

CAPÍTULO 40

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca.v3.40>

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENTRE OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS BETWEEN OBESITY AND BREAST CANCER

MARIA SHELDA DE OLIVEIRA NERES

Graduanda em nutrição pela Universidade Federal do Piauí.
Pesquisadora do NUTRIGENON *research group* – UFPI.

GILMAIRA DOS SANTOS SILVA

Graduanda em nutrição pela Universidade Federal do Piauí.
Pesquisadora do NUTRIGENON *research group* – UFPI.

TAÍS MELO DE RESENDE

Graduanda em nutrição pela Universidade Federal do Piauí

GABRIELA DA SILVA SANTOS

Graduanda em nutrição pela Universidade Federal do Piauí

MARIA CLARA BARBOSA

Graduanda em nutrição pela Universidade Federal do Piauí

JOAQUIM CARLOS COELHO DE OLIVEIRA JUNIOR

Graduando em nutrição pela Universidade Federal do Piauí

GILMARA PÉRES RODRIGUES

Doutora em Biotecnologia – Professora Adjunto do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Piauí – UFPI.
Coordenadora do grupo de pesquisa em Nutrição, Genômica e Oncologia – NUTRIGENON *research group* – UFPI.

RESUMO

Introdução: Estudos epidemiológicos mostram que a obesidade, por causar alterações no metabolismo e funcionalidade de vários tecidos, em especial o tecido adiposo. **Objetivo:** Discorrer sobre os mecanismos fisiopatológicos entre obesidade e câncer de mama **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão narrativa, baseada em artigos publicados nas bases de dados, PUBMED, SCIELO e WEBofSCIENCE **Resultados e Discussão:** Estudos sugerem que os mecanismos fisiopatológicos mais atenuados entre obesidade e câncer podem ser o estado inflamatório, influências da insulina e IGF-1 e adipocinas que são liberadas no ambiente obesogênico. **Considerações Finais.** O estudo mostrou que a obesidade tem uma grande influência nessa patologia, impulsionando e favorecendo o crescimento das células cancerígenas. Dessa forma, concluiu-se ser de suma importância o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos entre obesidade e câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer; Neoplasia mamária; Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Epidemiological studies show that obesity, by causing changes in the metabolism and functionality of various tissues, especially adipose tissue. **Objective:** Discuss the pathophysiological mechanisms between obesity and breast cancer **Methodology:** Treat a narrative review study, based on articles published in the databases, PUBMED, SCIELO and WEBofSCIENCE **Results and Discussion:** Studies discover that the most attenuated pathophysiological mechanisms between obesity and cancer may be the inflammatory state, influences of insulin and IGF-1 and adipokines that are released in the obesogenic environment. **Final considerations:** The study showed that obesity has a great influence on this pathology, boosting and favoring the growth of cancer cells. Therefore, it was concluded that knowledge of the pathophysiological mechanisms between obesity and breast cancer is extremely important.

Keywords: Cancer; Breast neoplasm; Obesity.

1 INTRODUÇÃO

Câncer é uma doença maligna caracterizada pelo crescimento desordenado das células, com a capacidade de invasão tecidual e metástases. Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo (Brasil, 2022). Entre os carcinomas, a neoplasia mamária se destaca como a mais incidente no sexo feminino. No mundo, estima-se que em 2025 serão diagnosticados mais de 20 milhões de novos casos de câncer de mama. No Brasil, o carcinoma mamário corresponde a 30,1% de todos os casos de neoplasia diagnosticados em mulheres (INCA, 2023).

A etiologia do carcinoma mamário é multifatorial e o aumento do risco de seu desenvolvimento envolve fatores comportamentais, ambientais, endócrinos e genéticos. Entre os fatores ambientais, a obesidade tem elevado potencial promotor da carcinogênese mamária, bem como de intervenção e manejo. Evidências científicas mostram que pacientes obesas com câncer de mama têm tumores primários maiores, taxas mais altas de invasão linfática, maior taxa de recidiva ou de tumores metastáticos e pior sobrevida geral em comparação às pacientes com peso normal, especialmente na pós-menopausa (Khan *et al.*, 2013).

Com isso, os mecanismos fisiopatológicos entre obesidade e câncer de mama tem despertado o interesse dos pesquisadores, por estar relacionada à uma pior sobrevida global. Estudos recentes mostram que a obesidade pode causar alterações no metabolismo e funcionalidade de vários tecidos, em especial o tecido adiposo (Mesquita *et al.*, 2023). No entanto, o exato mecanismo através do qual a obesidade atua ainda não é claro e esta relação tem sido objeto de investigações.

O objetivo deste capítulo é discorrer sobre os mecanismos fisiopatológicos entre obesidade e câncer de mama.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa com a temática “Mecanismos fisiopatológicos entre obesidade e câncer de mama” onde foram selecionados publicações presentes no banco de dados PubMed, SCIELO e Web of Science no período de abril a agosto de 2023. Os descritores utilizados foram “obesidade” e “câncer de mama” as correspondentes em inglês “obesity” e “breast cancer”.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENTRE OBESIDADE E CÂNCER

É de conhecimento mundial que o sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, principalmente em mulheres na pós-menopausa. Uma metanálise de estudos prospectivos observacionais mostrou risco aumentado de 12% de câncer de mama para cada aumento de 5 kg/m² no índice de massa corporal (IMC) (Hidayat K, Yang CM, Shi BM, 2018). Dentre os possíveis mecanismos fisiopatológicos e biológicos responsáveis pela associação entre obesidade e o desenvolvimento do câncer de mama estão a inflamação subclínica crônica, desregulação de hormônios sexuais, vias de insulina/IGF-1 e secreção de diferentes adipocinas (Mesquita *et al.*, 2023).

3.2 ESTADO INFLAMATÓRIO

Sabe-se que o quadro inflamatório impulsiona a sobrevivência e a proliferação das células cancerígenas, promovendo uma disseminação metastática, alterando respostas imunes antitumorais e, conseqüentemente, interferindo no tratamento hormonal ou quimioterápico, com papel no prognóstico do câncer (Zhao *et al.*, 2021). Durante o período menopausal o tecido adiposo torna-se o principal produtor de estrogênio, convertendo a androstenediona em estrona, em reação catalisada pela aromatase das células estromais. Em mulheres obesas, a atividade da aromatase é elevada, resultando em aumento da produção e níveis plasmáticos elevados de estrogênio (Mair *et al.*, 2020). Isso está associado ao aumento do risco de câncer de mama e ao pior prognóstico observado nessa população.

3.3 INSULINA, IGF-1 E CÂNCER DE MAMA

Um outro fato associado ao risco aumentado de câncer de mama é o alto nível de insulina em mulheres obesas. A hiperinsulinemia contribui para o desenvolvimento do câncer devido aos efeitos exercidos pela insulina que promovem o crescimento e diminuem os níveis circulantes das proteínas ligantes do IGF-1 (IGFBP3), que aumentam a biodisponibilidade desse fator de crescimento (Kim e Scherer, 2021; Libián *et al.*, 2021). O alto nível de IGF-1 tem sido associado ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa (Mili *et al.*, 2021).

3.4 ADIPOCINAS E CÂNCER DE MAMA

Em acréscimo, a sinalização de adipocinas representa uma das principais características do metabolismo de indivíduos obesos e, conseqüentemente, das doenças relacionadas à obesidade (Naimo, 2020). Os adipócitos no metabolismo obesogênico produzem fatores endócrinos, inflamatórios e angiogênicos, as quais atuam sobre as células adjacentes do câncer de mama. A obesidade modifica o status secretor do tecido adiposo, mudando sua homeostase de anti-inflamatória para pró-inflamatória, por meio da regulação de adipocinas secretadas (Garcia *et al.*, 2021). As adipocinas também demonstraram promover vias tumorigênicas, incluindo aumento da proliferação de células tumorais e aumento da migração celular (Tewari, 2022).

As duas adipocinas mais importantes associadas ao desenvolvimento do câncer de mama relacionado à obesidade são a leptina e a adiponectina. A leptina é considerada tanto hormônio quanto adipocina e é produzida e secretada na circulação principalmente pelo tecido adiposo (Tewari, 2022). Os níveis circulantes de leptina comunicam o estado de armazenamento de energia para o cérebro. Esses níveis refletem a quantidade de tecido adiposo existente, aumentando proporcionalmente ao IMC. A principal função da leptina é a manutenção da homeostase energética, participando da via anorexígena por meio de um mecanismo de feedback central ao nível do hipotálamo (Picó, 2022).

Dessa forma, esse hormônio controla o crescimento do tecido adiposo por meio de mecanismos hormonais intermediários que regulam a ingestão alimentar. A leptina pode aumentar ou diminuir o risco de câncer de mama, dependendo do status menopausal.

O nível de leptina plasmática aumenta o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, enquanto seu nível está inversamente relacionado ao risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa (Khan,2013).

Assim, a leptina é conhecida por ser um fator proliferativo, de autorrenovação e de sobrevivência no câncer de mama associado à obesidade. Outra adipocina envolvida no câncer de mama associado à obesidade é a adiponectina. Essa adipocina exerce uma função reguladora negativa na carcinogênese mamária relacionada à obesidade. Assim, baixos níveis de adiponectina, característicos da obesidade, estão associados ao aumento da atividade proliferativa, resultando em um risco aumentado de desenvolvimento de câncer. Além disso, baixos níveis séricos de adiponectina também estão associados a um tamanho maior do tumor e a um pior prognóstico do câncer de mama (Mesquita *et al.*,2023).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo desta revisão foi possível observar diversas explicações fisiopatológicas entre os mecanismos fisiológicos que relacionam a obesidade e o câncer de mama, como: ação das células, aumento de citocinas pró-inflamatórias, secreção de leptina, além da obesidade exercer influência na secreção de fatores de crescimento tumoral, como insulina e IGF-1. O estudo mostrou que a obesidade tem uma grande influência nessa patologia, impulsionando e favorecendo o crescimento das células cancerígenas. Dessa forma, concluiu-se ser de suma importância o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos entre obesidade e câncer de mama.

REFERÊNCIAS

DWEIK, R.; STOLLER, J. K. Doenças pulmonares obstrutivas: DPOC, asma e doenças relacionadas. In: SCANLAN, C. L.; WILKINS, R. L.; STOLLER, J. K. **Fundamentos da terapia respiratória de Egan**. São Paulo: Manole, 2001. p. 457-478. (Referência de capítulo de livro).

GARCÍA-ESTÉVEZ, LAURA et al. "Obesity and Breast Cancer: A Paradoxical and Controversial Relationship Influenced by Menopausal Status." **Frontiers in oncology** vol. 11 705911. 13 Aug. 2021, doi:10.3389/fonc.2021.705911

Hidayat K, Yang CM, Shi BM. Body fatness at a young age, body fatness gain and risk of breast cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Obes Ver.** 2018;19(2):254-268.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA, 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa> Acesso em: 25 Jul 2023.

KHAN, SAJID et al. "Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets." **Cytokine & growth factor reviews** vol. 24,6 (2013).

KIM, DAE-SEOK, AND PHILIPP E SCHERER. "Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression." **Diabetes & metabolism journal** vol. 45,6 (2021).

LUBIÁN LÓPEZ, DANIEL MARÍA et al. "Relationship of breast volume, obesity and central obesity with different prognostic factors of breast cancer." **Scientific reports** vol. 11,1 1872. 21 Jan. 2021.

MAIR, KIRSTY M et al. "Obesity, estrogens and adipose tissue dysfunction - implications for pulmonary arterial hypertension." **Pulmonary circulation** vol. 10,3 2045894020952019. 18 Sep. 2020.

Mesquita L de A, Wayerbacher LF, Schwartsmann G, Gerchman F. Obesity, diabetes, and cancer: epidemiology, pathophysiology, and potential interventions. **Arch Endocrinol Metab** [Internet]. 2023;67(6).

MILI, N., PASCHOU, SA, GOULIS, DG et al. Obesidade, síndrome metabólica e câncer: associações fisiopatológicas e terapêuticas. **Endócrino** 74 , 478–497 (2021).

NAIMO, GIUSEPPINA DANIELA et al. "Interfering Role of ER α on Adiponectin Action in Breast Cancer." **Frontiers in endocrinology** vol. 11 66. 18 Feb. 2020, doi:10.3389/fendo.2020.00066

PICÓ, CATALINA et al. "Leptin as a key regulator of the adipose organ." **Reviews in endocrine & metabolic disorders** vol. 23,1 (2022): 13-30. doi:10.1007/s11154-021-09687-5

TEWARI, SURABHI et al. "The impact of obesity and adipokines on breast and gynecologic malignancies." **Annals of the New York Academy of Sciences** vol. 1518,1 (2022).