 1589.95	6232.27 \pm 1508.85	6232.67 \pm 1954.68	0.10
Recommendation	Platelets					
	150 a 450 mil/mm	194142.9 \pm 65099.0	185062.50 \pm 73578.98	198772.73 \pm 68529.40	200433.33 \pm 52.848.31	0.61
CRP						
< 0.3 mg/dL		0.42 \pm 0.64	0.49 \pm 0.98	0.37 \pm 0.31	0.37 \pm 0.30	0.70

BMI, body mass index; WC, waist circumference; %BF, percentage of body fat; TG, triglycerides; HDL-C, high density lipoprotein; LDL-C, low density lipoprotein; WBC, white blood cell count; CRP, C Reactive Protein; p<0.05 was considered significant, calculated by ANOVA.

In the GEE analyses, we did not find significant isolated effects of CT on BMI, WC and %BF ($p=0.10$, $p=0.08$, $p=0.61$, respectively). However, significant effects were observed when we evaluated the duration of TMX use (determined by the three groups) on WC and %BF ($p<0.001$ for both). Furthermore, the interaction between these two factors (CT and duration of TMX use) was significant for all anthropometric parameters and body composition evaluated ($p<0.001$) (Table 3).

Table 3. Model effect tests of tamoxifen use duration groups and whether or not chemotherapy is performed.

Variable	Effect	df	Wald Chi-square	*p-value
BMI	Duration of use	2	3.16	0.21
	CT	1	2.68	0.10
	Duration of use x CT	2	12.31	<0.00
WC	Duration of use	2	11.88	<0.00
	CT	1	2.99	0.08
	Duration of use x CT	2	22.27	<0.00
%BF	Duration of use	2	14.29	<0.00
	CT	1	0.27	0.61
	Duration of use x CT	2	37.95	<0.00

%BF, percentage of body fat; BMI, body mass index; WC, waist circumference; CT, chemotherapy; General Estimated Equations (GEE). Data adjusted for age, smoking, alcohol consumption, and physical activity. df, Degree of freedom; *p values calculated by ANOVA.

Table 4 shows the post hoc comparisons of the variables evaluated with CT and groups 1, 2 and 3. Analyses of the univariate effects showed that group 1 women who did CT when compared with those who did not presented significantly higher values of BMI (29.14 ± 0.93 ; 25.29 ± 0.46 kg/m², $p=0.003$, respectively), WC (94.45 ± 1.96 ; 85.84 ± 0.90 cm, $p=0.001$, respectively) and %BF (36.36 ± 1.50 ; $30.32 \pm 0.43\%$, $p=0.001$, respectively).

Comparing women who had CT, no statistically significant differences were observed between the groups. However, mean values were higher in group 1 when compared to group 2 for BMI (29.14 ± 0.93 ; 26.76 ± 0.85 , kg/m², respectively), WC (97.75 ± 0.88 ; 91.07 ± 2.44 cm, respectively) and %BF (36.36 ± 1.50 ; $33.43 \pm 1.66\%$, respectively) (Table 4). Differently, comparing women of groups 1 and 2 who did not do CT, mean values were significantly lower for group 1 compared to group 2 for BMI (25.29 ± 0.46 ; 28.40 ± 0.95 kg/m², $p=0.042$, respectively), WC (85.84 ± 0.90 ; 97.75 ± 0.88 cm, $p=0.000$, respectively) and %BF (30.32 ± 0.43 ; 42.95 ± 1.03 , $p=0.000$, respectively). Furthermore, comparing group 2 with group 3, lower mean values of WC for group 3 (97.75 ± 0.88 ; 76.00 ± 7.03 cm, respectively, $p=0.025$) were observed, and this reduction was not significant for BMI and %BF (Table 4).

Table 4. Pairwise comparison for the chemotherapy factor between the different groups of tamoxifen use duration.

Variables	Groups	CT	Mean	Sd error	*p-value	95% Wald Confidence Interval Lower	Upper
BMI	1	No	25.29 ¹	0.455	<0.00	24.41	26.20
		Yes	29.14	0.925		27.39	31.02
	2	No	28.40 ¹	0.948	0.72	26.60	30.33
		Yes	26.76	0.852		25.14	28.48
	3	No	21.97	3.178	0.72	16.55	29.18
		Yes	26.27	0.826		24.70	27.94
WC	1	No	85.84 ²	0.899	<0.00	84.10	87.62
		Yes	94.45	1.963		90.68	98.38
	2	No	97.75 ^{2,4}	0.883	0.11	96.03	99.50
		Yes	91.07	2.439		86.41	95.97
	3	No	76.00 ⁴	7.027	0.43	63.40	91.10
		Yes	88.46	2.072		84.49	92.61
%BF	1	No	30.32 ³	0.432	<0.00	29.49	31.18
		Yes	36.36	1.496		33.54	39.41
	2	No	42.95 ³	1.025	<0.00	40.98	45.00
		Yes	33.43	1.655		30.34	36.84
	3	No	36.30	5.731	0.99	26.64	49.47
		Yes	35.47	1.646		32.39	38.85

¹p=0.04; ²p=0.00; ³p=0.00; ⁴p=0.03; *p calculated by ANOVA. Pairwise comparison (Sidak method).

Figure 2 shows the post hoc comparisons for the BMI, WC and %BF values of women who had CT and who did not have CT and were still classified according to the grouping (Groups 1, 2 and 3).

Figure 2. Distribution of women using endocrine therapy with TMX categorized according to groups (1, 2 and 3) and according to whether or not CT was performed.

Distribution of women with breast cancer, according to groups of TMX usage duration in a university hospital in the city of Uberlandia, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016 (n=84, BMI and WC; n=74, %BF) (n=84). Group 1, duration of TMX use less than 3 years; Group 2, duration of TMX use between 3 and 4 years; Group 3, duration of TMX use greater than 4 years; BMI, body mass index; WC, waist circumference; %BF, percentage of body fat; CT, chemotherapy; *p<0.05 calculated by ANOVA. Post hoc comparison (Sidak method).

Discussion

In our study we observed a high incidence of overweight and obesity among women with BC in endocrine therapy with TMX and we decided to investigate the association of CT and different moments of TMX use on some body parameters. Although we did not find an isolated effect of CT, the interaction of CT with duration of TMX use showed a significant effect on BMI, WC and %BF, especially at the beginning of endocrine treatment. Women who did not do CT in our study, although at the beginning of endocrine therapy (Group 1) presented lower values of body variables in relation to those who did CT, group 2 showed higher values of the body parameters evaluated. Given the bodily implications observed during hormone therapy with TMX, this study provides relevant knowledge to understand the need for specific and targeted conducts at different times of endocrine therapy.

In the present study we found a high incidence of weight and body fat excess in women on endocrine therapy with TMX, results similar to those observed in the literature [36, 37]. These body modifications related to increased adipose tissue lead to unsatisfactory outcomes, especially in

postmenopausal women with BC [38-41]. Among these outcomes, there is an abnormally high expression of the aromatase enzyme in the breast, an enzyme that is responsible for the production of increased local estrogen, thus predisposing the mammary tissue to hyperplasia and cancer [42], as well as a bioenergetic adaptation of the cancer cells [43,44]. However, results of weight gain during endocrine treatment with TMX are still controversial and need to be further investigated [45-47].

In this sense, due to the important association of overweight with the prognosis of the disease [7-9, 27, 28], it is necessary to identify possible predictors about the body changes that occur during endocrine therapy with TMX. In the present study we found that CT alone showed no effect on nutritional risk and obesity. It is known, however, that adjuvant CT acts as an independent prognostic factor for bodily modifications with a potential long-term effect and may therefore affect the period of endocrine therapy [12, 13]. However, when we evaluated in this study the interaction between CT and duration of TMX use, we verified a significant effect on all body parameters evaluated, which demonstrates the relevance of CT in body changes over the years of endocrine treatment in the face of the increase of the number of long-term BC survivors and the many years of established endocrine therapy [3].

In this study, when we evaluated women who had CT at the beginning of treatment (Group 1), they had higher values of body fat and were more obese than those who did not have CT. The effect of CT interaction at different times of endocrine therapy with TMX on body parameters has not been reported in the literature yet. However, considering that the use of TMX starts in most cases after CT, the worst results found in the group of women at the beginning of treatment may be due to the prolonged effects of this treatment. In a prospective and observational study performed with 272 French women treated with CT, greater weight changes were reported at 6 and 12 months after the end of this treatment [48], and the average weight gain in the first year after the end of the CT was 3 kg [49]. Such body modifications may be explained in part by the induction of CT in the reduction of energy expenditure [50], changes and perceptions of food due to the effects of nausea and changes in palatability [51], and negative nitrogen balance [52]. In addition, we may consider that the side effect of

endocrine therapy with TMX on body weight, although still controversial, may exert an influence in this process. However, it is difficult to relate this body modification entirely to TMX, since most studies of weight gain reports did not have a comparison group [13, 53, 54].

Also, an important aspect of CT is the induction of ovarian failure by treatment toxicity, especially in older women [55, 56]. A study with women with BC in CT found an immediate reduction of ovarian blood flow after treatment, demonstrating a postmenopausal profile for most patients accompanied by related symptoms [57]. Thus, those who do CT, especially with anthracycline-based regimens compared to CMF [58], may enter menopause earlier and induce symptoms already known from climacteric, such as changes in body composition [59, 60].

When comparing women who did not have CT in this study, we verified that the highest nutritional risk and body fat did not occur at the beginning of TMX use, but in women in the intermediate duration group, between 3 and 4 years. Results of a cross-sectional study with American women found that the highest percentage of weight gain occurred after three years of TMX use; however, CT was not considered [4]. These results suggest that these women who do not have CT may have different reactions between them. First, the concentration of important metabolites of TMX oxidative metabolism, such as endoxifene, is related to the occurrence of side effects from drug use [4], suggesting the need for prospective studies to see if different concentrations occur throughout treatment and its relation to previous treatments, such as CT. Also, psychological factors such as anxiety and depression should be considered and evaluated, as well as food consumption and intake of specific nutrients. There is a need for prospective studies to better explain these findings in view of the negative effects of obesity.

In addition, in our study we found altered values for TG and HDL-C, with HDL-C showing higher values in women at the beginning of treatment in a statistically significant way. In this sense, since central obesity is associated with several biochemical alterations, including decreased glucose tolerance, elevated serum insulin levels and lipid changes [37-39], blood assessments are important in this

population, being a risk factor for many diseases associated with such changes, including diabetes mellitus and cardiovascular disease [61,62].

Possible limitations of this study should be considered. The cross-sectional evaluation makes it impossible to establish causal relationships with changes in body composition and duration of TMX use along with the other variables. We also did not evaluate the induction of menopause after CT, only at the beginning of treatment, as we did not evaluate the CT in relation to its different chemotherapeutic agents, in which they can respond differently to weight gain [63]. In addition, as central obesity becomes more prevalent after menopause, the use of unequally weighted populations relative to the menopausal state may have distorted the results.

Conclusions

Our results suggest that women in endocrine therapy with TMX require nutritional monitoring throughout treatment with the need for targeted interventions at specific times. Women who have undergone CT prior to initiating endocrine therapy should receive special attention in the first three years of treatment. However, women who did not do CT had a higher nutritional risk in the intermediate treatment period (between 3 and 4 years). These results reinforce the importance of nutritional guidelines and multidisciplinary follow-up, taking into account previous treatments such as CT, thus ensuring that BMI and body composition are reduced or maintained within a healthy range. In addition, these strategies may contribute to a greater adherence to treatment and also better medication action.

List of abbreviations

BC: Breast cancer; TMX: Tamoxifen; CT: Chemotherapy; %BF: Percentage of body fat; BMI: Body mass index; WC: Waist circumference; BIA: Bioelectrical impedance; TG: Triglycerides; LDL-C: Low density lipoprotein; HDL-C: High density lipoprotein; G1: Well-differentiated tumor (low grade); G2: Moderately

differentiated tumor (intermediate grade); G3: Poorly differentiated tumor (high grade); AC: Adriamycin + Cyclophosphamide; FAC: Cyclophosphamide, Doxorubicin, and 5-Fluorouracil; CMF: Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil; GEE: Generalized Estimating Equations; Group 1: Duration less than 3 years of tamoxifen use; Group 2: Duration between 3 and 4 years of tamoxifen use; Group 3: Duration greater than 4 years of tamoxifen use; NR: Not reported.

Declarations

Funding

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil (CNPq Grant number: 449938/2014-0); the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); and the Fundação PIO XII. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and material

The datasets generated and analyzed during the present study are available by request from the corresponding author.

Authors' contributions

MTML; CEP; YCPM:

These authors contributed equally to this work: Conceived and designed the experiments; performed the experiments; analyzed the data; wrote the paper; read and approved the final manuscript.

PPLC; KPC; FSM:

These authors also contributed equally to this work: Data collection; Analyzed the data; wrote the paper; read and approved the final manuscript.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2016. *Ca Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771–84.
3. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013; 381(9869):805–16.
4. Lorzio W, Wu AH, Beattie MS, Rugo H, Tchu S, Kerlikowske K, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. 2012;132(3):1107–18.
5. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obesity Reviews.* 2011;12(4):282-94.
6. Chen X, Lu W, Gu K, Chen Z, Zheng Y, Zheng W, et al. Weight change and its correlates among breast cancer survivors. *Nutr Cancer.* 2011;63(4):538-48.
7. Azrad M, Demark-Wahnefried W. The association between adiposity and breast cancer recurrence and survival: a review of the recent literature. *Curr Nutr Rep.* 2014; 3(1):9–15.
8. San Felipe MJR, Martínez AA, Manuel-Y-Keenoy B. Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama; abordaje nutricional tras el diagnóstico. *Nutr Hosp.* 2013;28(6):1829-41.
9. Kawai M, Minami Y, Nishino Y, Kukamachi K, Ohuchi N, Kakugawa Y. Body mass index and survival after breast cancer diagnosis in Japanese woman. *BMC Cancer.* 2012;12:149.
10. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Gilliland FD, et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):774–82.

11. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):120–9.
12. Tredan O, Bajard A, Meunier A, Roux P, Fiorletta I, Gargi T, et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study. *Clin Nutr*. 2010;29(2):187–91.
13. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B, et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women’s healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(2):177–86.
14. Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;83(3):201–10.
15. Bender CM, Gentry AL, Brufsky AM, Casillo FE, Cohen SM, Dailey MM, et al. Influence of patient and treatment factors on adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(3):274–85.
16. Sheean PM, Hoskins K, Stolley M. Body composition changes in females treated for breast cancer: a review of the evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):663–80.
17. Longcope C, Baker R, Johnston CC. Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. *Metabolism*. 1986;35(3):235–37.
18. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(2):83–9.
19. Dee A, McKean-Cowdin R, Neuhauser ML, Ulrich C, Baumgartner RN, McTiernan A, et al. DEXA measures of body fat percentage and acute phase proteins among breast cancer survivors: a Cross-Sectional Analysis. *BMC Cancer*. 2012;12:343.
20. Seynaeve C, Hille E, Hasenburger A, Rea D, Markopoulos C, Hozumi Y, et al. The impact of body mass index on the efficacy of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal hormone sensitive breast cancer patients: exploratory analysis from the TEAM study. *Cancer Res*. 2010;70 Suppl 24:S2–3.

21. Bell KE, Di Sebastiano KM, Vance V, Hanning R, Mitchell A, Quadrilatero J, et al. A comprehensive metabolic evaluation reveals impaired glucose metabolism and dyslipidemia in breast cancer patients early in the disease trajectory. *Clin Nutr.* 2014;33(3):550–7.
22. Singh HK, Prasad MS, Kandasamy AK, Dharanipragada K. Tamoxifen-induced hypertriglyceridemia causing acute pancreatitis. *J of Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(1):38-40.
23. Jena SK, Suresha S, Sangamwarb AT. Modulation of tamoxifen-induced hepatotoxicity by tamoxifen-phospholipid complex. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2015;67(9):1198–1206.
24. Gaibar M, Fernández G, Romero-Lorca A, Novillo A, Tejerina A, Bandrés F, et al. Tamoxifen therapy in breast cancer: do apolipoprotein E genotype and menopausal state affect plasma lipid changes induced by the drug?. *Int J Biol Markers.* 2013;28(4):371–376.
25. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Al-Qurashi S, Torabi N, Bouganim N, Suissa S, et al. Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen in Post-Menopausal Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Onc.* 2016;doi: 10.1093/annonc/mdw673.
26. Ewer MS, Glück S. A woman's Heart. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer.* 2009; 115(9):1813-26.
27. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al., Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9762):321-31.
28. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. 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):3411-15.
29. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods.* 2007;39(2):175-91.

30. WHO. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. [Internet] Geneva, Switzerland; 1995. http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/ of subordinate document. Accessed 02 Jan 2017.
31. Lohamn TG, Going SB. Assessment of body composition and a energy balance. In: Lamb DR, Murray R. Exercise, nutrition, and weight control. Perspective in Exercise Science and Sports Medicine. 1998;11:61-105.
32. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. Clin Nutr. 2004;23(5):1226-43.
33. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101 Suppl. 1:1-20.
34. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016. AC Farmacêutica, São Paulo. 2016. <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>. Accessed 02 jan 2017.
35. Lorenzi TF. Manual de Hematologia. Propedêutica e clínica. 3rd ed. São Paulo: Editora Médica Científica; 2003.
36. Sendur MAN, Aksoy S, Ozdemir NY, Zengin N, Yazici O, Sever AR, et al. Effect of body mass index on the efficacy of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with hormone receptorpositive breast cancer. JBUON. 2016;21(1):27-34.
37. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(7):1672–1680.
38. Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. Ann Oncol. 2013;24(10):2506-14.

39. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Taylor SK, et al. Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):164-171.
40. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):25-31.
41. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152(6):514-27.
42. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(2):83-9.
43. Bayley JP, Devilee P. The Warburg effect in 2012. *Current Opinion in Oncology*. 2012;24(1):62-7.
44. Bayley JP, Devilee P. Warburg tumours and the mechanisms of mitochondrial tumour suppressor genes. Barking up the right tree?. *Current Opinion in Genetics and Development*. 2010; 20(3):324-29.
45. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(2):177-86.
46. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-62.
47. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(18):1371-88.
48. Trédan O, Bajard A, Meunier A, Roux P, Fiorletta I, Gargi T et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study. *Clin Nutr*. 2010;29(2):187-91.

49. Judson GM, Braun B, Jerry DJ, Mertens W. Weight gain following breast cancer diagnosis: Implication and proposed mechanisms. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):272-82.
50. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2381-9.
51. Custódio IDD, Marinho EdC, Gontijo CA, Pereira TSS, Paiva CE, Maia YCdP. Impact of Chemotherapy on Diet and Nutritional Status of Women with Breast Cancer: A Prospective Study. *PloS ONE*. 2016;11(6):e0157113.
52. Gudny Geirsdottir O, Thorsdottir I. Nutritional status of cancer patients in chemotherapy; dietary intake, nitrogen balance and screening. *Food Nutr Res*. 2008; doi: 10.3402/fnr.v52i0.1856.
53. Kumar NB, Allen K, Cantor A, Cox CE, Greenberg H, Shah S et al. Weight gain associated with adjuvant tamoxifen therapy in stage I and II breast cancer: fact or artifact?. *Breast Cancer Res Treat*. 1997;44(2):135-43.
54. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(21):1529-42.
55. Vriens IJ, De Bie AJ, Aarts MJ, de Boer M, van Hellemond IE, Roijen JH, et al. The correlation of age with chemotherapy-induced ovarian function failure in breast cancer patients. *Oncotarget*. 2017; doi: 10.18632/oncotarget.14532.
56. Ben-Aharon I, Granot T, Meizner I, Hasky N, Tobar A, Rizel S, et al. Long-Term Follow-Up of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure in Young Breast Cancer Patients: The Role of Vascular Toxicity. *Oncologist*. 2015;20(9):985-91.
57. Rechia F, Necozone S, Bratta M, Rosselli M, Guerriero G, Rea S. LH-RH analogues in the treatment of young women with early breast cancer: Long-term follow-up of a phase II study. *Int J Oncol*. 2015; 46(3):1354-60.

58. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and Cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(2):126–132.
59. Cho GJ, Lee JH, Park HT, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008;15(3):524–9.
60. Sowers M, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):895–901.
61. van Noord PAH, Seidell JC, den Tonkelaar I, Baanders-van Halewijn EA, Ouweland ZJ. The relationship between fat distribution and some chronic diseases in 11,825 women participating in the DOM project. *Int J Epidemiol*. 1990;19(3):564–570.
62. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Soler JT. Body fat distribution and self-reported prevalence of hypertension, heart attack, and other heart disease in older women. *Int J Epidemiol*. 1989;18(2):361–367.
63. Lankester KJ, Phillips JE, Lawton PA. Weight gain during adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of 100 women receiving FEC or CMF chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002;14(1):64–67.

Table 1. Sociodemographic, clinical, hormonal and therapeutic characteristics (n=84).

Characteristics	n (%)
Race	
White	44 (52.4)
Black	9 (10.7)
Hispanic	31 (36.9)
Income, R\$ ¹	
440 - 880	14 (16.7)
881 – 1.760	31 (36.9)
> 1.761	39 (46.5)
Education	
Elementary School - Incomplete	36 (42.9)
Elementary School - Complete	9 (10.7)
High School - Incomplete	6 (7.1)
High School - Complete	21 (25.0)
Graduate degree	12 (14.3)
Menopausal status	
Premenopausal	7 (8.3)
Postmenopausal	77 (91.7)
Subtipo Tumoral	
Ductal	76 (90.5)
Lobular	4 (4.8)
Mucinous	3 (3.6)
Ducto-Lobular	1 (1.2)
Clinical Stage	
I	21 (90.5)
II	49 (4.8)
III	14 (3.6)
Tumor grade	
G1	11 (13.1)
G2	61 (72.6)
G3	7 (8.3)
NR	5 (6.0)
Molecular Subtypes	
Luminal A	37 (44.0)
Luminal B	43 (51.2)
NR	4 (4.8)
Surgery	
Breast-conserving surgery	44 (52.4)
Mastectomy	39 (46.5)
No surgery	1 (1.2)
Chemotherapy	
Adjuvante	50 (59.5)
Neoadjuvante	25 (29.8)
No chemotherapy	9 (10.7)
Chemotherapy Regimen	
AC + Docetaxel	36 (42.9)
FAC	21 (25.0)
CMF	18 (21.4)

¹Minimum wage per month, R\$ 880,00. NR, not reported; G1, well-differentiated tumor

(low grade); G2, moderately differentiated tumor (intermediate grade); G3, poorly differentiated tumor (high grade); AC, adriamycin + cyclophosphamide; FAC,

cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil.

Figure 1.

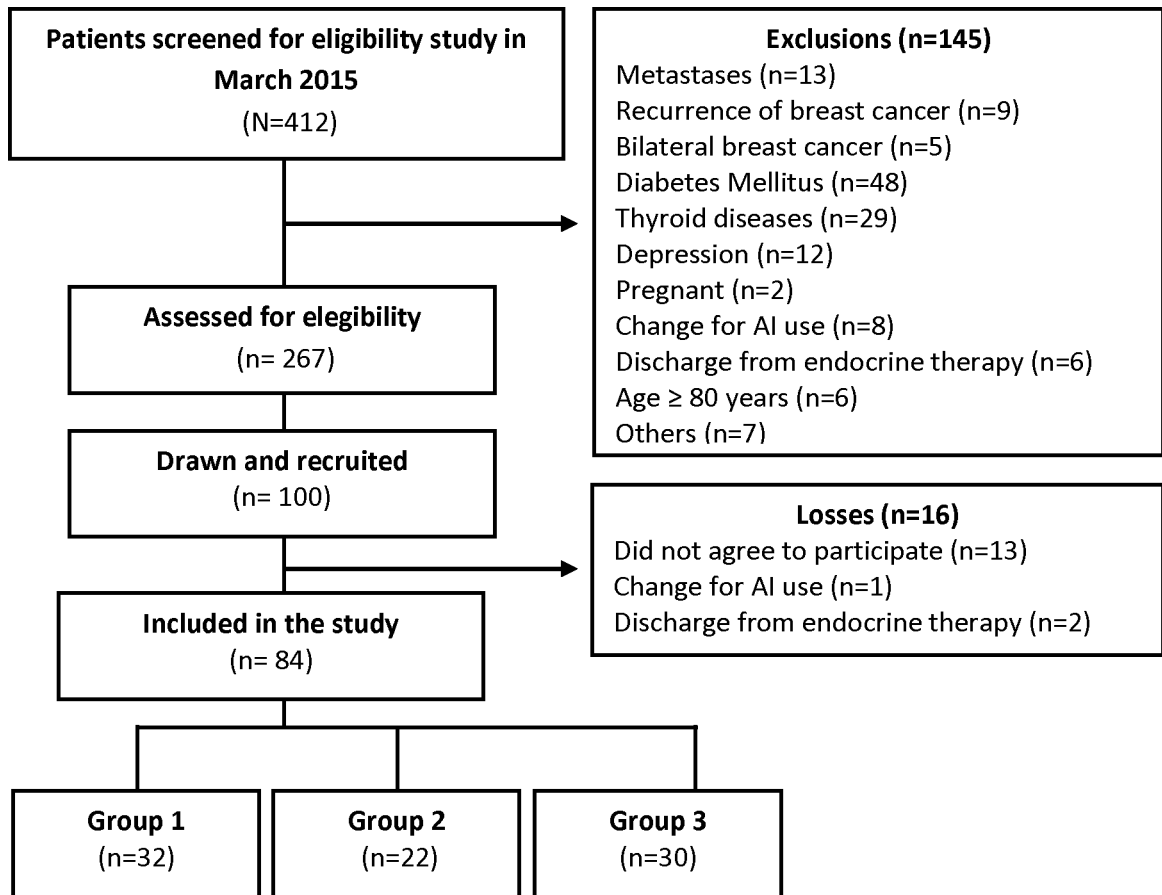
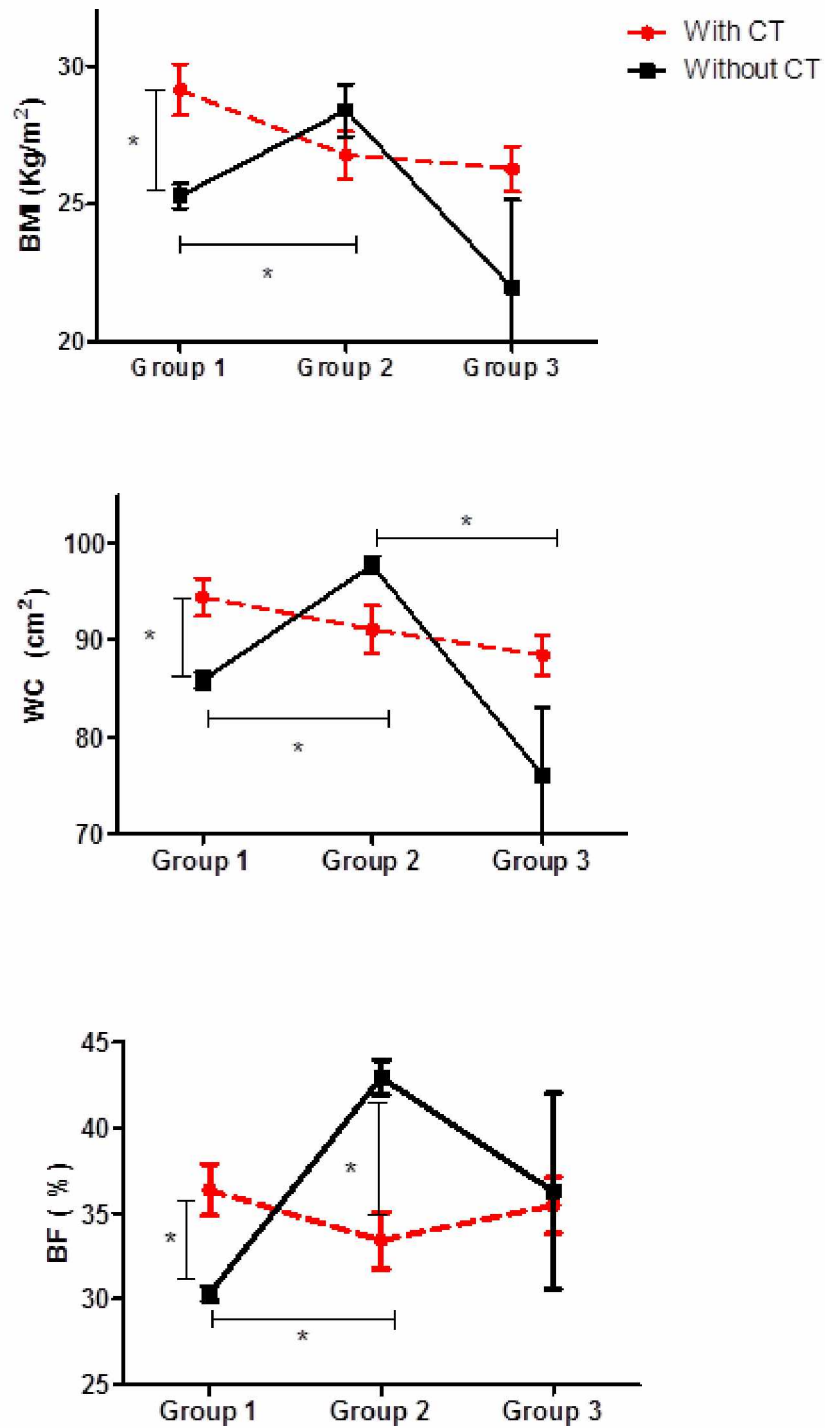


Figure 2.



REFERÊNCIAS – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf>>. Acesso em: 02 jan 2017.

AMADOU, A.; HAINAUT, P.; ROMIEU, I. Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. **J Oncol.**, Lyon, v. 2013, 2013. doi:10.1155/2013/906495

ANDARAWewa, K.L., et al. Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell–adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front. **Cancer Res.**, v. 65, n. 23, p.10862–71, dec. 2005.

ANDERSON, K.N.; SCHWAB, R.B.; MARTINEZ, M.E. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. **Breast Cancer Res Treat.**, San Diego, v.144, n.1, p. 1-10, feb. 2014.

ARNOLD, M., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. **Lancet Oncol**, London, v. 16, n. 1, p. 36–46, Jan. 2015.

AZRAD, M.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. The Association Between Adiposity and Breast Cancer Recurrence and Survival: A Review of the Recent Literature. **Curr Nutr Rep**, Birmingham, v. 3, n. 1, p.9-15, marc. 2014.

BALKWILL, F.R.; MANTOVANI, A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. **Semin Cancer Biol**, London, v. 22, n. 1, p. 33-40, feb. 2012.

BARBOSA, M. B. A. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2008, p. 411-3.

BELL, K. E., et al. A comprehensive metabolic evaluation reveals impaired glucose metabolism and dyslipidemia in breast cancer patients early in the disease trajectory. **Clin Nutr**, Oxford, v. 33, n. 3, p. 550-7, jun. 2014.

BOLTONG, A. et al. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. **PloS One**, San Francisco, v. 9, n. 7, p. e103512, 2014.

BOTMAN, S.L., et al. Design and estimation for the National Health Interview Survey, 1995-2000. **Natl Vital Stat**, v. 2, n. 130, p. 1-31, jun. 2000.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: MS, 2015. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf>. Acesso em: 02 jan 2017.

BROOKS, P. J.; ZAKHARI, S. Moderate Alcohol Consumption and Breast Cancer in Women: From Epidemiology to Mechanisms and Interventions. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, Oxford, v. 37, n. 1, p. 23–30, 2013.

BULUN, S.E., et al. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. **Trends Endocrinol Metab.**, Chicago, v. 23, n. 2, p. 83-9, feb. 2012.

CHANG, N.W., et al. Apolipoprotein E4 allele influences the response of plasma triglyceride levels to tamoxifen in breast cancer patients. **Clin Chim Acta.**, Taiwan, v. 401, n. 1-2, p. 144–47, mar. 2009.

CHEANG, M. C., et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, Bethesda, v. 101, n. 10, p. 736-50, May 2009.

CHEN, X., et al. O. Weight change and its correlates among breast cancer survivors. **Nutr Cancer**, Philadelphia, v. 63, n. 4, p. 538-48, May 2011.

CLARKE, M., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet.**, v. 366, n. 9503, p.2087-2106, dec. 2005.

COLDITZ, G.A.; BOHLKE, K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. **CA Cancer J Clin**, Washington, v. 64, n. 3, p. 186–94, may-jun. 2014.

COLE, L.K., JACOBS, R.L., VANCE, D.E. Tamoxifen induces triacylglycerol accumulation in the mouse liver by activation of fatty acid synthesis. **Hepatology**, Edmonton v. 52, n. 2, p. 1258–65, oct., 2010.

CONWAY, K., et al. Prevalence and spectrum of p53 mutations associated with smoking in breast cancer. **Cancer research**, Baltimore, v. 62, n. 7, p. 1987–95, 2002.

DAVIES, C., et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **Lancet**, v. 381, n. 9869, p. 805–16, mar. 2013.

DESTA, Z., et al. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. **J Pharmacol Exp Ther**, Indianapolis, v. 310, n. 3, p. 1062–75, sep. 2004.

DE VRIES SCHLTINK, A.H.M., et al. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 54, n. 8, p.797-810, may. 2015.

DIGNAM, J.J., et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, Chicago, v. 95, n. 19 , p. 1467–76, oct. 2003.

DIRAT, B., et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. **Cancer Res.**, Toulouse, v. 71, n. 7, p. 2455–65, apr. 2011.

DONEPUD, M.S., et al. Breast cancer statistics and markers. **J Cancer Research and Therap.**, Guntur, v. 10, n. 3, p. 506-11 , feb. 2013.

DZIEWULSKA-BOKINIEC, A., et al. The effect of tamoxifen treatment on serum cholesterol fractions in breast cancer women. **Neoplasma**, v. 41, n. 1, p. 13–6, 1994.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **Lancet**, v. 378, n. 9793, p.771–84, aug. 2011.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 365, n. 9472, p. 1687-1717, may. 2005.

ESTEVA, F.J.; HORTOBAGYI, G.N. Comparative assessment of lipid effects of endocrine therapy for breast cancer: implications for cardiovascular disease prevention in postmenopausal women. **Breast**, Texas, v. 15, n. 3, p.301–12, jun. 2006.

FEOLA, A., et al. Multifaceted Breast Cancer: The Molecular Connection With Obesity. *J. Cell. Physiol.*, v. 232, n. 1, p. 69–77, jan. 2017.

FERLAY, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, New York, v. 136, n. 5, p. E359-86, Mar. 2015.

FERLAY, J., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 20 jan 2017.

FINN,O.J. Cancer immunology. **N Engl J Med**, Pittsburgh, v.358, n.25, p. 2704–15, jun. 2008.

_____. **Food, nutrition, physical activity and the prevention of breast cancer**. Continuous Update Project, Keeping the science current. Breast Cancer 2010 Report. 2010. Disponível em: <<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-2010-Report.pdf>>. Acesso em: 02 jan 2017.

FREEDMAN, A.N., et al. Estimates of the number of U.S. women who could benefit from tamoxifen for breast cancer chemoprevention. **J Natl Cancer Inst.**, v. 95, n. 7, p. 526-32, apr. 2003.

FRIESE, C.R., et al. Adjuvant endocrine therapy initiation and persistence in a diverse sample of patients with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.**, Los Angeles, v. 138, n. 3, p. 931–9, apr. 2013.

GAIBAR, M., et al. Tamoxifen therapy in breast cancer: do apolipoprotein E genotype and menopausal state affect plasma lipid changes induced by the drug?. **Int J Biol Markers.**, Madrid, v. 28, n. 4, e371-6, dec. 2013.

GOODWIN, P.J., et al. Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. **J Clin Oncol.**, Ontario, v. 30, n. 2, p. 164-71, jan. 2012.

GOODWIN, P.J., et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. **J Clin Oncol.**, Toronto, v. 17, n. 1, p. 120-29, jan. 1999.

HAMAJIMA, N., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. **Br J Cancer**, v. 87, n. 11, p. 1234-45, nov. 2002.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, Lousane, v. 144, n. 5, p. 646–74, mar. 2011.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. The Hallmarks of Cancer. **Cell**, San Francisco, v. 100, n. 1 p. 7-70, jan. 2000.

HOWELL, A., et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. **Lancet**, Manchester, v. 365, n. 9453, p. 60-2, jan. 2005.

HOWLANDER, N., et al. Overview of breast cancer collaborative stage data items - their definitions, quality, usage, and clinical implications: A review of SEER data for 2004–2010. **Cancer**, v. 120, n. 23, p. 3771-80, dec. 2014.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Nov. 2015, 122 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/index.asp>>. Acesso em: 15 jan 2017.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. **Instituto Nacional de Câncer**, p. 128, 2011.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **TNM: classificação de tumores malignos/ traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg**. 6. ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Instituto Nacional de Câncer, 2004.

INNES, K.; BYERS, T.; SCHYMURA, M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. **Am J Epidemiol.**, v. 152, n. 12, p. 1121-8, dec. 2000.

IRWIN, M.L., et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. **J Clin Oncol.**, v. 23, n. 4, p. 774-82, feb. 2005.

JIRALERSPONG, S., et al. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. **Ann Oncol.**, Houston, v. 24, n. 10, p. 2506-14, oct. 2013.

KAKUGAWA, Y., et al. Smoking and survival after breast cancer diagnosis in Japanese women: A prospective cohort study. **Cancer Science**, v. 106, n. 8, p. 1066–74, 2015.

LONGCOPE, C.; BAKER, R.; JOHNSTON, C.C. Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. **Metabolism**, v. 35, n. 3, p.235–37, marc. 1986.

LI, H., et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and metaanalysis, **Journal of Epidemiology**, Chengdu, p. 1-9, mai. 2016.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.je.2016.05.002>.

LIM, Y.C., et al. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. **Cancer Chemother Pharmacol.**, Indianapolis, v. 55, n. 5, p. 471–8, may. 2005.

LIN, C., et al. Adjuvant Tamoxifen Influences the Lipid Profile in Breast Cancer Patients. **Breast Care**, Taiwan, v. 9, n. 1, p. 35-9, feb. 2014.

LORIZIO, W., et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. **Breast Cancer Res Treat.**, San Francisco, v. 132, n. 3, p. 1107-18, apr 2012.

MICHELS, K. B., et al. Longitudinal study of birthweight and the incidence of breast cancer in adulthood. **Carcinogenesis**. v. 27, n. 12, p. 2464-8. dec. 2006.

MONTEMURRO, F., et al. Endocrine therapy in premenopausal women with breast cancer: A critical appraisal of current evidence. **Expert Rev Anticancer Ther.**, v. 16, n. 2, p. 211–18, dec. 2016.

NCI. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Lobular carcinoma in situ and Ductal Carcinoma in situ**. Terese Winslow (Illustrator). 2012.
<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>>. Acesso em: 20 jan 2017.

NEWMAN, W. G. N. **Pharmacogenetics: Making Cancer Treatment Safer and More Effective**. Springer, London, 2010, 186p.

NYANTE, S. J., et al. Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort. **Br J Cancer**, v. 110, n. 9, p. 2339-47, 2014.

OSBORNE, C.K. Tamoxifen in the treatment of cancer. **N Engl J Med.**, San Antonio, n. 339, p. 1609-18, nov. 1998.

PARK, J., et al. Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. **Nat. Rev. Endocrinol.**, v. 10, n. 8, p. 455-65, aug. 2014.

RENEHAN, A.G., et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet**, Manchester, v. 371, n. 9612, p. 569-78, feb. 2008.

PROTANI, M.; COORY, M.; MARTIN, J. H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat**, Dordrecht, v. 123, n. 3, p. 627-35, oct 2010.

SAN FELIPE, M. J. R.; MARTÍNEZ, A. A.; MANUEL-Y-KEENOY, B. Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama; abordaje nutricional tras el diagnóstico. **Nutr Hosp**, Madrid, v. 28, n. 6, p. 1829-41, 2013.

SAQUIB, N., et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. **Breast Cancer Res Treat.**, San Diego, v. 105, n. 2, p. 177-86, oct. 2007.

SARACCI, R.; WILD, C. P. **International Agency for Research on Cancer: The First 50 Years, 1965–2015**. Lyon, France: IARC. 2015. Disponível em: <<http://www.iarc.fr/en/publications/books/iarc50>>. Acesso em: 15 jan 2017.

SENDUR, M.A.N., et al. Effect of body mass index on the efficacy of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with hormone receptorpositive breast cancer. **JBUON**, Ankara, v. 21, n.1, p. 27-34, jan-feb. 2016.

SESTAL, 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.**, London, v. 28, n. 21, p. 3411-5, jul. 2010.

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.**, London, v.2 8, n. 21, p. 3411-15, jul. 2010.

SIMON, R., et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up. **Can J Surg.**, Greenfield Park, v. 57, n.1, p. 26-32, feb. 2014.

SEYNAEVE, C., et al. The impact of body mass index on the efficacy of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal hormone sensitive breast cancer patients: exploratory analysis from the TEAM study. **Cancer Res.**, v. 70, n. 24, Suppl 24, dec. 2010.

SHEEAN, P.M.; HOSKINS, K.; STOLLEY, M. Body composition changes in females treated for breast cancer: a review of the evidence. **Breast Cancer Res Treat.**, Chicago, v. 135, n. 3, p. 663–80, oct. 2012.

SMITH, S.G., et al. Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. . **Ann Oncol.**, v. 27, n.4, p. 575–90, apr. 2016.

TREDAN, O., et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: A French prospective study. **Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 29, n. 2, p. 187– 191, abr. 2010.

THERIAULT, R.L., et al. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. **J Natl Compr Canc Net**, Texas, v. 11, n. 7, p. 753-60, jul. 2013.

VAN DE VELDE, C.J., et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. **Lancet.**, Leiden, v. 377, n. 9762, p. 321-31, jan. 2011.

VANCE, V., et al. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. **Obesity Reviews.**, Waterloo, v. 12, n. 4, p. 282-94, apr. 2011.

VERMA, S.; TABB, M.M.; BLUMBERG, B. Activation of the steroid and xenobiotic receptor, SXR, induces apoptosis in breast cancer cells. **BMC Cancer.**, Irvine, v. 9, p. 3, jan. 2009.

WATERS, E.A., et al. Prevalence of Tamoxifen Use for Breast Cancer Chemoprevention Among U.S. Women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 19, n. 2, p. 443-6, feb. 2010.

WCRF. WORLD CANCER RESEARCH FUND. **Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors.** Continuous Update Project, Analysing research on cancer prevention and survival. 2014. Disponível em: <<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf>>. Acesso em: 02 jan 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada **“Avaliação do impacto das orientações nutricionais em pacientes com câncer de mama em uso de Tamoxifeno”** sob a responsabilidade dos pesquisadores Prof^ª. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho, Dr. Donizeti Willian Santos, Mariana Tavares Miranda Lima e Alinne Tatiane Faria Silva. Nesta pesquisa pretendemos avaliar a composição corporal, o padrão dietético, níveis transcricionais de genes envolvidos com a via hormonal do Tamoxifeno, marcadores da obesidade e mediadores inflamatórios de mulheres com câncer de mama ao longo da utilização do Tamoxifeno.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Mariana Tavares Miranda Lima no momento da aplicação dos questionários e mensuração dos dados. Na sua participação, em um primeiro encontro e após seis meses em uso do Tamoxifeno, você realizará exames laboratoriais, responderá a questionários sobre seus dados sócio-econômicos, estilo de vida e alimentação e passará por avaliações onde serão aferidas suas medidas, como altura, peso, circunferências corporais e dobras cutâneas. Também, será avaliada a quantidade de músculo e gordura em seu corpo através de um exame chamado Bioimpedância Elétrica. No primeiro encontro e após 6 meses do seu tratamento será coletado sangue periférico para avaliação de algumas substâncias relacionadas com inflamação corporal e aspectos genéticos. A realização desse estudo irá beneficiar as pacientes em uso de Tamoxifeno, pois com o conhecimento das alterações causadas pelo seu uso poderão ser instaladas medidas preventivas que minimizem seus efeitos. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

O risco encontra-se em um possível constrangimento ao responder aos questionários e durante a aferição das medidas antropométricas (principalmente o peso corporal) além de certo desconforto ou hematoma devido à punção venosa para coleta do material para ser analisado. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores

pelo endereço: Universidade Federal de Uberlândia – Faculdade de Medicina – Curso de Nutrição – Av. Pará, nº 1720 Bloco 2U CEP 38400-902 Campus Umuarama Uberlândia – MG, fone: (34)3218-2084. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131.

Uberlândia,..... de.....de 201.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente.

Participante da pesquisa

APÊNDICE B – Questionário utilizado na coleta de dados.

Prontuário:	Data de retirada do medicamento:
Telefone:	Data de Nascimento: ____/____/____
Procedência:	
Escolaridade: () 1º grau incomp. () 1º grau comp. () 2º grau incomp. () 2º grau comp. () Nível superior () Analfabeto	
Estado conjugal atual: () casada () solteira () viúva () Desquit./Separ/Divorc.	
Possui filhos? () não () sim Se sim, quantos? () 1 a 2 () 3 a 4 () > 5	
Você amamentou? () não () sim Se sim, quanto tempo? () < 6 meses () 6 meses () > 6 meses	
Renda Familiar: () nenhuma () até meio SM () de meio até 1 SM () 1 a 2 SM () 3 a 4 SM () > 4 SM	
Raça: () Branca () Negra () Indígena () Amarela () Parda	
INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA E TRATAMENTOS	
Data do diagnóstico:	
História de doenças pregressas: () não () sim Quais?	
Histórico familiar de câncer de mama ou ovário? () não () sim Se sim, quais?	
Medicamentos em uso atualmente (horário e dosagem):	
Tratamentos submetidos: () Cirurgia () Radioterapia () Quimioterapia () Hormonioterapia () Nenhum	
ANTECEDENTES PESSOAIS, HÁBITOS E PADRÃO ATUAL	
Tabagismo: () não () sim Cigarros/dia:	
Ex tabagista: () Habstem-se há:	
Etilismo: () não () sim - Tipo e quantidade:	
Ex etilista: () Abstém-se há:	

Atividade Física: () não () sim. Se sim, qual atividade: _____
Qual o tempo gasto para a prática da atividade física? _____
Há quanto tempo pratica regularmente? _____
Frequência: () todos os dias - 5 a 7 dias () dia sim, dia não - 3 a 4 dias () Às vezes - 2 dias ou menos () Nunca
Período de prática da atividade física? () manhã () tarde () noite
Expõe-se ao sol durante a prática da atividade física? () não () sim
Usa protetor solar todos os dias? () não () sim
Se sim, qual o fator solar? _____
Aplica protetor solar para praticar a atividade física? () não () sim
Padrão intestinal: () normal () obstipado () incontinência () Diarréia
Ciclo menstrual: Idade da Menarca: _____
Menopausa: () não () sim Idade da menopausa: _____
Alteração de peso nos últimos 6 meses: () nenhuma () aumentou () diminuiu
Alteração de _____ quilos.
Alteração na ingestão alimentar nos últimos meses? () nenhuma () aumentou
() diminuiu () Outra _____
Apresenta atualmente alguns desses sinais e sintomas: () depressão () tontura () ondas de calor () queda de cabelos () corrimento vaginal () náuseas/vômitos () prurido vaginal () edema
Foi orientada por algum profissional de saúde sobre os sinais e sintomas que podem ser causados pelo uso do Tamoxifeno/Inibidores de Aromatase? () não () sim
É/foi orientada por algum profissional de saúde sobre alimentação saudável e balanceada? () não () sim

DADOS DO PRONTUÁRIO:

1. Tipo de tumor: _____
2. Estadio: _____ Grau: _____
3. Positivo ou negativo para estrogênio? _____
4. Positivo ou negativo para progesterona? _____
5. Positivo ou negativo para HER2? _____

APÊNDICE C- Monitorização antropométrica

Data da avaliação: ____/____/____

Peso	Alt.	CQ	CC	CB	BIA	PT	PB	PSI	PSE

Onde: Alt. – altura; CQ - Circunferência do quadril; CC - Circunferência da cintura; CB - Circunferência do braço; BIA – Bioimpedância Elétrica; PT - Prega cutânea tricipital; PB - Prega cutânea bicipital; PSI - Prega cutânea suprailíaca; PSE - Prega cutânea subescapular.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia para a realização da pesquisa



Hospital de Clínicas
Setor de Oncologia

Os projetos abaixo tem aprovação do SEONC para sua realização:

Projeto 1: Avaliação do Impacto das Orientações Nutricionais em Pacientes com Câncer de Mama em Uso de Tamoxifeno. Aluna: Mariana Tavares Miranda.

Projeto 2: Sensações relacionadas à ingestão alimentar em pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia. Aluna: Eduarda da Costa Marinho (Esse projeto já passou pelo crivo do setor em 2014, porém agora será realizada 1 coleta de sangue para o mestrado da aluna: Isis Danyelle Dias Custódio; adendo já submetido ao CEP.).

Att

Uberlândia, 27 de março de 2015

Dra Paula Philbert Lajolo Canto
CRM 45526
HC-UFU-SEONC

ANEXO B – Aprovação do parecer pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM USO DE TAMOXIFENO

Pesquisador: Yara Cristina de Paiva Maia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35448414.7.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 907.129

Data da Relatoria: 13/11/2014

ANEXO C - Comprovante de submissão do artigo

BCAN-D-17-00318

Temporal Influence of Endocrine Therapy with Tamoxifen and Chemotherapy on Nutritional Risk and Obesity in Breast Cancer Patients

Mariana Tavares Miranda Lima; Kamila Pires Carvalho; Fernanda Silva Mazzutti; Paula Philbert Lajolo Canto, PhD; Carlos Eduardo Paiva, PhD; Yara Cristina Paiva Maia, Ph.D.

BMC Cancer

Dear Dr. Paiva Maia,

Thank you for submitting your manuscript 'Temporal Influence of Endocrine Therapy with Tamoxifen and Chemotherapy on Nutritional Risk and Obesity in Breast Cancer Patients' to BMC Cancer.

The submission id is: BCAN-D-17-00318

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<http://bcan.edmgr.com/>

If you have forgotten your username or password please use the "Send Login Details" link to get your login information. For security reasons, your password will be reset.

Best wishes,

Editorial Office

BMC Cancer

<https://bmccancer.biomedcentral.com/>

PERSPECTIVAS

- Realizar estudo de intervenção nutricional com as mulheres avaliadas no mestrado e ainda avaliar fatores clínicos, bioquímicos, dietéticos e antropométricos antes, durante e ao término da intervenção nutricional.
- Avaliar o consumo alimentar e calcular os índices dietéticos antes, durante e ao término da intervenção nutricional.
- Elaborar planos alimentares individualizados e fornecer orientações e metas nutricionais com objetivo de promoção de saúde e bons hábitos alimentares.
- Avaliar as percepções e desejos alimentares e sua associação com o desfecho da intervenção nutricional.
- Avaliar marcadores bioquímicos (Colesterol Total, LDL, HDL, VLDL, Triglicérides e Glicemia) antes, durante e ao término da intervenção nutricional.
- Avaliar a influência da modificação no padrão alimentar por meio da análise do perfil gênico e na modulação inflamatória (Proteína C Reativa).
- Investigar o perfil de expressão gênica dos marcadores: citocinas IL-8, TNF- α , IL-10 e TGF- β por qPCR.
- Dosar citocinas pró (IL-8 e TNF- α) e anti-inflamatórias (IL-8 e TGF- β) por ELISA a partir do soro das pacientes.
- Associar a qualidade de vida e do sono com a modificação dos hábitos alimentares e de estilo de vida.