

Impacto da obesidade no prognóstico do câncer de mama

Impact of obesity on prognosis of breast cancer

Alexander Mol Papa¹; Cristina Barbosa Leite Pirfo¹; André Márcio Murad¹; Gabriel Moura Quintela Ribeiro¹; Theara Cendi Fagundes¹

¹ Ambulatório Borges da Costa, Santa Efigênia, Belo Horizonte-MG

➤ PALAVRAS CHAVE

Obesidade, câncer de mama, prognóstico.

■ RESUMO

A obesidade, o risco de desenvolver câncer de mama e o seu prognóstico parecem estar relacionados. Embora a maioria dos estudos demonstre haver associação entre obesidade e um pior prognóstico, os resultados são conflitantes. Não há uma unanimidade em relação à quais parâmetros são afetados negativamente pela obesidade.

➤ KEYWORDS

Obesity, breast cancer, prognosis.

■ ABSTRACT

Obesity, the risk of breast cancer and its subsequent prognosis seem to be related. Although most studies have found that overweight or obese women are at increased risk of a worse outcome, the results are conflicting. There is no consensus about which parameters are negatively affected by body built.

■ INTRODUÇÃO

Nos últimos anos têm crescido o interesse sobre a relação entre obesidade e câncer. De fato a obesidade tem sido implicada como importante fator de risco para vários tipos de câncer, e é possível inclusive que seja o segundo maior fator de risco modificável, atrás somente do tabagismo.¹

A obesidade pode ser considerada uma epidemia mundial e o Brasil segue esta tendência. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), nas décadas de setenta e oitenta a prevalência de sobrepeso em mulheres acima de vinte anos era 28,7% e de obesidade, 8%. Houve um salto de mais de cinquenta por cento nestes índices nos anos 2008 e 2009: a prevalência de sobrepeso passou para 48% e de obesidade para 16,9%.²

De forma semelhante à obesidade, a incidência do câncer de mama no Brasil e no mundo está em elevação. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) prevê para o ano de 2012 o diagnóstico de 52.680 novos casos no país, com um

risco estimado de 52 casos a cada cem mil mulheres.³ Há dados suficientes na literatura que suportam a obesidade como fator de risco para se desenvolver câncer de mama, principalmente nas mulheres pós-menopausadas.⁴ Mas, em relação às mulheres já diagnosticadas com câncer de mama, o papel da obesidade como fator de risco é menos claro. Inúmeros estudos abordam essa questão, e a maioria está em concordância que a obesidade é um fator prognóstico. Porém os estudos, com metodologias diversas e populações heterogêneas, chegam a diferentes resultados sobre o risco provocado pela obesidade.⁵

As possíveis causas do pior desfecho nas pacientes obesas são várias: associação com outras comorbidades, estágio mais avançado ao diagnóstico,⁶ características tumorais desfavoráveis,⁷ crescimento mais rápido do tecido tumoral devido defeitos na imunidade celular, estado pró-inflamatório e influências hormonais, dentre elas níveis elevados de estrogênio⁸ e insulina.⁹

Desta forma, o objetivo deste estudo foi agrupar informações relevantes advindas de estudos de revisão siste-

.....
 ➤ ENVIADO: 19/03/2012 | APROVADO: 21/11/2012

Tabela 1. Relação dos estudos com os respectivos desfechos analisados

Autor	Tipo de Estudo	N°	Medida Obesidade	Desfecho
Berclaz	Multicêntrico	6.370	IMC	SLD/SG
Dignam	Multicêntrico	3.385	IMC	Recorrência/Mortalidade Câncer-específica/ Mortalidade Global/Câncer contralateral/ Outros tumores
Ewertz	Populacional	18.967	IMC	Recorrência locoregional/Metástase/ Mortalidade Câncer-específica
Petrelli	Populacional	424.168	IMC	Mortalidade Câncer-específica
Senie	Hospital de Referência	923	% do Peso Ideal	SLD
Bastarrachea	Prontuário	735	% acima do Peso Ideal	SLD/SG
Enger	Hospital de Referência	1.376	Peso ≤ 60 Kg Peso ≥ 79Kg IMC	Mortalidade Câncer-específica
Carmichael	Hospital de Referência	1.579	IMC	SLD/SG

mática, metanálise e coorte sobre o impacto da obesidade nas pacientes portadoras de câncer de mama.

■ METODOLOGIA

Este foi um estudo de revisão sistemática da literatura. Foi realizada busca no Pubmed de artigos publicados nos últimos 25 anos, de 1986 a 2011. Os delineamentos de pesquisa incluídos foram ensaios clínicos, coorte, metanálise e revisão sistemática na espécie humana, compreendendo somente artigos escritos na língua inglesa e utilizando-se as palavras-chave “breast cancer”, “obesity” e “prognosis” no resumo e no título. A busca resultou em 113 artigos, dos quais 14 são citados. A definição dos artigos que compuseram esta pesquisa foi realizada por dois profissionais que levaram em consideração o tamanho amostral e o nível de evidência do estudo. Foram excluídos estudos que avaliaram o papel da obesidade antes do diagnóstico de câncer e aqueles que abordaram população não ocidental. Também foram incluídos dados do IBGE e INCA através de pesquisa na internet.

■ DISCUSSÃO

Obesidade pode ser medida pelo peso corporal, pelo peso em relação à altura ou pela distribuição da gordura pelo corpo. O Índice de Massa Corporal (IMC) (altura em quilos dividida pelo peso expresso em m²) e o tipo de obesidade dependendo da distribuição da gordura - central ou periférica - são os dois parâmetros mais usados para mensurar o grau de obesidade.¹⁰

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Alexander Mol Papa
Endereço: Avenida Alfredo Balena, 190; Ambulatório Borges da Costa,
Santa Efigênia, Belo Horizonte-MG; CEP: 30130-100
Telefone: (31) 3409-9207; E-mail: molpapa@hotmail.com

O aumento do peso corporal como fator prognóstico desfavorável em pacientes portadoras de câncer de mama já é reportado na literatura há mais de 30 anos. Segundo artigo de revisão sistemática da literatura publicado por Chlebowski e colaboradores, entre os anos de 1990 e 2001 trinta e quatro estudos foram publicados analisando o papel da obesidade no prognóstico de pacientes portadoras de câncer de mama em estágio inicial. Dentre tais estudos, 26 deles (contendo 29.460 pacientes) revelam a obesidade como fator de risco estatisticamente significativo para recorrência e/ou mortalidade, ao passo que em oito estudos (incluindo 3.727 pacientes) não foi demonstrada tal associação. Os efeitos deletérios da obesidade na recorrência e sobrevida são reportados em pacientes tanto na pré quanto na pós-menopausa.⁹

Em metanálise publicada por Goodwin e colaboradores, o hazard ratio (HR) do aumento do peso corporal para recorrência em cinco anos foi 1,78 (Intervalo de Confiança (IC) em 95%: 1,50 – 2,11) e para morte em dez anos foi 1,36 (IC 95%: 1,19 – 1,55). Em pacientes com IMC elevado, o HR para recorrência em cinco anos foi 1,91 (IC 95%: 1,52 – 2,40) e para morte em dez anos foi 1,6 (IC 95%: 1,38 – 1,76). Os dados sugerem que pacientes com excesso de peso ao diagnóstico possuem risco significativamente maior de recorrência e menor probabilidade de estarem vivas em dez anos, quando comparadas às pacientes sem esse fator de risco.¹¹

Para avaliar o impacto da obesidade no prognóstico de portadoras de câncer de mama foi realizada por Berclaz e colaboradores uma coorte com 6.370 participantes de estudos de adjuvância promovidos pelo International Breast Cancer Study Group de 1978 a 1993. Foram analisados além do IMC: estado menopausal, acometimento linfodnodal, positividade dos receptores hormonais, tamanho do tumor, invasão vascular, grau tumoral e tratamento. As pacientes foram classificadas de acordo com o valor

do seu IMC: normal quando $\leq 24,9$ Kg/m², intermediário quando entre 25 Kg/m² e 29,9 Kg/m² e obeso quando ≥ 30 Kg/m². Os desfechos buscados foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) (Tabela 1). Em análise univariada, o aumento do IMC está relacionado a menores SLD ($p < 0,01$) e SG ($p < 0,01$) quando comparado aos valores normais. Em análise multivariada, pacientes obesas têm menor sobrevida global quando comparadas às com IMC na faixa intermediária e normal ($p = 0,03$), mas não há diferença na SLD ($p = 0,12$). Quando feita análise pareada (obesa versus normal, mas não intermediária versus normal) e multivariada, obesidade foi fator de risco estatisticamente significativo tanto para SLD ($p = 0,04$) quanto SG ($p < 0,01$). Análise de subgrupo revelou efeito semelhante nas pacientes pré e pós-menopausadas, e naquelas que receberam quimioterapia isoladamente.¹²

O papel da obesidade na recorrência, incidência de câncer de mama contralateral, risco de outros tumores primários e mortalidade foi avaliada por Dignam e colaboradores. A população estudada consistiu de uma coorte de participantes do estudo do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. Pacientes portadoras de câncer de mama linfonodo negativo e receptor de estrogênio positivo foram randomizadas de 1982 a 1988 para receberem tamoxifeno ou placebo. A coorte consistiu de 3.385 pacientes e após seguimento médio de 166 meses, o HR para recorrência foi semelhante entre obesas e não obesas (HR = 0,98; IC 95%: 0,80 – 1,18), assim como mortalidade por câncer de mama, que não foi afetada negativamente pela obesidade (HR = 1,20; IC 95%: 0,97 – 1,49). Obesidade foi fator de risco estatisticamente significativo para câncer de mama contralateral

em análise multivariada (HR = 1,58; IC 95%: 1,10 – 2,25; $p = 0,04$) e para surgimento de outros tumores primários (HR = 1,62; IC 95%: 1,16 – 2,24; $p = 0,02$). Em relação à mortalidade, também em análise multivariada, a obesidade aumentou em 31% o risco de mortalidade global (HR = 1,31; IC 95%: 1,12 – 1,54; $p < 0,001$) e em 49% o risco de morte não relacionada a câncer de mama (HR = 1,49; IC 95%: 1,15 – 1,92; $p < 0,001$). De acordo com os resultados, na população estudada a obesidade não se relacionou a maior risco de recorrência e morte por câncer de mama, mas configurou fator de risco estatisticamente significativo para câncer de mama contra-lateral, outros cânceres e mortalidade global (Tabela 2).¹³

Ewertz e colaboradores realizaram uma coorte de pacientes dinamarquesas diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial entre os anos de 1977 e 2006 com o objetivo de avaliar a relação entre obesidade e risco de recorrência e morte por câncer de mama. Trata-se de um dos estudos retrospectivos com a maior população estudada sobre esse assunto na literatura mundial, ao serem incluídas 18.967 pacientes. As participantes foram divididas em categorias de acordo com o IMC: menos de 25 Kg/m², de 25 a 29 Kg/m² e mais de 30 Kg/m². Em relação à recorrência local em dez anos, IMC acima de 30 Kg/m² não representou fator de risco em análise multivariada quando comparado ao IMC abaixo de 25 Kg/m² (HR = 0,74; IC 95%: 0,46 – 1,18; $p = 0,20$). IMC acima de 30 Kg/m² contribuiu com um aumento estatisticamente significativo de 46% no risco de desenvolver metástase em dez anos, quando comparado ao IMC abaixo de 25 Kg/m², e após ajuste por idade, estado menopausal, tamanho do tumor, número de linfonodos acometidos, invasão

Tabela 2. Análise estatística de cada desfecho, em análise multivariada

Autor	Desfechos	HR	IC 95%	Valor <i>p</i>
Berclaz	SLD	1,10	1,10 – 1,20	0,04 *
	SG	1,14	1,03 – 1,27	< 0,01
Dignam	Recorrência	0,98	0,80 – 1,18	0,94
	Mortalidade Câncer-específica	1,20	0,97 – 1,49	0,36
	Mortalidade Global	1,31	1,12 – 1,54	< 0,001
	Câncer contralateral	1,58	1,10 – 2,25	0,04
	Outros tumores	1,62	1,16 – 2,24	0,02
Ewertz	Recorrência locoregional	0,74	0,46 – 1,18	0,20
	Metástase	1,46	1,11 – 1,92	0,007
	Mortalidade Câncer-específica	1,38	1,11 – 1,71	0,003
Petrelli	Mortalidade Câncer-específica	3,08	2,09 – 4,51	0,0001
Senie	SLD	1,29	1,0 – 1,67	0,05
Bastarrachea	SLD	1,33	1,05 – 1,68	0,02
	SG	1,36	1,06 – 1,76	0,02
Enger	Mortalidade Câncer-específica	2,39	1,01 – 5,63	0,03
Carmichael	SLD	0,80	0,63 – 1,01	0,13
	SG	0,81	0,62 – 1,06	0,06

* em análise pareada: obesa x normal

vascular, tipo e grau histológico, receptor de estrogênio e tratamento sistêmico (HR = 1,46; IC 95%: 1,11 - 1,92; $p = 0,007$). IMC acima de 30 Kg/m², quando comparado ao abaixo de 25 Kg/m² em análise multivariada, aumentou o risco de morte por câncer de mama após dez anos do diagnóstico em 38%, atingindo significância estatística (HR = 1,38; IC 95%: 1,11 - 1,71; $p = 0,003$). Quando analisadas mortes por outras causas, IMC acima de 30 Kg/m² também configurou fator de risco estatisticamente significativo, em análise multivariada, quando comparado ao IMC abaixo de 25 Kg/m² (HR = 1,31; IC 95%: 1,05 - 1,63; $p = 0,02$).¹⁴

A relação entre IMC e mortalidade por câncer de mama em pacientes na pós-menopausa foi estudada por Petrelli e colaboradores no estudo prospectivo *American Cancer Society's Cancer Prevention Study II*, no qual 424.168 pacientes foram acompanhadas desde o ano de 1982. Após quatorze anos de seguimento, 2.852 mortes por câncer de mama foram observadas. Pacientes com IMC ≥ 40 Kg/m² tiveram risco três vezes maior de morrer por câncer de mama em relação àquelas com IMC entre 18,5 Kg/m² e 20,49 Kg/m² (RR=3,08; IC 95%: 2,09 - 4,51; $p < 0,0001$). Se considerarmos obesidade como fator causal, o risco relativo (RR) calculado, em análise multivariada, resultaria em 30 a 50% das mortes por câncer de mama sendo atribuídas ao excesso de peso.¹⁵

Estudo prospectivo conduzido por Senie e colaboradores no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center avaliou a SLD de 923 mulheres portadoras de câncer de mama tratadas entre os anos de 1976 e 1978 com mastectomia e esvaziamento axilar. As pacientes classificadas como obesas - aquelas cujo peso estava 25% acima do considerado ideal para altura - possuíam maior risco de recorrência (42%) quando comparadas às mulheres não obesas (32%) dez anos após o diagnóstico ($p < 0,01$). Após análise multivariada - incluídos tamanho do tumor, número de linfonodos axilares positivos, idade ao diagnóstico e quimioterapia adjuvante - a obesidade continuou sendo fator prognóstico estatisticamente significativo para recorrência, com HR de 1,29 (IC 95%: 1,0 - 1,67). Quando analisadas somente pacientes livres de metástase linfonodal, o HR calculado foi de 1,59 (IC 95%: 1,06 - 2,39).¹⁶

Estudo retrospectivo conduzido por Bastarrachea e colaboradores avaliou associação entre obesidade e SG e SLD em 735 pacientes portadoras de câncer de mama e linfonodos axilares positivos para metástase, estádios II e III, tratadas com mastectomia e esvaziamento axilar e quimioterapia adjuvante, no MD Anderson Cancer Center nos anos de 1974 a 1982. O esquema quimioterápico empregado já continha antraciclina, e algumas pacientes foram submetidas à radioterapia adjuvante. Vinte e quatro por cento das participantes do estudo foram consideradas obesas - peso mais de 20% acima do ideal. Após seguimento médio de 10,7 anos, a SLD em 10 anos

para o grupo obeso foi de 40% (IC 95%: 33% - 47%) comparada a 54% (IC 95%: 50% - 58%) no grupo não obeso. Analisando a SLD, o HR para obesidade, quando ajustado para outros fatores prognósticos - estado menopausal, estágio, número de linfonodos acometidos - indica que pacientes obesas têm 1,33 vezes risco de recorrência quando comparadas às pacientes não-obesas (IC 95%: 1,05 - 1,68; $p = 0,02$). Em relação à SG, o HR para obesidade, em análise multivariada, foi de 1,36 (IC 95%: 1,06 - 1,76; $p = 0,02$). É possível que os resultados encontrados nesse estudo estejam subestimados porque o conceito de obesidade usado - Metropolitan Life Insurance Company's height and weight de 1983 - utilizou como parâmetro de peso ideal um valor considerado hoje inapropriadamente elevado.¹⁷

Em uma coorte realizada para avaliar associação entre peso corporal e mortalidade no câncer de mama inicial, Enger e colaboradores analisaram 1.376 pacientes entre 24 e 81 anos diagnosticadas com câncer de mama entre 1988 e 1995. Após seguimento médio de 6,8 anos, 246 pacientes morreram da neoplasia. Mulheres com peso maior ou igual a 79 Kg, quando comparadas àquelas com peso menor que 60 Kg ao diagnóstico, em análise multivariada (ajustado para idade, grau tumoral, estágio, tamanho do tumor, número de linfonodos acometidos, receptor de estrogênio) apresentaram um risco aumentado em mais de duas vezes de morrer de câncer de mama (HR = 2,39; IC 95%: 1,01 - 5,63) que atingiu significância estatística ($p = 0,03$). Pacientes cujo receptor de estrogênio é negativo apresentaram risco duas vezes maior de morrerem por câncer de mama quando comparadas àquelas mostrando positividade no receptor de estrogênio. Os dados reportados podem ser extrapolados quando usado como referência o IMC.¹⁸

Carmichael e colaboradores em sua coorte de 1.579 pacientes portadoras de câncer de mama tratadas em uma mesma instituição de 1963 a 1999 não encontraram relação entre obesidade e prognóstico do câncer de mama. Após seguimento médio de seis anos, obesidade foi analisada em conjunto com outros fatores - história familiar, tipo e grau tumoral, tratamento - e não foi relacionada à sobrevida global (HR = 0,81; IC 95%: 0,62 - 1,06) e a SLD (HR = 0,80; IC 95%: 0,63 - 1,01). Porém o próprio autor faz críticas ao resultado: se o efeito da obesidade na sobrevida fosse pequeno, o estudo não teria poder estatístico de demonstrá-lo. Além do mais, a validade das informações é questionada - os dados antropométricos foram fornecidos pelas próprias pacientes.¹⁹

Ganho de peso após o diagnóstico de câncer de mama é freqüentemente reportado na literatura, principalmente nas pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante,²⁰ e alguns estudos mostram correlação prognóstica. Dentre eles, estudo conduzido por Camoriano e colaboradores analisou 545 mulheres portadoras de câncer de mama e

acometimento linfonodal incluídas em dois estudos prospectivos. As pacientes foram randomizadas para receber tratamento adjuvante com quimioterapia associada ou não a hormonioterapia, ou observação. Após 60 semanas da randomização, foi observado ganho médio de peso de 1,8 Kg para as pacientes na pós-menopausa do grupo observacional. Dentre as que receberam tratamento adjuvante, houve ganho médio de 3,6 Kg para as pacientes na pós-menopausa e de 5,9 Kg para aquelas na pré-menopausa ($p < 0,001$). As pacientes pré-menopausadas com ganho de peso superior à média apresentaram risco de recidiva 1,5 vezes maior ($p = 0,17$) e risco de morte 1,6 vezes maior ($p = 0,04$) em relação àquelas com ganho de peso inferior à média.²¹

■ CONCLUSÕES

A maioria dos estudos desenhados para avaliar a relação entre obesidade e prognóstico no câncer de mama é concordante em atribuir ao excesso de peso um pior desfecho. Porém, partindo de populações e desenhos de estudos diferentes, os resultados são heterogêneos. Os estudos não são unânimes no que diz respeito aos parâmetros afetados negativamente pela obesidade. Apesar disso, apontam para a mesma direção: trata-se de um fator adverso, inclusive quando são incluídos em análise multivariada outros fatores prognósticos, notadamente: idade, estado menopausal, tamanho do tumor, número de linfonodos acometidos, invasão vascular, tipo e grau histológico, receptor de estrogênio e tratamento sistêmico. De acordo com os dados dos estudos citados, a obesidade pode aumentar o risco de um ou mais dos seguintes: recidiva, metástase, mortalidade global, mortalidade câncer-específica, incidência de câncer de mama contra-lateral e de outros cânceres.

Dentre os estudos citados, os conduzidos por Berclaz e colaboradores¹² e Dignam e colaboradores¹³ nos oferecem dados mais robustos. Isso se deve ao poder estatístico desses estudos, cuja fonte de dados consistiu de participantes de estudos randomizados. Logo, as pacientes são mais homogêneas no que diz respeito ao estadiamento inicial, comorbidades, uniformidade no tratamento recebido (inclusive dose de quimioterápicos), além do grande número de participantes e seguimento longo. Dentre esses, vale ressaltar a importância do estadiamento correto, tendo em vista o fato de as obesas se apresentarem ao diagnóstico com doença mais avançada,²² o que comumente se configura em fator de confusão.

A obesidade está implicada em inúmeras alterações no organismo que podem, por sua vez, afetar o prognóstico do câncer de mama. Uma dessas alterações é o aumento dos níveis de estrogênio circulante: a enzima aromatase encontra-se presente nos adipócitos e é responsável pela conversão de androstenediona em estrogênio.²³ Já os níveis elevados de insulina são um estímulo à mitose e assim

podem ter efeito no crescimento de células tumorais.²⁴ A obesidade é considerada um estado pró-inflamatório, e a liberação de mediadores inflamatórios tais como proteína C reativa, amilóide A sérico, interleucina-6, interleucina-1 e fator de necrose tumoral alfa podem promover crescimento tumoral. De fato, tais marcadores podem ser encontrados em maiores níveis em pacientes com câncer metastático quando comparados a pacientes sem câncer ou com doença em estágio inicial.⁹ Além do mais, há dados que sugerem que pacientes obesas recebem menor dose de quimioterapia. Uma das razões é o temor de toxicidade excessiva quando a dose é calculada baseando-se no peso real e, por este motivo, é frequente que os oncologistas utilizem reduções empíricas das doses.^{25,26} Outros fatores não clínicos associados à obesidade: raça, status socioeconômico, estilo de vida, dentre outros, também podem contribuir para o prognóstico desfavorável.⁸ Algumas características comportamentais, como menor realização de mamografia de rastreamento²⁷ e atraso em procurar atendimento médico^{28,29} foram relacionadas à obesidade, mesmo após ajuste para fatores sócio-demográficos.

Pesquisas futuras que explorem melhor os mecanismos deletérios da obesidade no câncer de mama serão de grande valia. Estudos intervencionistas de redução do peso para avaliar o impacto no prognóstico também são aguardados. Os dados até agora disponíveis sugerem estarmos diante de um fator modificável que influencia negativamente o sucesso no manejo das pacientes. Portanto, à luz dos conhecimentos atuais, devemos considerar programas de redução de peso no protocolo de seguimento do câncer de mama.

■ REFERÊNCIAS

1. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol*, 2002; 3: 565-574.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adulto no Brasil. IBGE; 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1 Acessado em 09 de março de 2012.
3. Instituto Nacional do Câncer; Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>. Acesso em 13 de março de 2012.
4. Van den Brandt P, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 2000; 152: 514-527.
5. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*, 2004; 13: 85-92.
6. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 111: 329-342.
7. AR, Carmichael. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG*, 2006; 113: 1160-1166.
8. Newman SC, Miller AB, Howe GR. A study of the effect of weight and dietary fat on breast cancer survival time. *Am J Epidemiol*, 1986; 123 (5): 767-74.

9. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1128-1143.
10. World Health Organisation. Measuring obesity - classification and description of anthropometric data. Copenhagen; WHO, 1989.
11. Goodwin PJ, Esples MJ, Winocur J. Development of a weight management program in women with newly diagnosed locoregional breast cancer. In: *Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, por Stauber M Bitzer J, 491-496. Bologna, Itália: Editora Monduzzi, International Proceedings Division, 1995.
12. Berclaz G, Li S, Price KN, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: The International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol*, 2004; 15: 875-884.
13. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95: 1467-1476.
14. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KA, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29 (1): 25-31.
15. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control*, 2002; 13 (4): 325-32.
16. Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, Lesser ML, Kinne DW. Obesity at diagnosis of breast carcinoma influences duration in disease-free survival. *Ann Intern Med*, 1992; 116:: 26-32.
17. Bastarrachea J, Hortobagyi G, Smith TL, Kau SWC, Buzdar AU. Receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Intern Med*, 1993; 119: 18-25.
18. Enger SM, Greif JM, Polikoff J, Press M. Body Weight Correlates With Mortality in Early-Stage Breast Cancer. *Arch Surg*, 2004; 139: 954-960.
19. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie, Prescott RJ, Bates T. Does obesity compromise survival in women with breast cancer? *The Breast*, 2004; 13: 93-96.
20. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 120-129.
21. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, et al. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 1990; 8: 1327-1334.
22. Maehle BO, Tretli S, Skjaerven R, Thorsen T. Premorbid body weight and its relations to primary tumour diameter in breast cancer patients; its dependence on estrogen and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat*, 2001; 68 (2): 159-69.
23. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS, et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2003; 21: (1961-6).
24. Calle E, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 2004; 4: 579-591.
25. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Brit J Clin Pharmacol*, 2004; 58 : 119-33.
26. Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*, 2001; 166: 123-33.
27. Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Screening for cervical and breast cancer: is obesity an unrecognized barrier to preventive care? *Ann Intern Med*, 2000; 132: 697-704.
28. Seidell JC. Time trends in obesity: an epidemiological perspective. *Horm Metab Res*, 1997; 29 (4): 155-8.
29. Richardson JL, Langholz B, Bernstein L, et al. Stage and delay in breast cancer diagnosis by race, socioeconomic status, age and year. *Br J Cancer*, 1992; 65 (6): 922-6.