

Alimentação, composição corporal e cancro da mama

Diana Alexandre, Marisa Cebola, Lino Mendes

Área Científica de Dietética e Nutrição, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, dianapalexandre@gmail.com

RESUMO: Introdução – A nível mundial, o cancro da mama é o tipo de cancro mais frequente nas mulheres. Estudos têm sugerido que os fatores de estilo de vida (alimentação, consumo de álcool, atividade física) e a adiposidade corporal estão implicados na sua etiologia, sobretudo nos tumores diagnosticados após a menopausa. O objetivo deste artigo foi o de identificar quais os fatores nutricionais e de composição corporal implicados na etiologia da doença e qual a sua relação. **Metodologia** – Foi realizada uma revisão da literatura referente a estudos de revisão, de coorte e experimentais, de acordo com a temática em estudo. **Resultados** – As mulheres obesas têm maior risco de desenvolver cancro da mama após a menopausa e a adiposidade corporal, localizada na região abdominal, é também fator de risco. A obesidade, além de fator promotor, relaciona-se inversamente com o prognóstico da doença. Relativamente ao padrão alimentar, a ingestão de ácidos gordos saturados confere risco, ainda que com uma associação fraca e, com uma associação modesta, a dieta mediterrânica parece estar associada a um menor risco de cancro da mama pós-menopausa. **Conclusão** – A adoção de um estilo de vida saudável (alimentação e atividade física) e a obtenção/manutenção de um peso corporal saudável devem ser encorajados para prevenir o cancro da mama. Mais estudos devem ser realizados no futuro para consolidar a associação com outras variáveis dietéticas.

Palavras-chave: cancro da mama, adiposidade corporal, ingestão de álcool, padrão alimentar.

Nutrition, body composition and breast cancer

ABSTRACT: Background – Breast cancer is worldwide the most common cancer in women. Studies have suggested that lifestyle such as nutrition, alcohol intake and physical activity are enrolled in aetiology, especially in postmenopausal tumours. This review aimed to investigate the relationship between nutritional factors and body composition with the disease. **Methods** – A selective review of the literature for recent studies and meta-analyses on this topic. **Results** – Obese women have higher risk to develop breast cancer after menopause. Abdominal adiposity is also a risk factor. Obesity, beside of promote the disease, is also a negative factor of prognoses. In respect to dietary pattern, the intake of saturated fatty acids seems to attribute risk, even if with a weak association. Although with a modest association, Mediterranean diet may be associated with lower breast cancer risk among postmenopausal women. **Conclusion** – Adopt a healthy lifestyle (nutrition and physical activity) and maintain a healthy body weight should be encouraged to prevent breast cancer. Future research should focus other dietary variables already investigated but still with no clear evidence.

Keywords: breast cancer, body adiposity, alcohol intake, dietary habits.

Introdução

Mundialmente, o cancro da mama é o tumor maligno mais diagnosticado e o mais frequente nas mulheres, sendo a primeira causa de morte por cancro no género feminino.

No género masculino é uma doença rara, surge em menos de 1% de todos os casos diagnosticados mundialmente¹. A taxa de incidência é cerca de cinco vezes superior nos países ocidentais, em relação aos países menos desenvolvidos

e Japão². Em Portugal, é também o cancro mais frequente nas mulheres³.

O cancro, de uma forma geral, resulta de múltiplos fatores que atuam em simultâneo. O facto de apenas 5 a 10% de todos os casos de cancro serem atribuídos a fatores genéticos e os restantes a fatores do estilo de vida (incluindo o tabagismo, a alimentação, o consumo de álcool e a atividade física) e a fatores ambientais alarga o leque de oportunidades para atuar na prevenção. Alguns destes fatores podem ser evitáveis ou modificáveis, nomeadamente os relacionados com o estilo de vida^{4,5}.

A intervenção nutricional tem sido focada como uma aposta na prevenção primária do cancro da mama⁶. O papel da alimentação na sua etiologia tem sido muito sugerido, no entanto, os estudos epidemiológicos têm sido pouco conclusivos para o efeito de diversos alimentos/nutrientes. Muitos estudos foram conduzidos no sentido de relacionar a ingestão de fruta, vegetais, soja, produtos lácteos e carne com o risco de desenvolver a doença. A associação não foi consistentemente encontrada nos estudos prospetivos considerados nas revisões da *World Cancer Research Fund/ American Institute Continuous update Report* (WCRF/AICR) e da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)^{5,6}. O excesso de gordura corporal e o consumo de álcool são atualmente causas estabelecidas^{2,5}. Relativamente à atividade física, em ambas as revisões é relatada como fator protetor, reduzindo moderadamente o risco^{5,6}.

Este artigo de revisão teve por objetivo identificar quais os fatores nutricionais e de composição corporal implicados na etiologia do cancro da mama e qual a sua relação.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura na MEDLINE, referente a estudos de revisão, de coorte e experimentais recentes, de acordo com as temáticas "alimentação e cancro da mama", "gordura corporal e cancro da mama", "álcool e cancro da mama", "alimentação e prevenção de cancro". A análise centrou-se, em parte, em duas referências de relevo internacional: a EPIC, estudo multicêntrico de grande dimensão desenhado para investigar a relação entre o estado nutricional, os fatores ambientais e de estilo de vida e a incidência de cancro e outras doenças crónicas; e o *World Cancer Report* (WCR), da WCRF/AICR, revisão sistemática e alargada sobre a influência da alimentação, atividade física e composição corporal na etiologia do cancro, com publicações de diversos estudos sobre a relação entre as referidas variáveis e o cancro da mama^{5,6}.

Resultados e discussão

Composição corporal

Uma revisão recente identificou uma associação positiva entre o índice de massa corporal (IMC) e o risco de desenvolver cancro da mama, em ambas as fases, pré e pós-menopausa⁷. Estes dados contrariam os encontrados no WCR, em que o IMC se relaciona de forma inversa apenas na fase pré-

menopausa. Quanto ao efeito do IMC no risco de cancro da mama pós-menopausa, o WCR refere um aumento de 5% no risco por cada aumento de 2 kg/m² ⁸. Num estudo controlado aleatorizado, o aumento do peso corporal foi consistentemente associado a um maior risco de desenvolver cancro da mama pós-menopausa e em tumores classificados como positivos para os recetores de estrogénios⁹. Cerca de 60% dos carcinomas da mama são dependentes de hormonas e expressam recetores de estrogénios (positivos ER⁺ e negativos ER⁻), sendo os ER⁺ os mais prevalentes¹⁰.

A circunferência da cintura, medida direta de adiposidade abdominal, tem sido fortemente associada ao cancro da mama, constituindo risco quando os valores são elevados e em mulheres pós-menopáusicas. Um estudo transversal realizado em Portugal identificou uma prevalência elevada (82%) de excesso de peso e obesidade em mulheres com cancro da mama e idade média de 60 anos. O IMC relacionou-se com os valores da circunferência da cintura, que se encontravam no limite superior de risco (88cm) em 62% das participantes no estudo¹¹.

O aumento de peso e a obesidade subsequentes à menopausa têm sido identificados como importantes fatores de risco, mas também de prognóstico negativo para o cancro da mama em mulheres nesta fase, sobretudo em tumores ER⁺¹². Mulheres obesas com cancro da mama têm maior probabilidade de ter envolvimento dos nódulos linfáticos e de desenvolver metástases à distância¹³.

Independentemente da fase pré ou pós menopausa, o excesso de peso e a obesidade estão associados a um aumento do risco de recidiva e de mortalidade. A obesidade, caracterizada por um estado de inflamação crónica de baixo grau, leva à produção de adipocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo que são fatores-chave na angiogénese tumoral¹³.

Por outro lado, a obesidade está relacionada com os níveis circulantes de estrogénios. O tecido adiposo apresenta uma maior expressão da enzima aromatase que catalisa a reação de conversão de androgénios a estrogénios, aumentando os níveis desta hormona e promovendo a carcinogénese de tumores da mama ER⁺¹⁴.

Ingestão de álcool

Existe evidência consistente em como o consumo regular de três ou mais bebidas alcoólicas por dia aumenta o risco de cancro da mama em mulheres pré e pós-menopáusicas entre 30 a 50%^{6,15-16}. Os dados apresentados no WCR indicam um aumento de 8% no risco por cada 10 gramas de álcool (etanol) ingerido diariamente, mas apenas no cancro da mama pós menopausa⁸. Os mecanismos desta associação não estão firmemente estabelecidos mas são identificadas possíveis relações. Em primeiro lugar, o álcool (etanol) parece aumentar os níveis circulantes de estrogénios endógenos e estimular a proliferação de tumores ER⁺. Outro mecanismo proposto é a influência do metabolismo do álcool na carcinogénese. O acetaldeído, produto da metabolização do álcool, tem um potencial carcinogénico ao interferir nos mecanismos de reparação do DNA. Por último, a associação

direta entre o consumo de álcool e o cancro da mama pode ser modificada, em parte, pela interferência do álcool na absorção de ácido fólico, micronutriente com função importante na síntese e reparação do DNA¹⁵⁻¹⁷.

As bebidas alcoólicas usualmente referidas nos estudos são cerveja, vinho e licor. Dadas as diferenças quanto ao teor de álcool de cada uma delas, o valor médio de referência é de 10 a 15 gramas de álcool por bebida¹⁷.

Padrão alimentar

A relação entre a ingestão de ácidos gordos da dieta e o cancro da mama tem sido alvo de estudo. Uma coorte no âmbito da EPIC, que incluiu mais de 300 mil mulheres, encontrou uma associação positiva fraca entre a ingestão de ácidos gordos saturados e o risco de cancro da mama. A associação foi mais pronunciada no grupo de mulheres com tumor diagnosticado na fase pós-menopausa e nunca submetidas a terapia hormonal de substituição¹⁸. Já um estudo prospetivo no âmbito do *Nurses' Health Study II*, que incluiu uma vasta amostra de mulheres jovens, encontrou uma associação positiva entre a ingestão de lípidos de origem animal e o risco de cancro da mama pré-menopausa¹⁹.

Quando uma das extensões da EPIC procurou estabelecer uma relação com o padrão alimentar, encontrou uma associação modesta, mas não negligenciável, entre a dieta mediterrânica e a redução do risco de desenvolver cancro da mama na fase pós-menopausa²⁰. A dieta mediterrânica é rica em flavonóides (em particular flavonas, flavonóis e resveratrol), substâncias com propriedades antioxidantes importantes. A composição em lípidos desta dieta pode ter um potencial inibitório da expressão do recetor 2 do fator de crescimento humano epidermal (HER-2), proteína que promove o crescimento de células cancerígenas. Por último, o escaleno (um importante componente do azeite, gordura mais utilizada na dieta mediterrânica) tem sido reportado como protetor contra o dano oxidativo do DNA em células normais²⁰.

Um outro estudo investigou a associação entre o padrão alimentar e o risco de cancro da mama numa amostra de mais de 60 mil mulheres e num período de *follow-up* de 9,7 anos²¹. Foram identificados dois padrões dietéticos: um estilo ocidental tipicamente associado a um elevado consumo de alimentos de origem animal, alimentos ricos em ácidos gordos saturados e ingestão de bebidas alcoólicas; e um padrão saudável/mediterrânico, caracterizado pelo consumo de vegetais, frutos, peixe, azeite e óleos vegetais. As mulheres com o primeiro padrão alimentar foram 20% mais suscetíveis de desenvolver cancro da mama pós-menopausa. O padrão alimentar mediterrânico demonstrou ser protetor, com 15% de redução no risco. Estas associações foram mais evidentes no grupo de mulheres com tumor da mama do tipo recetor de estrogénios positivo²¹.

A relação entre a dieta vegetariana, a soja e o cancro da mama foi também estudada no âmbito do multicêntrico EPIC. A soja é um alimento muito estudado quanto ao seu potencial protetor no cancro da mama devido à sua riqueza em fitoestrogénios, que podem conferir um efeito protetor

da doença por serem estruturalmente semelhantes aos estrogénios endógenos²².

A investigação conduzida não encontrou associação entre este padrão alimentar e o consumo de soja no risco de desenvolver a doença. No entanto, os dados revelaram que as mulheres *vegan*, que excluíam por completo os alimentos de origem animal da sua dieta, apresentavam níveis séricos de *insulin-like growth factor-I* (ILGF-I) mais baixos do que as mulheres vegetarianas que consumiam produtos lácteos e as mulheres que não excluíam os alimentos de origem animal. Valores elevados de ILGF-I estão diretamente associados a um aumento do risco. Outro fator a considerar é se o cancro se desenvolve na fase pré ou pós-menopausa, porque pode modificar o efeito dos fitoestrogénios²².

Considerações finais

De uma forma geral, o estudo multicêntrico EPIC mostrou uma associação positiva fraca mas significativa entre a incidência de cancro da mama e o consumo elevado de gordura saturada, assim como uma associação positiva clara com a ingestão de álcool, IMC e circunferência da cintura em mulheres pós-menopáusicas não submetidas a terapia hormonal de substituição. Não foi demonstrada associação entre a ingestão de fruta e vegetais e o risco da doença⁵. Na sua maioria, estes resultados corroboram as conclusões do WCR.

No WCR, a atividade física é ainda referida como fator protetor de cancro da mama pós-menopausa, existindo evidência limitada quanto à proteção na fase pré-menopausa²³.

Dado que a obesidade é uma causa estabelecida na etiologia, como promotora, mas também um fator de pior prognóstico no cancro da mama, deve ser encorajada a obtenção e/ou manutenção de um peso corporal saudável. Assim, as mulheres em risco de desenvolver cancro da mama, ou já diagnosticadas, devem adotar um estilo de vida saudável (alimentação e atividade física) para prevenir a doença ou uma recidiva²⁴.

É importante que, no futuro, sejam conduzidas mais investigações no intuito de estabelecer algumas das associações já sugeridas em diversos estudos, mas que não estão ainda totalmente comprovadas.

Referências Bibliográficas

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008 [Internet]. WHO; IARC; 2008 [cited 2012 Mar 17]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004;7(1A):187-200.
3. Bastos J, Barros H, Lunet N. Evolução da mortalidade por cancro da mama em Portugal (1955-2002) [Breast cancer mortality trend in Portugal (1955-2002)]. *Acta Med Port.* 2007;20:139-44. Portuguese
4. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105:S77-S81.

5. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer*. 2010;46(14):2555-62.
6. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective [Internet]. Washington-DC: AICR; 2007. ISBN 978-0-9722522-2-5. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/4841/1/4841.pdf>
7. Hauner D, Janni W, Rack B, Hauner H. The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(47):795-801.
8. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Continuous update project report 2011 – Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective [Internet]. Washington-DC: AICR; 2011 [cited 2012 Mar 19]. Available from: http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/continuous_update_project.php
9. Martin LJ, Li Q, Melnichouk O, Greenberg C, Minkin S, Hislop G, et al. A randomized trial of dietary intervention for breast cancer prevention. *Cancer Res*. 2011;71(1):123-33.
10. Macciò A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *TheScientificWorldJournal*. 2011;11:2020-36.
11. Amaral P, Miguel R, Mehdad A, Cruz C, Monteiro Grillo I, Camilo M, et al. Body fat and poor diet in breast cancer women. *Nutr Hosp*. 2010;25(3):456-61.
12. 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.
13. Gu JW, Young E, Patterson SG, Makey KL, Wells J, Huang M, et al. Postmenopausal obesity promotes tumor angiogenesis and breast cancer progression in mice. *Cancer Biol Ther*. 2011;11(10):910-7.
14. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, Du B, Gravaghi C, Yantiss RK, et al. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res*. 2011;4(3):329-46.
15. Sellers TA, Vierkant RA, Cerhan JR, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, et al. Interaction of dietary folate intake, alcohol and risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(10 Pt 1):1104-7.
16. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol*. 2006;16(3):230-40.
17. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex*. 2011;53(5):440-7.
18. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1304-12.
19. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2003;95(14):1079-85.
20. Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):620-5.
21. Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, et al. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(10):1257-67.
22. Travis RC, Allen NE, Appleby PN, Spencer EA, Roddam AW, Key TJ. A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *Int J Cancer*. 2008;122(3):705-10.
23. Norat T, Chan D, Lau R, Vieira R. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of breast cancer [Internet]. Washington-DC: American Institute of Cancer Research; Nov 2008 [cited 2012 Mar 19]. Available from: http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/cup_reports.php
24. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Public health goals and personal recommendations. In WCRF, AICR, editors. Second expert report on food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective [Internet]. Washington DC: AICR; 2007. p. 373-93. ISBN 978-0-9722522-2-5. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/4841/1/4841.pdf>

Artigo recebido em 10.04.2012 e aprovado em 28.09.2012.