

Correlação dos níveis séricos da leptina nas pacientes com e sem câncer de mama

Leptin level seric in patient with and without breast cancer

Nilton Leite Xavier¹, Diego Uchôa², Maria Clara Medina Corrêa³, Lara Rech Poltronieri⁴, Melina Braude Canterji⁴

Descritores

Leptina
Neoplasias da mama
Obesidade

Keywords

Leptin
Breast Neoplasms
Obesity

RESUMO

O câncer de mama continua sendo a maior causa de morte por câncer em mulheres. O estrogênio, produzido por aromatização dos androgênios nos adipócitos, é importante para o desenvolvimento desta doença. Os adipócitos secretam adipocininas, como a leptina, e esta substância pode contribuir para o aumento do risco do câncer de mama. **Objetivo:** Correlacionar os níveis séricos de leptina em pacientes com e sem câncer de mama. **Métodos:** Estudo de caso e controle, do qual participaram 42 mulheres com diagnóstico de câncer de mama e 42 mulheres sem, pareadas por idade e índice de massa corpórea (IMC). Os níveis séricos de leptina foram avaliados pela técnica de ELISA. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital universitário. Não há conflito de interesse nesta divulgação. **Resultados:** Os valores séricos médios da leptina nos casos (28,54±14,51) mostraram-se menores que os dos controles (36,78±21,71), com significância estatística (p=0,046). A correlação positiva da leptina com o IMC foi 0,60 e 0,72, respectivamente, para casos e controles. Nos casos, o status axilar positivo mostrou significância estatística quando comparado com os níveis de leptina categorizados segundo a metodologia (p=0,018). **Conclusões:** Casos e controles são distintos quanto à média dos valores séricos de leptina (p=0,046). Notam-se na literatura valores bastante variados de leptina, ora sérica, ora plasmática, dificultando a comparação por falta de padronização dos resultados. Não foi encontrada referência ao status axilar e níveis séricos de leptina.

ABSTRACT

*Breast cancer remains the leading cause of cancer death in women. Estrogen produced by aromatization of androgens in adipocytes is important for developing this disease. Adipocytes secrete adipocinins, such as leptin, and this substance may contribute to increased risk of breast cancer. **Objective:** Correlate serum levels of leptin in patients with and without breast cancer. **Methods:** A case-control study, that enrolled 42 women diagnosed with breast cancer and 42 women without, matched for age and body mass index (BMI). Serum levels of leptin were assessed by ELISA. The study was approved by the Research and Ethics Committee of the university hospital. There are no conflicts of interest in this release. **Results:** The levels of leptin in patients (28.54±14.51) were lower than that of controls (36.78±21.71), with statistical significance (p=0.046). Leptin correlation with BMI was 0.60 and 0.72, respectively, for cases and controls. In cases positive axillary status showed statistical significance compared with leptin levels categorized according to the study (p=0.018). **Conclusions:** Cases and controls had different mean values of serum leptin (p=0.046). It is noted in the literature widely varying values of leptin, either serum, or plasmatic, making it difficult to compare because of lack of standardization of results. Wasn't find references to the axillary status and serum leptin.*

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Porto Alegre (RS), Brasil.

¹Professor do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Departamento de Mastologia do HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

²Médico Patologista do HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

³Bioquímica do HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Lara Rech Poltronieri – Avenida Coronel Lucas de Oliveira, 2075, apto. 805 – CEP: 90460-000 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: lara.poltronieri@gmail.com

Fonte de financiamento: Fundo de Incentivo à Pesquisa de Eventos (FIPE).

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 06/10/2011 **Aceito em:** 20/03/2012

Introdução

A obesidade está associada ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres pós-menopausa. O aumento da produção periférica de estrogênio é considerado o principal motivo desta associação¹. A leptina é uma citocina derivada principalmente do adipócito que se encontra elevada na obesidade e tem sido associada com a carcinogênese, aumento da angiogênese e da atividade da aromatase². A concentração plasmática de leptina está relacionada à quantidade de tecido adiposo presente no corpo, e os mecanismos pelos quais o aumento de tecido adiposo é traduzido em aumento da concentração sérica de leptina envolvem tanto o número de células adiposas quanto a indução de ativação genética³. Esta citocina merece avaliação sobre sua correlação com o câncer de mama.

Estudos citam a associação entre obesidade e câncer de mama⁴, e obesidade e ambos os tumores. O estudo de Frankenberry et al.⁵ demonstrou que altos níveis de leptina sérica contribuem para a proliferação do câncer de mama pela ativação de MAPK e PI3K, sinalizadores da rota envolvida no crescimento celular e sobrevivida.

Pesquisas recentes apontam que a leptina pode contribuir para o crescimento do câncer de mama, pelo aumento da proliferação e sobrevivida das células tumorais. Garofalo et al.⁶ estudaram a expressão da leptina e seu receptor em tumores de mama e epitélio mamário normal por meio da imuno-histoquímica. Essa expressão pode ser induzida por estímulos associados à obesidade, como os níveis de insulina, porém, concluíram que a leptina é significativamente mais expressa nos tecidos tumorais em comparação aos tecidos normais. Acredita-se que o sistema leptina possa ser um alvo na terapia do câncer de mama. Goodwin et al.⁷ relatam um estudo prospectivo, com 471 mulheres que fizeram cirurgia curativa para o câncer de mama e tiveram seguimento por dois a seis anos. Os níveis séricos de leptina foram associados com a sobrevivida global, na análise univariada. No modelo multivariado de Cox, ajustando para os níveis de insulina e índice de massa corporal (IMC), ocorreu redução da associação com a sobrevivida global. Nesse estudo concluiu-se que, embora a leptina se correlacione com a obesidade e os níveis de insulina, não se pode inferir que esteja independentemente associada com o prognóstico do câncer de mama, porém são necessários estudos adicionais, particularmente em mulheres pós-menopáusicas.

Em virtude da associação existente, o nosso objetivo principal é correlacionar os níveis séricos de leptina com o câncer de mama e com o IMC. Como objetivo secundário, analisar o subgrupo das pacientes com câncer de mama comparando os níveis séricos de leptina com variáveis anatomopatológicas como tamanho tumoral (TT), status axilar (LN) e receptor de estrogênio (RE).

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo de caso e controle, do qual participaram pacientes com diagnóstico de câncer de mama recrutadas no ambulatório de mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de março de 2008 a abril de 2009. A inclusão dos casos dependia do diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama invasivo e da assinatura do consentimento informado (CI). Foram excluídas as indicadas para tratamento neoadjuvante. A inclusão dos controles, pareados por idade e IMC com os casos, e sem patologia neoplásica da mama comprovado por mamografia normal, dependia da assinatura do CI.

Como casos, foram classificadas 44 mulheres, no entanto, duas dessas não preencheram os critérios de inclusão, pois já haviam iniciado tratamento quimioterápico. Os controles foram escolhidos aleatoriamente de um banco de dados de 810 pacientes sem câncer de mama.

Para a análise dos valores séricos da leptina foram coletadas amostras sanguíneas do sangue periférico no momento da inclusão no estudo, não sendo necessário jejum, e estocadas para posterior avaliação. A concentração da leptina nas amostras das pacientes foi determinada por ELISA (método de sanduíche) com kit da LINCO, USA.

A técnica de imuno-histoquímica usando o complexo avidina, biotina peroxidase foi aplicada para avaliar a expressão dos antígenos tumorais. Os testes estatísticos foram realizados pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número 06.236 e não há conflito de interesses na divulgação dos resultados. Os testes estatísticos utilizados foram correlação de Pearson e do Qui-quadrado.

Resultados

O pareamento da idade e IMC dos grupos mostrou resultados idênticos. Os valores séricos de leptina apresentaram diferença estatística significativa entre os dois grupos, sendo que os maiores foram encontrados no grupo controle. Outras variáveis relacionadas ao status ginecológico (idade da menarca, idade ao ter o primeiro filho, paridade, idade da menopausa) não mostraram diferença estatística entre os grupos. Essas análises podem ser verificadas na Tabela 1.

Houve associação positiva entre valores elevados de leptina sérica e valores elevados do IMC, tanto nos casos quanto nos controles, conforme mostra a Tabela 2.

Na análise do grupo de casos, valores elevados de leptina sérica estão correlacionados ao status axilar positivo ($p=0,18$), no entanto, tamanho tumoral e receptor de estrogênio não apresentaram correlação com nível sérico de leptina, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 1. Avaliação dos níveis séricos de leptina e outras variáveis em casos e controles

	Caso (n=41) Média±DP	Controle (n=42) Média±DP	Valor p*	n
Leptina	28,54±14,51	36,78±21,71	0,04	41
Idade	54,27±11,31	55,24±10,77	0,69	41
IMC	28,06±5,39	28,11±4,59	0,96	41
Idade da menarca	12,60±1,76	13,50±2,18	0,04	40
Idade do primeiro filho	23,00±6,46	21,00±4,01	0,20	27
Número de partos	1,40±0,50	1,50±0,54	0,30	40
Idade da menopausa	49,80±2,70	49,90±4,06	0,97	21

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal.

*Significância estatística com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2. Correlação do índice de massa corporal com a leptina em casos e controles

	r	Valor p*
Casos	0,60	0,00
Controles	0,72	0,00

R: coeficiente de Pearson.

*Significância estatística com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Análise de variáveis anatomopatológicas dos casos – correlação de Pearson

	Correlação de Pearson		n
	leptina >36,78	leptina ≤36,78	
Tamanho tumoral (T1 e T2)	R=0,110	0,500	39
Status axilar (LN+ e LN-)	R=-0,373	0,018	40
Receptor de estrogênio	R=0,241	0,130	41

T1: tumor com até 2 cm; T2: tumor com 2,1 até 5 cm; LN+: linfonodo positivo; LN-: linfonodo negativo.

*Significância estatística com intervalo de confiança de 95%.

Discussão

O câncer de mama continua sendo a maior causa de morte por câncer em mulheres. O estrogênio, que é produzido também pelos adipócitos, é significativamente importante para o desenvolvimento desta doença em mulheres obesas. No entanto, os adipócitos secretam hormônios e adipocininas, como a leptina, e esta substância pode contribuir para o aumento do risco para o câncer de mama em mulheres⁸.

Na Tabela 1 podemos observar as características da amostra pareadas por idade e IMC, mostrando que os grupos são homogêneos. Não houve diferença estatística entre eles em relação a outras variáveis preditoras de risco de câncer de mama⁹: idade do primeiro filho, número de partos e idade da menopausa. A média dos valores séricos de leptina e a média da idade da menarca mostraram diferença entre os grupos. A literatura cita a menarca precoce como risco para o câncer

de mama⁹, porém a relação da idade média da menarca com a leptina não é citada, sendo, portanto, uma variável a ser melhor estudada.

A média dos valores séricos da leptina nos casos (28,54 ng) mostrou-se menor que a dos controles (36,78 ng), com significância estatística (p=,04). Notam-se, na literatura, valores bastante variados de leptina sérica. Um estudo de caso e controle encontrou em pacientes normais, com câncer de mama e câncer de mama metastático, os seguintes valores médios, respectivamente: 35,6 (desvio padrão – DP=13,9); 38,1 (DP=19,5); 39,6 (DP=16,3). Ao compararem os grupos, não encontraram diferença estatística (p>0,05). No presente estudo houve diferença entre valores séricos de leptina entre os grupos (casos *versus* controles), no entanto os valores mais baixos são encontrados nas mulheres com câncer e os mais elevados, nos controles. Os resultados aparentemente contraditórios podem estar associados ao jejum, sendo que em nenhum dos grupos houve controle sobre esse aspecto, merecendo um novo estudo observando jejum para casos e controles.

Nos dois grupos ocorreu correlação positiva dos níveis séricos elevados da leptina ($\geq 36,78$) com o $IMC \geq 30$, sendo que para ambos os casos a correlação de Pearson foi igual a 0,60 e nos controles o r foi 0,72, mostrando que a leptina é mais elevada nos obesos.

O status axilar positivo mostrou significância estatística quando comparado com os níveis de leptina categorizados como igual ou superior a 36,78 (média dos controles) ou inferior a essa média (p=0,018). Ocorreu 69% de proteção à axila quando os valores de leptina são até 36,78. Não foi encontrada, na literatura, referência ao status axilar e níveis séricos de leptina.

Existe relação entre os valores séricos de leptina, porém há necessidade de mais estudos na literatura para confirmação.

Referências

1. Stuedal A, Ursin G, Veierød MB, Bremnes Y, Reseland JE, Drevon CA, et al. Plasma levels of leptin and mammographic density among

- postmenopausal women: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res.* 2006;8(5):R55.
2. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 2002;77(3):433-44.
 3. Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev Nutr.* 2006;19(1):85-91.
 4. Frankenberry KA, Skinner H, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin receptor expression and cell signaling in breast cancer. *Int J Oncol.* 2006;28(4):985-93.
 5. Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J, et al. Increase expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res.* 2006;12(5):1447-53.
 6. Goodwin PJ, Ennis M, Fantus IG, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, et al. Is leptin a mediator of adverse prognostic effects of obesity in breast cancer? *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6037-42.
 7. Lautenbach A, Budde A, Wrann CD, Teichmann B, Vieten G, Karl T, et al. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. *Nutr Cancer.* 2009;61(4):484-91.
 8. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-86.
 9. Coskun U, Günel N, Toruner FB, Sancak B, Onuk E, Bayram O, et al. Serum leptin, prolactin and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with breast cancer. *Neoplasma.* 2003;50(1):41-6.