



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RAQUEL GONÇALVES MATIAS

***Obesidade e cancro da mama positivo para recetores de
estrogénio - fisiopatologia e o impacto na hormonoterapia***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTORA INÊS RAQUEL CARDOSO GANTE

FEVEREIRO/2023

**Obesidade e cancro da mama positivo para recetores de estrogénio -
fisiopatologia e o impacto na hormonoterapia**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

Raquel Gonçalves Matias

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

raquelgmatias@hotmail.com

Orientadora: Inês Raquel Cardoso Gante

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

inesrcgante@gmail.com

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Lista de abreviaturas.....	5
1. Introdução.....	7
2. Métodos.....	8
3. Discussão.....	9
3.1 A produção de estrogénio a partir do tecido adiposo.....	9
3.2 O estrogénio e mecanismos de carcinogénese associados aos seus recetores.....	10
3.3 O estrogénio e outros mecanismos de carcinogénese.....	12
3.4 Leptina.....	12
3.5 Adiponectina.....	14
3.6 Insulina e IGF-1.....	15
3.7 Colesterol.....	17
3.8 Estado inflamatório crónico inerente à obesidade e outras adipocinas.....	18
3.9 O impacto da obesidade na hormonoterapia.....	19
3.9.1 A adoção de um estilo de vida saudável e o seu impacto em doentes tratadas com hormonoterapia.....	22
4. Conclusão.....	24
5. Referências bibliográficas.....	31

Resumo

Introdução: Nas últimas décadas, a prevalência da obesidade tem vindo a aumentar atingindo a nível global proporções epidémicas. O risco de cancro de mama positivo para recetores de estrogénio (CMPRE) duplica em mulheres obesas e associa-se a pior prognóstico. Este trabalho tem o objetivo de esclarecer quais os mecanismos fisiopatológicos presentes no tecido adiposo que promovem o processo de carcinogénese do CMPRE, e ainda, analisar o impacto da obesidade na eficácia da hormonoterapia.

Métodos: Procedeu-se a uma pesquisa na base de dados PubMed, tendo sido utilizados os termos MeSH: "Obesity", "Breast Neoplasms" e "Receptors, Estrogen". Posteriormente, foram realizadas pesquisas adicionais através da base de dados Embase, sendo utilizados os termos Emtree: "estrogen receptor positive breast cancer" e "obesity" associados em diferentes combinações com "leptin", "adiponectin", "insulin", "cholesterol", "hormonal therapy", "body weight loss" e "exercise".

Discussão: A maior produção de estrogénio verificada na obesidade a partir do tecido adiposo, devido à menor produção de *Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)* e aumento da expressão da aromatase, contribui para o aumento do risco e mortalidade de CMPRE. Esta hormona promove a estimulação e proliferação de células tumorais mamárias positivas para recetores de estrogénio (RE) através de vários mecanismos de carcinogénese como a estimulação das ações genómica e não genómica e ainda induzindo o dano do DNA celular. O tecido adiposo apresenta uma função endócrina, verificando-se em mulheres obesas um estado de insulinoresistência, alteração da secreção de adipocinas, como a leptina, a adiponectina e a apelinina, hipercolesterolemia e o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias. Consequentemente, através de vários mecanismos celulares estas alterações irão promover o processo de carcinogénese de CMPRE. Os fármacos utilizados na hormonoterapia demonstraram eficácia reduzida em doentes obesas, associando-se a pior prognóstico. A adoção de um estilo de vida mais saudável tem um impacto positivo nestas doentes, diminuindo a resistência associada a este tipo de terapêutica.

Conclusão: A obesidade promove o processo de carcinogénese do CMPRE e ainda apresenta um impacto negativo relativamente à hormonoterapia, já que doentes obesas poderão apresentar resistência a este tipo de terapêutica.

Palavras-chave: cancro da mama, recetores de estrogénio, obesidade, adipocinas, inflamação, hormonoterapia

Abstract

Introduction: In recent decades, the prevalence of obesity has been increasing, reaching epidemic proportions globally. The risk of estrogen receptor-positive breast cancer (ERPBC) doubles in obese women and is associated with worse prognosis. The aim of this study is to clarify the pathophysiological mechanisms present in adipose tissue that promote the process of ERPBC carcinogenesis, and to analyse the impact of obesity on the effectiveness of hormone therapy.

Methods: Search was conducted in the PubMed database, using the MeSH terms: "Obesity", "Breast Neoplasms" and "Receptors, Estrogen". Subsequently, additional searches were performed through the Embase database, using the Emtree terms: "estrogen receptor positive breast cancer" and "obesity" associated in different combinations with "leptin", "adiponectin", "insulin", "cholesterol", "hormonal therapy", "body weight loss" and "exercise".

Discussion: The higher production of estrogen seen in obesity from adipose tissue, due to lower production of Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) and increased aromatase expression, contributes to the increased risk and mortality of ERPBC. This hormone promotes the stimulation and proliferation of breast tumour cells positive for estrogen receptors (ER) through several mechanisms of carcinogenesis such as stimulation of genomic and non-genomic actions and inducing cellular DNA damage. Adipose tissue has an endocrine function, and thus, obese women show insulin resistance, altered secretion of adipokines such as leptin, adiponectin and apelin, hypercholesterolaemia and production of pro-inflammatory cytokines. Consequently, through several cellular mechanisms these changes will promote the process of ERPBC carcinogenesis. The drugs used in hormone therapy have shown reduced efficacy in obese patients and are associated with a worse prognosis. The adoption of a healthy lifestyle has a positive impact on these patients, decreasing the resistance associated with this type of therapy.

Conclusion: Obesity promotes the process of ERPBC carcinogenesis and has a negative impact on hormone therapy, since obese patients may be resistant to this type of therapy.

Keywords: breast cancer, estrogen receptors, obesity, adipokines, inflammation, hormone therapy

Lista de abreviaturas

AMPK – *AMP-activated protein kinase*

CM – Cancro da mama

CMPRE – Cancro da mama positivo para recetores de estrogénio

Cdk2 – *Cyclin-dependent kinase 2*

ERE – *Estrogen response element*

FGFR1 – *Fibroblast growth factor receptor 1*

FSH – Hormona estimulante folicular

LH – Hormona luteinizante

IA – Inibidores da aromatase

IGF-1 – *Insulin-like growth factor 1*

IGR-1R – *Insulin-like growth factor 1 receptor*

IL-6 – Interleucina-6

IMC – Índice massa corporal

IR – *Insulin receptor*

IRS – *Insulin receptor substrate*

IRS-1 – *Insulin receptor substrate* do tipo 1

IRS-2 – *Insulin receptor substrate* do tipo 2

MAPK – *Mitogen-activated protein kinase*

mTOR – *Mammalian target of rapamycin* mTOR

NF- κ B – Fator nuclear *kappa* B

PCK – Proteína cinase C

PI3K/AKT – *Phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B*

RE – Recetores de estrogénio

ROS – Espécies reativas a oxigénio

SERDs – Inativadores seletivos dos RE

SERMs – Moduladores seletivos dos RE

STAT3 – *Signal transducer and activator of transcription 3*

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

TXNIP – *Thioredoxin-interacting protein*

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

25-HC – *25-hydroxycholesterol*

27-HC – *27-hydroxycholesterol*

Introdução

A prevalência da obesidade, definida segundo a Organização Mundial de Saúde por um Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m², tem vindo a aumentar atingindo a nível global proporções epidémicas.(1) Nas últimas décadas a proporção de doentes obesos triplicou e estima-se que em 2025 a percentagem de população de sexo feminino obesa será de 21% a nível mundial.(2,3) A obesidade encontra-se associada ao surgimento de outras comorbilidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia e ainda a vários tipos de cancro, incluindo o cancro da mama (CM). (4, 5)

O CM é o mais prevalente relativamente ao sexo feminino a nível mundial, afetando cerca de 1,5 milhões de mulheres anualmente, sendo também uma das principais causas de morte nestas doentes.(6,7) Relativamente à classificação imunohistoquímica, cerca de 70% dos tumores malignos mamários apresentam positividade para recetores de estrogénio (RE).(8) O risco de cancro de mama positivo para recetores de estrogénio (CMPRE) duplica em mulheres obesas, e o aumento do IMC relaciona-se com pior prognóstico, existindo maior probabilidade de recorrência.(2,8)

O tecido adiposo não se resume apenas a um local de armazenamento lipídico, atuando também do ponto de vista endocrinológico.(9) A obesidade encontra-se associada à maior produção de estrogénio a partir do tecido adiposo.(10) Para além do aumento da concentração desta hormona esteroide, verifica-se em mulheres obesas um estado de insulinoresistência e alteração da secreção de adipocinas a partir dos adipócitos.(10) Existe ainda a produção de citocinas pró-inflamatórias a partir de macrófagos existentes no tecido adiposo.(9)

Devido à expressão de RE, a hormonoterapia é uma das opções de tratamento que poderá ser realizada.(7) A obesidade, para além de promover a progressão do CMPRE, poderá estar associada à resistência a este tipo de terapêutica.(7)

O objetivo deste trabalho consiste em elaborar uma revisão da literatura atual com vista a esclarecer quais os mecanismos fisiopatológicos presentes no tecido adiposo que promovem o processo de carcinogénese do CMPRE, e ainda, analisar o impacto da obesidade na eficácia da hormonoterapia.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão narrativa, procedeu-se a uma pesquisa na base de dados PubMed, tendo sido utilizados os termos MeSH: "Obesity", "Breast Neoplasms" e "Receptors, Estrogen". Foram também aplicados os seguintes critérios de inclusão: "English", "Portuguese", "Humans" e "from 2011-2022".

Posteriormente, foram realizadas pesquisas adicionais através da base de dados Embase, com o intuito de dirigir a pesquisa inicial e introduzir outros artigos não encontrados previamente. Foram utilizados os termos Emtree: "estrogen receptor positive breast cancer" e "obesity" associados em diferentes combinações com "leptin", "adiponectin", "insulin", "cholesterol", "hormonal therapy", "body weight loss" e "exercise". Aplicou-se os critérios anteriormente descritos durante a pesquisa inicial.

Procedeu-se também à análise dos estudos considerados relevantes das referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Com base nos critérios descritos, foram selecionados 80 artigos, que constituem a base literária desta revisão.

Discussão

A produção de estrogénio a partir do tecido adiposo

O tecido adiposo, antes conhecido por apresentar apenas a função de reserva de gordura, é atualmente considerado um órgão endócrino.(11)

Durante a pré-menopausa, a produção de estrogénio da mulher resulta essencialmente da capacidade do ovário sintetizar hormonas esteroides.(12) É necessário a secreção de gonadotrofinas, hormona estimulante folicular (FSH) e hormona luteinizante (LH), e a conversão do principal precursor, o colesterol, em androstenediona.(12) A aromatase, presente nas células da granulosa, é a enzima responsável pela conversão de androstenediona em estradiol e estrona.(11,13)

No entanto, após a menopausa, a produção ovárica de estrogénio diminui, sendo quase nula.(12) Ao contrário do que seria esperado, em mulheres obesas, sabe-se que existe um aumento de estradiol circulante.(2) Num estudo realizado em 411 mulheres pós-menopáusicas concluiu-se que a obesidade aumentava em 32,6% a concentração de estrogénio livre plasmático.(14) Consequentemente, verificou-se que o IMC apresentava uma relação estatisticamente significativa com os níveis de estrogénio e os seus metabolitos.(14) Tal acontece, devido ao facto da aromatase ser expressa, para além do ovário, no tecido adiposo, e ainda em outros locais, nomeadamente ao nível cerebral, ósseo e vasos sanguíneos.(12) Assim, em mulheres obesas, devido ao seu elevado IMC, o tecido adiposo é a maior fonte de estrogénio após a menopausa, período em que a síntese desta hormona já não é possível ser realizada pelo ovário.(11)

O estrogénio sérico apresenta-se ligado a proteínas plasmáticas ou sob a forma livre ou ativa.(2) A proteína *Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)* liga-se a cerca de 50% do estrogénio circulante, o que resulta numa menor efetividade do mesmo.(2) No entanto, em mulheres obesas, verifica-se a diminuição desta proteína, existindo maior concentração de estrogénio ativo ao nível plasmático.(14) A maior concentração desta hormona promove a estimulação e, consequentemente, proliferação de células tumorais mamárias positivas para RE.(15) Schairer *et al* demonstraram que o risco de desenvolvimento de CMPRE aumentava com a elevação da concentração sérica de estradiol sob a forma livre.(14) Foram incluídas neste estudo 143 mulheres diagnosticadas com CMPRE, sendo que, nas doentes obesas, o estrogénio na forma ativa era responsável pelo aumento entre 12 a 15% do risco de surgimento deste tipo de tumor.(14)

Para além do aumento de estrogénio sérico em mulheres obesas, existe também um aumento da produção local, ao nível do tecido mamário comparativamente a não obesas.(10,16) A elevação desta hormona deve-se à maior expressão de aromatase localmente, e ainda ao facto de mulheres com IMC superior a 30 kg/m² poderem apresentar maior volume de tecido adiposo mamário relativamente a mulheres não obesas.(16,17)

Acredita-se que a concentração de estrogénio presente no microambiente tumoral, neste caso o tecido mamário, seja mais relevante para a progressão de CMPRE comparativamente com níveis existentes no plasma.(18) Considera-se ainda que a expressão da aromatase ao nível do tecido adiposo mamário, devido à proximidade relativamente às células mamárias, apresenta um impacto mais significativo para o processo de carcinogénese em relação a qualquer outro local onde se verifique a ação desta enzima.(11) Num estudo realizado em 146 mulheres diagnosticadas com CM e que se encontravam no período pós-menopáusicas, mediu-se a concentração de estrogénio sérico e no tecido mamário.(18) Concluiu-se que em mulheres com CMPRE a concentração de estradiol, em particular no tecido mamário, era mais elevada relativamente a outro tipo imunohistoquímico de CM.(18)

Em suma, a maior produção de estrogénio verificada na obesidade a nível local, isto é, no tecido adiposo mamário, mas também a nível periférico, contribui para o aumento do risco de desenvolvimento do CMPRE.(19, 10)

Por outro lado, para além do maior risco de desenvolvimento de CM, a obesidade associa-se também a maior mortalidade.(20) Uma meta-análise que reuniu 173 estudos, envolvendo 519 544 mulheres, concluiu que, em doentes diagnosticadas com CMPRE, a obesidade se relacionava com maior mortalidade por todas as causas e mortalidade específica associada ao CM, comparativamente a outros subtipos imunohistoquímicos. (21)

O estrogénio e mecanismos de carcinogénese associados aos seus recetores

O estrogénio atua ao nível de dois tipos de recetores: alfa e beta, sendo a sua ativação fundamental para a maturação das células mamárias.(12) Em particular, o estradiol é essencial para o desenvolvimento normal dos ductos mamários.(11)

No entanto, a sua elevada concentração que se verifica em mulheres obesas apresenta-se como um fator de risco para o desenvolvimento de CMPRE.(10) A ligação do estrogénio aos seus recetores, presentes na membrana e no núcleo das células mamárias, desencadeia

expressão de diversos genes que são responsáveis pela proliferação e crescimento celular, através de diferentes mecanismos de ação.(2)

Um deles é o mecanismo de ação genómica, a partir do qual, ao nível nuclear, o estradiol altera a forma do seu recetor, formando dímeros.(2) A modificação da estrutura do mesmo leva à ativação do *estrogen response element* (ERE), localizado no DNA celular.(22) Este fator de transcrição tem a capacidade de estimular a expressão de determinados genes que são promotores do crescimento, diferenciação e processo de angiogénese celular, levando à expansão de células tumorais mamárias positivas para RE.(12)

Para além deste mecanismo, o estrogénio é também capaz de, sem a ligação ao ERE, ativar a transcrição de genes promotores de crescimento celular, estimulando diretamente outros fatores de transcrição.(23)

Por fim, o estrogénio apresenta ainda a forma de atuação não genómica, responsável pela ativação de diversas proteínas tirosina-cinases.(23) A via *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) promove a proliferação celular.(2) No caso do CMPRE, esta via desempenha um papel importante no crescimento das células tumorais através de dois mecanismos diferentes.(24) Por um lado, ao nível citoplasmático, o aumento da concentração de estradiol e a ligação aos seus recetores promove a fosforilação de MAPK.(24) Por outro lado, ao nível nuclear, a estimulação desta via leva à ativação de RE.(12) Consequentemente, este tipo de recetores ao serem estimulados, é desencadeada a sua ação ao nível nuclear que promove a transcrição de genes promotores de crescimento, já descrita anteriormente.(25)

As vias *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* (PI3K/AKT) contribuem para o processo de carcinogénese ao estimular diretamente os RE, o que, consequentemente leva à transcrição de genes que codificam o crescimento e proliferação celular.(12) Para além desta ação, em células de CMPRE, o aumento da concentração de estradiol presente na obesidade leva à ativação das vias referidas.(2)

Num estudo *in vitro* realizado por Bowers *et al.*, células MCF-7 positivas para RE foram inoculadas em soro sanguíneo recolhido de mulheres obesas e em período pós-menopáusico.(25) As células MCF-7 são provenientes de uma linha celular humana de adenocarcinoma mamário e são frequentemente utilizadas em estudos *in vitro* para a investigação de CMPRE.(26) Concluiu-se que a ativação das vias MAPK e PI3K/AKT aumentava com exposição das células tumorais a este meio.(25) Associadamente, verificou-se também um aumento do crescimento em 63% e da viabilidade em 43% das células

tumorais mamárias positivas para RE sujeitas ao soro sanguíneo de mulheres obesas pós-menopáusicas relativamente ao grupo de mulheres com IMC normal.(25)

O estrogénio e outros mecanismos de carcinogénese

O estrogénio pode atuar isoladamente e promover o processo de carcinogénese, sem a necessidade de ligação aos seus recetores. Esta hormona contribui para maior proliferação de células do tecido mamário causando alterações do DNA resultantes da intensa replicação celular.(12) Consequentemente ao crescimento celular induzido pelo estrogénio, existe uma atividade mitocondrial mais intensa para colmatar as necessidades energéticas celulares, resultando na elevação de espécies reativas a oxigénio (ROS).(12) O aumento de ROS promove a oxidação e, consequentemente, dano do DNA celular.(12)

Para além deste mecanismo, o estrogénio é metabolizado dando origem a quinonas, substâncias que interagem diretamente com o DNA celular provocando o seu dano.(12) Esta hormona esteroide impede ainda a reparação de erros replicativos ao nível do DNA celular.(12)

Por outro lado, o estrogénio contribui para o processo de metastização do CMPRE.(12) Um estudo *in vitro* realizado por Chaudhri *et al* em células MCF-7 positivas para RE, concluiu que o estradiol era responsável pela ativação da proteína cinase C (PCK).(27) A fosforilação desta cinase é responsável pela maior capacidade de sobrevivência das células tumorais, já que inibe a apoptose e promove a sua proliferação.(27)

Para além desta ação, o estrogénio estimula ainda a proteína G1P13 que apresenta a capacidade de promover a hiperplasia celular e bloquear o processo de anoiquia, evitando a morte de células tumorais mamárias positivas para RE.(28)

Leptina

A leptina é uma adipocina, produzida no tecido adiposo, atua ao ligar-se ao seu recetor ObR, sendo responsável pela regulação do peso corporal já que promove a redução do apetite.(11, 20) A sua concentração é proporcional à quantidade de tecido adiposo.(2) Consequentemente, a obesidade está associada a hiperleptinémia.(29) Em particular, as mulheres obesas que se encontram no período pós-menopáusico apresentam maior secreção desta adipocina relativamente ao período pré-menopáusico.(30)

Para além da maior secreção presente na obesidade e no período pós-menopáusicos, existe também uma relação entre a leptina e o CM. No estudo realizado em 68 mulheres, das quais 44 apresentavam diagnóstico de CM, verificou-se que a expressão de leptina era 2,4 maior em mulheres obesas diagnosticadas com CM. (31) Em particular, constatou-se que o principal aumento da concentração de leptina foi observado em plasma extraído de sangue proveniente do microambiente tumoral, sendo menor em plasma extraído de sangue periférico. (31) Ainda, Llanos *et al.* através de um estudo que envolveu 720 mulheres diagnosticadas com CM, concluíram que existia uma maior expressão de recetores de leptina associado à positividade para RE. (32)

Relativamente ao prognóstico, num estudo realizado em 240 mulheres diagnosticadas com CM, concluiu-se que a elevação da concentração de leptina no tipo imunohistoquímico positivo para RE, estava associada à redução da sobrevivência livre de recorrência. (33)

No estudo *in vitro* de Dubois *et al.* demonstrou-se que células MCF-7 submetidas a maiores concentrações de leptina, apresentavam maior expressão de recetores de estrogénio tipo alfa. (29) Assim, em células tumorais positivas para RE, a leptina apresenta a capacidade de regular a sua sensibilidade face à ação dos estrogénios. (11) Através do estudo referido, ainda se verificou que esta adipocina aumentava expressão da aromatase. (29) Consequentemente, devido à ativação dos genes promotores II e I.3, a concentração de estrogénio aumenta ao nível mamário. (11)

Para além disso, a hiperleptinémia contribui também para o aumento da proliferação de células tumorais de tecido mamário positivas para RE. (5) Strong *et al.* realizou um estudo *in vitro* onde comparou o crescimento de células tumorais positivas para RE em meios de cultura constituídos por células estaminais extraídas de tecido adiposo proveniente de mulheres que apresentavam IMC dentro da normalidade e mulheres obesas. (34) Concluiu-se que no meio de cultura relacionado com a obesidade, existia maior expressão de leptina, o que contribuía para o aumento da proliferação tumoral e da expressão de genes que promoveram a metastização. (34) A ativação das vias de sinalização MAPK e PI3K/AKT pela leptina é um dos mecanismos de ação que pode explicar o facto desta adipocina promover a sobrevivência das células tumorais. (34)

Por outro lado, através da estimulação de RE subtipo alfa, a leptina estimula consequentemente a expressão de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), regulador do processo de angiogénese do tecido tumoral. (35) Acredita-se que o aumento da expressão de VEGF e das proteínas Bcl-2 e *survivin*, contribua para a inibição da apoptose celular. (20)

Adiponectina

O tecido adiposo é o principal produtor de adiponectina, sendo também secretada em menores quantidades por outros órgãos como a medula óssea, o tecido cardíaco, as glândulas salivares e líquido cefalorraquidiano.(36) Ao contrário da leptina, a adiponectina está inversamente relacionada com índice de massa corporal, consequentemente a obesidade leva à sua menor concentração plasmática.(37) Esta adipocina apresenta uma função pleiotrópica, já que ao ligar-se aos seus recetores AdipoR1, AdipoR2 e T-caderina, atenua o estado inflamatório resultante da obesidade e contribui para diminuição da insulinoresistência.(38, 20)

No entanto relativamente ao processo de carcinogénese, a adiponectina apresenta mecanismos contraditórios. Por um lado, acredita-se que apresente uma função protetora, que já que inibe o crescimento de células tumorais mamárias positivas para RE, devido à inativação da via MAPK e à indução da apoptose celular.(36, 11)

Por outro lado, e ainda que esteja diminuída em mulheres obesas, outros estudos concluíram que a adiponectina contribui para o crescimento de CMPRE, existindo vários mecanismos abordados.(36) Um deles consiste no facto de esta adipocina levar à maior expressão de aromatase, existindo uma maior produção de estrogénio no tecido adiposo.(38) A baixa concentração de adiponectina verificada na obesidade contribui para que a ativação da via *AMP-activated protein kinase* (AMPK) não seja completa, existindo ativação do gene promotor I.2 da aromatase no tecido mamário.(36,38) Consequentemente, a maior produção de estrogénio estimula o crescimento de células tumorais mamárias positivas para RE.(38)

As células tumorais mamárias apresentam uma maior expressão de recetores de adiponectina do tipo AdipoR1, existindo um mecanismo compensatório já que existe uma baixa de concentração desta adipocina.(38) A maior concentração deste tipo de recetores associa-se a pior prognóstico para doentes diagnosticadas com CMPRE, verificando-se menor sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global.(38)

A adiponectina leva ao crescimento de CMPRE já que demonstra apresentar capacidade de estimular as ações não-genómicas e genómicas do estradiol, já abordadas anteriormente, em células tumorais mamárias.(39) Este mecanismo é possível através da estimulação da tirosina-quinase MAPK e do aumento da transcrição de genes dependentes do estrogénio.(39)

Por fim, a ciclina D1 é uma proteína que contribui para a proliferação celular, sendo responsável pela transição celular da fase G1 para a fase S.(36) Em mulheres diagnosticadas com CM a sua expressão apresenta-se aumentada.(40) Foi demonstrado que em células

tumorais mamárias positivas para RE, a adiponectina induzia maior expressão de ciclina D1, contribuindo para o crescimento celular.(40)

Insulina e IGF-1

A insulina ao ligar-se aos seus recetores, *insulin receptors* (IR), aumenta a captação de glicose, sendo responsável pela regulação do metabolismo celular.(41) O *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) é essencialmente produzido a nível hepático e exerce a sua função de regular o crescimento celular ao ligar-se ao seu recetor, *insulin-like growth factor 1 receptor* (IGF-1R).(41,42) Ambos os recetores, devido ao facto de apresentarem conformações quase homólogas, são capazes de serem estimulados quer pela insulina quer pelo IGF-1.(42)

Em concentrações normais, a insulina e o IGF-1 ao ligarem-se aos seus recetores contribuem para a maturação e processo de desenvolvimento do tecido mamário.(41) No entanto, a hiperinsulinémia e a conseqüente elevação da concentração do IGF-1, que se verifica em doentes obesas, contribuem para o crescimento e progressão do CM. (17, 41) Vários estudos demonstraram que a regulação do crescimento de células estaminais tumorais presentes no CM se relacionava com a ativação dos recetores IR e IGF-1R.(41) As células referidas são capazes de iniciarem o processo de carcinogénese e potenciarem a metastização de tumores mamários.(41) Para além disto, através de um estudo *in vitro* onde foram utilizadas linhagens celulares provenientes de CM, demonstrou-se outro mecanismo que contribuía para a proliferação tumoral, envolvendo o IGF-1R.(43) Demonstrou-se que a ligação do IGF-1 ao seu recetor localizado na membrana plasmática das células tumorais mamárias, levava a que existisse o transporte de IGF-1R para o citoplasma através da formação de endossomas.(43) Ao existir a fosforilação deste recetor, o mesmo era transportado para o núcleo da célula tumoral mamária induzindo a ativação da via *extracellular signal-regulated kinases 1/2* (ERK1/2), que contribui para a proliferação celular e conseqüentemente para o crescimento do CM.(43)

Relativamente ao CMPRE, o aumento da insulina e de IGF-1, através da ativação do gene promotor I.4, induzem a expressão de aromatase no tecido adiposo mamário, existindo maior produção de estrogénio.(11)

Para além disto, em mulheres obesas, o aumento da concentração sérica de insulina inibe a produção de *SHBG* ao nível hepático.(5) Conseqüentemente, a fração de estradiol livre circulante aumenta, existindo maior efetividade do mesmo.(5) Devido à diminuição de *SHBG*,

células tumorais mamárias positivas para RE são estimuladas pelo estrogénio livre, levando ao seu crescimento.(15)

A fosforilação dos recetores IR e IGF-1R, desencadeada pela ligação com a insulina e/ou o IGF-1, induz a ativação de *insulin receptor substrate* (IRS), do tipo 1 (IRS-1) e do tipo 2 (IRS-2).(41) Em particular no CMPRE, contrariamente ao que acontece noutros tipos imunohistoquímicos, a expressão do IRS-1 é maior relativamente ao do tipo 2.(41) Este tipo de substrato ao ser ativado, contribui para a proliferação tumoral através de dois mecanismos: estimula a via PI3K levando à inibição da apoptose, e ainda ativa a transcrição de genes promotores do crescimento celular tais como a ciclina D1 e o c-Myc, ao nível do núcleo.(41)

Num estudo realizado em 527 mulheres diagnosticadas com CM em estadio III, concluiu-se que a insulinoresistência estava associada a maior mortalidade em doentes com positividade para RE.(44)

Kaaks *et al* realizaram um estudo em 938 mulheres diagnosticadas com CM, das quais 670 apresentavam positividade para RE.(45) Concluiu-se que a concentração sérica de IGF-1 se relacionava com um risco acrescido para o desenvolvimento de tumores mamários positivos para RE.(45) Ainda, a associação entre este fator de crescimento e o CMPRE foi apenas significativa em mulheres que se encontravam no período pós-menopáusicas.(45)

Existem outros mecanismos fisiopatológicos, para além dos referidos anteriormente, que poderão explicar a relação entre o maior risco de desenvolvimento CMPRE, a hiperinsulinémia e o aumento de concentração de IGF-1.(46) Um deles consiste no facto de que o IGF-1, ao ativar as vias MAPK e PI3K/AKT, contribui para a fosforilação dos RE.(11) A ligação do IGF-1 ao seu recetor irá igualmente ativar o subtipo alfa dos RE, através da via *mammalian target of rapamycin* (mTOR).(47) Assim, com a ativação das vias referidas anteriormente, o mecanismo de ação não-genómica já descrito anteriormente é desencadeado, promovendo-se o processo de carcinogénese do CMPRE.(11, 48)

Ainda, a progressão do ciclo celular de células MCF-7 é estimulada pela presença de insulina, IGF-1 e estrogénios no meio de cultura, resultando na ligação da ciclina 2 com a proteína *cyclin-dependent kinase 2* (Cdk2).(49)

Num estudo *in vitro* foi utilizada a linhagem de células MCF-7 que foram sujeitas a um meio de cultura rico em adipócitos.(48) Verificou-se que ao serem tratadas com metformina, para além de se ter confirmado a menor proliferação de células de CMPRE, existiu simultaneamente uma diminuição da concentração de IGF-1.(48) Outros estudos

observacionais em doentes demonstraram a diminuição do risco de CM através da toma de metformina, já que a mesma reduz a concentração de insulina. (50,51)

Por fim, realizou-se um estudo em 23 mulheres previamente diagnosticadas com CMPRE, cujo IMC médio era de 37kg/m² e que se encontravam no período pós-menopáusicas.(52) As participantes cumpriram uma dieta com restrição calórica e da ingestão da quantidade de hidratos de carbono consumidos.(52) Através desta intervenção, a concentração plasmática de insulina decresceu em média 42%.(52) Concluiu-se que mudanças de estilo de vida eram capazes diminuir concentração sérica de insulina em mulheres obesas previamente diagnosticadas com CMPRE.(52)

Colesterol

A obesidade está frequentemente associada a hipercolesterolemia.(53) Como foi referido anteriormente, o colesterol é o precursor de hormonas esteroides, nomeadamente o estrogénio, que contribui através de mecanismos já abordados, para o desenvolvimento de CMPRE.(54)

No entanto, a relação entre a concentração plasmática de colesterol e o risco de desenvolvimento de CM é ainda pouco clara e contraditória.(55) Por um lado, existem autores que correlacionam a elevação de LDL ao maior risco de doença, ao contrário de outros estudos que não concluíram nenhuma associação.(55)

Por outro lado, já vários estudos provaram a relação entre o CMPRE e os oxisteróis, metabolitos resultantes de oxidação do colesterol.(55) Ao nível plasmático, o metabolito principal e mais abundante é o *27-hydroxycholesterol* (27-HC).(56) O mesmo apresenta capacidade de ligação aos RE, quer ao subtipo alfa como ao beta.(56) Em células tumorais mamárias positivas para este tipo de recetores, este metabolito do colesterol atua como agonista.(53) Estudos *in vitro* comprovaram a capacidade do 27-HC estimular o crescimento tumoral de CMPRE, ao ativar os seus recetores.(53)

Lu *et al* procuraram comprovar esta relação através do estudo realizado em 530 mulheres diagnosticadas com CM, das quais 413 apresentavam positividade para RE.(57) No entanto, concluiu-se que, apenas em mulheres que se encontravam no período após a menopausa, altas concentrações séricas do metabolito 27-HC estavam associadas a um risco baixo de cancro da mama.(57)

Para além deste metabolito, o *25-hydroxycholesterol* (25-HC) é também resultante da oxidação do colesterol.(58) Foi provado através da utilização de células tumorais mamárias MCF-7 positivas para RE que este metabolito estimulava o subtipo alfa.(58) Consequentemente, o mecanismo de ação genómica é desencadeado, havendo ligação dos recetores ao ERE, já descrito anteriormente, contribuindo para a proliferação celular de CMPRE.(58)

Um estudo realizado por *Krie et al* em 24 mulheres obesas pós-menopáusicas, demonstrou que a diminuição da concentração plasmática de colesterol total em 9,5% e de triglicérides em 33,8% era possível através do cumprimento de uma dieta alimentar com redução de ingestão de hidratos de carbono.(59)

Estado inflamatório crónico inerente à obesidade e outras adipocinas

Em doentes obesas a quantidade de macrófagos no tecido adiposo é 5 vezes maior que em doentes que apresentam IMC normal.(2) Consequentemente, existe a produção de citocinas como fator de necrose tumoral α (TNF- α), prostaglandina E2 (PGE2), interleucina-6 (IL-6) que contribuem para um estado inflamatório crónico, promovendo o processo de carcinogénese.(2)

No tecido mamário, o TNF- α , ao regular a expressão do gene promotor I.4 da aromatase, leva ao aumento da concentração desta enzima.(11) Para além deste mecanismo de ação que aumenta a concentração estrogénica ao nível local, esta citocina é também responsável pela diminuição da *SHBG*, aumentando a percentagem de estrogénio livre circulante.(11) Destaca-se ainda a capacidade desta citocina de inibir a apoptose de células MCF-7, através do aumento da expressão da proteína Bcl-2. (20)

Por outro lado, a PGE-2 aumenta também a expressão da aromatase localmente devido à ativação de AMP-cíclico, o que leva à transcrição do gene CYP19.(60) Um estudo realizado em 30 mulheres demonstrou que, devido ao aumento de PGE2, a concentração de aromatase no tecido mamário era maior em doentes obesas.(61)

A ativação do fator nuclear *kappa* B (NF- κ B) está associada não só à obesidade, mas também a outras doenças metabólicas.(62) Este fator ao ativar a via PI3K, leva à alteração da transcrição de genes que codificam a inibição da apoptose celular, promovendo o crescimento e sobrevivência tumoral.(62, 11) Relativamente ao CMPRE, um estudo *in vitro* que utilizou células provenientes deste tipo de tumor expostas num meio rico em adipócitos de tecido

mamário, concluiu que o NF- κ B, ao induzir a ação de citocinas pró-inflamatórias, promovia a progressão tumoral.(63)

Por fim, a produção de ácidos gordos livres, que resulta do aumento da atividade de lipólise, encontra-se associada à hipertrofia de adipócitos verificada em mulheres obesas.(15) Consequentemente, o seu aumento ao nível plasmático promove a proliferação de células tumorais mamárias positivas para RE, devido à ativação direta dos recetores tipo alfa e da via mTOR.(2) Ao nível metabólico, devido à ligação entre o estrogénio e os seus recetores, ativando as vias MAPK e AKT, existe o consumo de ácidos gordos a partir do processo de glicólise neste tipo de células que promove a sua proliferação.(20)

Para além das adipocinas referidas anteriormente, foi demonstrado num estudo *in vitro* que a proliferação de células MCF-7 e o processo de angiogénese eram promovidos pela apelina, produzida no tecido adiposo mamário, através da ativação da via ERK1/2 e do aumento da expressão de ciclina D1.(20)

O impacto da obesidade na hormonoterapia

Perante a existência de expressão de recetores de estrogénio, a hormonoterapia é uma das opções de tratamento disponíveis.(7) Neste tipo de abordagem terapêutica poderá recorrer-se a inibidores da aromatase (IA), moduladores seletivos dos RE (SERMs) ou ainda, aos inativadores seletivos dos RE (SERDs).(7) A obesidade, para além de promover a progressão do CMPRE, através dos mecanismos fisiopatológicos sintetizados na tabela 1, poderá estar associada à resistência a este tipo de terapêutica.(7)

Os IA, ao bloquear a atividade desta enzima presente no tecido adiposo, diminuem a produção de estrogénio, existindo a redução da concentração de estradiol e estrona.(64) Podemos dividir este grupo de fármacos em IA esteroides e não esteroides.(65) O anastrozol e o letrozol são considerados fármacos não esteroides e inibem de forma reversível a enzima aromatase.(65) Por outro lado, os inibidores esteroides, como o exemestano atuam irreversivelmente.(65)

Como já demonstrado anteriormente, a obesidade encontra-se associada ao aumento da concentração de estrogénio.(44) A maior expressão de aromatase verificada no tecido adiposo de mulheres obesas leva a que este tipo de fármacos possa estar associado a menor eficácia nestas doentes.(4)

Sestak *et al* realizaram um estudo em 4939 mulheres diagnosticadas com CM positivo para RE e/ou recetores de progesterona, das quais 2469 foram submetidas ao tratamento com

anastrozol e 2470 realizaram hormonoterapia através da toma de tamoxifeno.(66) Após 8 anos, verificou-se recorrência da doença em 878 doentes, existindo maior probabilidade de recorrência em mulheres obesas, nomeadamente com IMC superior a 35 kg/m².(66) Ainda, nestas doentes a eficácia do anastrozol foi considerada significativamente diminuída neste estudo.(66)

A ativação da via PI3K/AKT/mTOR, que se encontra amplificada na obesidade devido a mecanismos já descritos anteriormente tais como: o aumento da concentração de estrogénio, de leptina, de adiponectina, de insulina e de outras citocinas pró-inflamatórias como o fator NF-κB, é um dos mecanismos que leva à resistência terapêutica dos IA.(12,13) Para além disto, em tumores mamários positivos para RE verifica-se frequentemente a presença de uma mutação no gene PI3KCA que codifica a subunidade p100 da via PI3K e que resulta na ativação da mesma.(13) Baselga *et al* realizaram um estudo em 724 doentes diagnosticadas com CMPRE em estadio avançado e em período pós-menopausa que tinham apresentado recidiva ou progressão da doença face ao tratamento prévio com letrozol ou anastrozol.(67) Concluiu-se que aquelas tratadas com exemestano associado a everolimus, fármaco responsável pela inibição da proteína mTOR, apresentaram maior sobrevivência livre de progressão.(67)

O aumento da expressão proteína *fibroblast growth factor receptor 1* (FGFR1) está associado à resistência do CMPRE ao tratamento com IA.(12, 68) Em doentes obesas, o tecido adiposo em excesso é responsável pela amplificação da expressão deste recetor nas células tumorais mamárias.(12) Mesmo após a privação hormonal de estrogénio, o crescimento tumoral é estimulado pela expressão de FGFR1.(12)

Outro mecanismo que poderá explicar a resistência a IA em mulheres obesas é a presença dos metabolitos 25 e 27-HC, resultantes da oxidação do colesterol.(55) Estudos demonstraram que, mesmo após o tratamento com IA, existe aumento de 27-HC em células MCF-7 e, tal foi descrito anteriormente, estes metabolitos apresentam a capacidade de estimular o crescimento tumoral de CMPRE.(55)

Relativamente aos SERMs, o tamoxifeno é um dos fármacos mais utilizados, sendo antagonista estrogénico no tecido mamário.(69) O mesmo é metabolizado ao nível hepático, transformando-se em 4-hidrotamoxifeno.(12) Este metabolito, inibe a proliferação celular, ao bloquear os RE no tecido mamário.(12)

Jiralerspong *et al* realizaram em estudo em 6342 mulheres diagnosticadas com CM, a maioria de estadio I e II, das quais 77% apresentavam positividade para RE.(70) Concluiu-se que as doentes obesas pertencentes a este subgrupo e que foram tratadas com tamoxifeno,

apresentavam menor sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global, tendo a obesidade um impacto negativo significativo.(70)

A resistência do CMPRE ao tratamento com tamoxifeno pode ser também explicada pela hiperleptinemia presente na obesidade.(11) Em células MCF-7 positivas para RE verificou-se que, aquelas expostas a altas concentrações de leptina, apresentaram maior expressão de Med1, responsável pela ativação da transcrição de genes associados ao ERE, já descrito anteriormente.(71) Apesar do uso de tamoxifeno, a ação desta proteína continuou a verificar-se, podendo assim explicar-se um dos mecanismos de resistência do CMPRE ao tratamento com este fármaco.(71)

Para além deste mecanismo, verifica-se que a resistência ao tratamento com o tamoxifeno se associa ao aumento da secreção de IL-6 pelos macrófagos existentes no tecido adiposo em doentes obesas.(20) No estudo realizado por Tsoi *et al*, concluiu-se que a resistência a este fármaco poderia ser revertida através do uso de tocilizumab, um inibidor dos recetores da IL-6.(72) Acredita-se que a IL-6 ativa a via *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), promovendo o processo de angiogénese e induzindo a proliferação tumoral.(72)

Por outro lado, num estudo *in vitro* com células MCF-7 inoculadas num meio de cultura com tamoxifeno, concluiu-se que aquelas expostas previamente a um meio rico em adipócitos apresentaram um maior crescimento.(73) Estas células apresentaram diminuição da transcrição do gene codificador da proteína *thioredoxin-interacting protein* (TXNIP), supressora do crescimento tumoral.(73) Em particular, em estudos anteriores em doentes diagnosticadas com CM, a diminuição da expressão do gene referido associava-se a menor sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão.(73) Assim, este estudo demonstra o papel dos adipócitos presentes no tecido mamário relativamente à resistência ao tamoxifeno em doentes obesas diagnosticadas com CMPRE.(73)

O fulvestrant, pertencente à classe dos SERDs, é um antagonista competitivo dos RE.(7) A sua ligação com o RE alfa provoca a sua degradação.(65) Em tumores que apresentem resistência ao tratamento com SERMS ou IA, o fulvestrant poderá ser utilizado como 2ª linha ou ainda como 1ª linha em doentes que apresentem CMPRE em estadio IV ou com recidiva locorregional irrissecável.(65,74) Um dos principais mecanismos de resistência de CM é a mutação do ESR1, gene que codifica a expressão de recetores de estrogénio, sendo que fármaco referido apresenta ação direta contra este tipo de alteração. (65,75)

Gevorgyan *et al* estudaram durante 6 anos a resposta terapêutica ao tratamento com fulvestrant em 75 mulheres pós-menopáusicas diagnosticadas com CMPRE em estadio avançado.(62) Foi medido o IMC em todas as participantes do estudo e cerca de 16% das

doentes foram consideradas obesas.(62) Concluiu-se que obesidade se associava um menor benefício clínico perante a terapêutica com o fármaco referido.(62) O mesmo foi definido, tendo em conta o carácter paliativo deste tratamento, como a estabilidade da doença por pelo menos 6 meses.(62) Pelo contrário, mulheres com IMC inferior a 25 kg/m² demonstraram 2,5 vezes maior probabilidade de obter melhores resultados.(62)

Pizzuti *et al.* realizaram um estudo em 161 mulheres diagnosticadas com CM metastático que se encontravam no período pós-menopausa.(76) Deste grupo, 63 doentes apresentavam tumores positivos para RE e resistência à terapêutica adjuvante com IA realizado previamente, já que se verificou recorrência ou progressão da doença durante ou posteriormente à realização do tratamento referido.(76) Estas doentes foram tratadas com fulvestrant, como de 2^a linha terapêutica.(76) Concluiu-se que o IMC elevado se associava a menor sobrevivência livre de progressão de doença.(76)

A ativação da via PI3K através do NF-κB é um dos mecanismos que pode explicar a resistência terapêutica ao fulvestrant.(77) A expressão deste fator é promovida pelo ambiente de *stress* metabólico inerente à obesidade, devido ao aumento de espécies reativas de oxigénio, da lipólise e dos metabolitos resultantes da mesma, ao nível do tecido adiposo. (62)

A adoção de um estilo de vida saudável e o seu impacto em doentes tratadas com hormonoterapia

Goodwin *et al*/procuraram saber qual o impacto da adoção de medidas de estilo de vida mais saudável em 338 mulheres pós-menopáusicas obesas ou com excesso de peso a receberem hormonoterapia com letrozol.(78) Durante 2 anos, todas as doentes foram informadas da importância da adoção de uma dieta saudável e da realização de exercício físico.(79) No entanto, houve uma intervenção mais dirigida para o grupo de 171 mulheres, onde se realizaram consultas telefónicas mensalmente cujo objetivo era diminuir em 10% o peso corporal, através da adoção de um regime alimentar com uma diminuição de 20% das calorias ingeridas e o aumento da atividade física.(79) A perda de peso foi significativa nas doentes que foram sujeitas a esta intervenção mais dirigida, existindo em média a diminuição adicional de 3,7 quilos em comparação às restantes 167 mulheres.(79) As doentes foram seguidas durante 8 anos após o início do estudo, sendo que se concluiu que o grupo que obteve a perda de peso mais significativa apresentava menor número de casos de recorrência e maior sobrevivência global.(78)

Caffa *et al*/demonstraram que a adoção de uma alimentação com baixa concentração calórica, e que, por isso, se assemelha à dieta de jejum intermitente, era capaz de reverter a resistência à terapêutica com fulvestrant e tamoxifeno.(80) Para obter este resultado, neste estudo foram

utilizadas 3 linhagens de células tumorais mamárias positivas para recetores hormonais, nomeadamente as células MCF-7, que posteriormente foram inoculadas em ratos.(80) Para além disto, ainda se utilizou enxertos obtidos de tumores mamários positivos para RE a partir de uma amostra constituída por mais de 150 doentes diagnosticadas com CM.(80) As células tumorais que foram submetidas ao meio de cultura com tamoxifeno ou fulvestrant e expostas a menor concentração de glicose, apresentaram menor viabilidade e crescimento relativamente ao grupo controlo.(80) Ainda se verificou a inibição do mecanismo de ação genómica associado ao estradiol, já descrito anteriormente, existindo diminuição da transcrição dos genes TFF1, PGR e GREB1, promotores de crescimento tumoral.(80) Os ratos que receberam o xenoenxerto constituído por células MCF-7, foram sujeitos a diferentes regimes alimentares.(80) Concluiu-se que aqueles tratados com tamoxifeno ou fulvestrant em associação com uma dieta que se assemelhava ao jejum intermitente, apresentaram menor volume tumoral.(80) Para além disto, comprovou-se também que as concentrações plasmáticas de IGF-1, insulina e leptina diminuíram com este tipo de dieta.(80) Por fim, relativamente aos enxertos tumorais provenientes de doentes diagnosticadas com CM tratados com tamoxifeno, verificou-se menor viabilidade nos que foram sujeitos a um meio de cultura que se assemelhava a uma dieta de jejum.(80)

Devido a estes resultados obtidos pré-clinicamente, procurou-se demonstrar o efeito benéfico da adoção deste tipo de regime alimentar em 36 doentes a receberem hormonoterapia.(80) Concluiu-se que em todas as mulheres houve diminuição da concentração plasmática de IGF-1 e leptina.(80) Destaca-se ainda que algumas das doentes que associaram o tratamento hormonal a este tipo de dieta demonstraram maior controlo da doença e maior sobrevivência livre de progressão.(80)

Em suma, a adoção de medidas de estilo de vida mais saudável como o cumprimento de uma dieta adequada e o aumento da atividade física apresenta um impacto positivo em doentes diagnosticadas com CMPRE tratadas através de hormonoterapia.

Conclusão

Este trabalho teve como objetivo esclarecer quais os mecanismos fisiopatológicos associados à obesidade que promoviam o processo de carcinogénese do CMPRE, sintetizados na tabela 1, e ainda, analisar o seu impacto na eficácia da hormonoterapia.

Através desta revisão, concluiu-se que a obesidade é um fator que aumenta o risco de CMPRE, já que, especialmente no período pós-menopáusico, o tecido adiposo é a principal fonte de estrogénio em mulheres obesas. A maior expressão da enzima aromatase e a diminuição de concentração da proteína *SHBG* leva a que consequentemente, exista um aumento da concentração estrogénica no tecido mamário e ao nível sérico. Deste modo, através de mecanismos de ação genómicos e não-genómicos, a interação entre esta hormona esteroide e os seus recetores presentes nas células mamárias promove a proliferação do CMPRE.

Em mulheres obesas verifica-se o aumento da expressão de leptina, já que a sua concentração é proporcional à quantidade de tecido adiposo existente. Verificou-se através de vários mecanismos fisiopatológicos que esta adipocina promove a proliferação tumoral e a metastização do CMPRE, associando-se a pior prognóstico. Destaca-se a sua capacidade de aumentar a expressão da aromatase e de recetores de estrogénio ao nível do tecido mamário. Ainda, a estimulação de vias MAPK, PI3K/AKT e do fator VEGF são também mecanismos que levam à ativação do processo de carcinogénese.

No que diz respeito à adiponectina, os estudos analisados demonstraram resultados contraditórios. Por um lado, através da inibição da via MAPK e indução da apoptose celular, esta adipocina apresentou uma função protetora contra o CM. Contrariamente, outros artigos demonstraram que a adiponectina contribuía para o pior prognóstico do CMPRE, já que aumenta a expressão da aromatase e estimula as ações genómicas e não genómicas, já abordadas anteriormente.

Relativamente à hiperinsulinémia e ao aumento da expressão de IGF-1 presentes na obesidade, concluiu-se que o processo de carcinogénese do CMPRE é desencadeado devido ao aumento da expressão de IRS-1, levando à inibição da apoptose pela estimulação da via PI3K e à ativação da transcrição de genes promotores do crescimento celular. Ainda se verificou maior produção de estrogénio, que consequentemente induz o crescimento de células tumorais mamárias positivas para RE, através do aumento da expressão da enzima aromatase e da menor produção de *SHBG*. Para além destes mecanismos descritos, são

ativadas as vias MAPK, PI3K/AKT e mTOR que promovem a proliferação celular pelo mecanismo de ação não genómica.

O aumento do colesterol sérico, frequentemente presente em doentes obesas, foi igualmente um dos mecanismos abordados. Os metabolitos resultantes da sua oxidação apresentaram em estudos *in vitro* a capacidade de atuar como agonistas dos RE, estimulando o crescimento tumoral.

Destacou-se ainda o estado inflamatório crónico inerente à obesidade devido à produção de citocinas. De forma resumida, o TNF- α e a PGE2 contribuem para maior expressão de aromatase, enquanto que o fator NF- κ B e os ácidos gordos livres intervêm na ativação das vias PI3K e mTOR, respetivamente. Ao nível metabólico, existe por outro lado o consumo de ácidos gordos a partir do processo de glicólise neste tipo de células que promove a sua proliferação. Ainda se salienta o papel da apelina, adipocina que através da ativação da via ERK1/2 e do aumento da expressão de ciclina D1, promove a proliferação de células tumorais.

Por fim, no que diz respeito à hormonoterapia, nas doentes obesas demonstrou-se eficácia reduzida das três classes de fármacos (IA, SERMs e SERDs). Relativamente aos IA, o aumento da expressão da enzima aromatase verificada em doentes obesas, a ativação das vias PI3K/AKT/mTOR e expressão do recetor FGFR1, foram alguns dos mecanismos abordados que poderão justificar a resistência ao tratamento com esta classe de fármacos em mulheres obesas diagnosticadas com CMPRE. Destaca-se ainda o pior prognóstico de doentes tratadas com tamoxifeno, fármaco pertencente à classe dos SERMs, existindo menor sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global. A hiperleptinémia, a ativação da via STAT3 pela IL-6 e a menor expressão da proteína TXNIP, supressora do crescimento tumoral, poderão esclarecer o papel dos adipócitos presentes no tecido mamário relativamente à resistência ao tamoxifeno. Especialmente em doentes obesas diagnosticadas com CMPRE em estadio IV, a hormonoterapia com fulvestrant associou-se a pior prognóstico, sendo a expressão do fator NF- κ B e da via PI3K os principais mecanismos envolvidos.

A adoção de medidas de estilo de vida mais saudável como o cumprimento de uma dieta adequada e o aumento da atividade física demonstrou um impacto positivo em doentes obesas diagnosticadas com CMPRE, reduzindo a resistência associada à hormonoterapia.

Em suma, a obesidade, atualmente um problema de saúde global, apresenta-se como fator de risco do CMPRE. Estas doentes deverão ser informadas relativamente ao pior prognóstico que poderá existir associado à obesidade, já que têm um risco acrescido de resistência à

hormonoterapia. Por último, é fundamental estabelecer um plano terapêutico individualizado para minimizar os efeitos negativos da obesidade no prognóstico destas doentes.

Tabela 1. Mecanismos fisiopatológicos associados à obesidade que promovem o processo de carcinogénese do CMPRE.

Hormona/ Adipocina/ Fator inflamatório	Expressão em doentes obesas	Recetor	Mecanismos que promovem o processo de carcinogénese do CMPRE	Resultados
Estrogénio	↑	ER- α ; ER- β	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mecanismo de ação genómica 2. Mecanismo de ação não-genómica 3. Fosforilação vias MAPK e PI3K/AKT 4. Aumento da concentração de ROS 5. Quinonas 6. Ativação de PCK e G1P13 	<ol style="list-style-type: none"> 1 e 2. Aumento da transcrição de genes promotores de crescimento celular 3. Aumento da viabilidade de células tumorais mamárias positivas para RE 4 e 5. Dano do DNA celular 6. Maior capacidade de sobrevivência e inibição da apoptose de células tumorais mamárias positivas para RE
Leptina	↑	Ob-R	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento da expressão de aromatase 2. Maior expressão de RE 3. Fosforilação vias MAPK e PI3K/AKT 4. Aumento da expressão de VEGF, Bcl-2 e <i>survivin</i>; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento da concentração de estrogénio ao nível mamário 2. Maior sensibilidade face à ação dos estrogénios 3. Promove a sobrevivência das células tumorais positivas para RE 4. Inibição da apoptose celular

Adiponectina	↓	AdipoR1, AdipoR2, T- caderina	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ativação incompleta da via AMPK que leva a aumento da expressão de aromatase 2. Ativação da via MAPK que leva à estimulação dos mecanismos de ação genómica e não-genómica do estradiol 3. Maior expressão de ciclina D1 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento da concentração de estrogénio ao nível mamário 2. Aumento da transcrição de genes promotores de crescimento celular 3. Proliferação celular
Insulina, IGF-1	↑	IR; IGF-1R	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento da expressão da aromatase 2. Inibição da produção de <i>SHBG</i> ao nível hepático 3. Maior expressão de IRS-1, levando a estimulação da via PI3K e ativação de genes c-Myc e ciclina D1 4. Ativação do mecanismo de ação não-genómica através da fosforilação de RE pelas vias MAPK, PI3K/AKT e mTOR 5. Ligação da ciclina 2 com a proteína Cdk2 	<ol style="list-style-type: none"> 1 e 2. Aumento da concentração de estrogénio localmente e de estradiol livre circulante. 3. Inibição da apoptose e aumento da transcrição de genes promotores de crescimento celular 4. Proliferação tumoral 5. Progressão do ciclo celular de células tumorais mamárias positivas para RE

Colesterol, 27-HC, 25-HC	↑	-	1. Estimulação dos RE, desencadeando o mecanismo de ação genómica	1. Crescimento tumoral e proliferação celular
TNF- α	↑	-	1. Aumento da concentração da aromatase. 2. Diminuição da <i>SHBG</i> 3. Aumento da expressão de Bcl2	1 e 2. Aumento da concentração de estrogénio 3. Inibição da apoptose de celular de células tumorais positivas para RE.
PGE2	↑	-	1. Ativação de AMP-cíclico que leva a aumento da expressão da aromatase localmente	1. Aumento da concentração de estrogénio ao nível mamário
NF- κ B	↑	-	1. Ativação da via PI3K	1. Inibição da apoptose celular e crescimento tumoral

Ácidos gordos livres	↑	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ativação direta dos RE. 2. Ativação da via mTOR 3. Estimulação do processo de glicólise células tumorais mamárias positivas para RE	1, 2 e 3. Proliferação de células tumorais mamárias positivas para RE
Apelina	↑	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ativação da via ERK1/2 2. Aumento da expressão de ciclina D1 	1 e 2. Proliferação celular e indução do processo de angiogénese

Adaptado com permissão a partir de: (20).

Referências bibliográficas:

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity : Report 2022.
2. Zuo Q, Band S, Kesavadas M, Madak Erdogan Z. Obesity and Postmenopausal Hormone Receptor-positive Breast Cancer: Epidemiology and Mechanisms. Vol. 162, Endocrinology (United States). Endocrine Society; 2021.
3. Sabol RA, Beighley A, Giacomelli P, Wise RM, Harrison MAA, O'donnell BA, et al. Obesity-altered adipose stem cells promote ER+ breast cancer metastasis through estrogen independent pathways. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 2;20(6).
4. Ioannides SJ, Barlow PL, Elwood JM, Porter D. Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review. Vol. 147, *Breast Cancer Research and Treatment.* Springer New York LLC; 2014. p. 237–48.
5. Gravena AAF, Lopes TCR, Demitto M de O, Borghesan DHP, Dell' Agnolo CM, Brischiliari SCR, et al. The obesity and the risk of breast cancer among pre and postmenopausal women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2018 Sep 1;19(9):2429–36.
6. Namazi N, Irandoost P, Heshmati J, Larijani B, Azadbakht L. The association between fat mass and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 38, *Clinical Nutrition.* Churchill Livingstone; 2019. p. 1496–503.
7. Barone I, Caruso A, Gelsomino L, Giordano C, Bonofiglio D, Catalano S, et al. Obesity and endocrine therapy resistance in breast cancer: Mechanistic insights and perspectives. *Obesity Reviews.* 2022 Feb 1;23(2).
8. Saxton JM, Pickering K, Wane S, Crank H, Anderson AS, Cain H, et al. The experiences and perceptions of female breast cancer patients regarding weight management during and after treatment for oestrogen-receptor positive disease: a qualitative study. *BMC Cancer.* 2022 Dec 1;22(1).
9. McGown C, Birerdinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. Vol. 18, *Clinics in Liver Disease.* 2014. p. 41–58.

10. Santa-Maria CA, Yan J, Xie XJ, Euhus DM. Aggressive estrogen-receptor-positive breast cancer arising in patients with elevated body mass index. *Int J Clin Oncol*. 2015 Apr 1;20(2):317–23.
11. Gérard C, Brown KA. Obesity and breast cancer – Role of estrogens and the molecular underpinnings of aromatase regulation in breast adipose tissue. Vol. 466, *Molecular and Cellular Endocrinology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 15–30.
12. Bhardwaj P, Au CMC, Benito-Martin A, Ladumor H, Oshchepkova S, Moges R, et al. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. Vol. 189, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 161–70.
13. Lønning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: Clinical state of the art and questions that remain to be solved. Vol. 20, *Endocrine-Related Cancer*. 2013.
14. Schairer C, Fuhrman BJ, Boyd-Morin J, Genkinger JM, Gail MH, Hoover RN, et al. Quantifying the role of circulating unconjugated estradiol in mediating the body mass index-breast cancer association. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2016 Jan 1;25(1):105–13.
15. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and Inflammation: New Insights into Breast Cancer Development and Progression. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2013 Oct 25;33:46–51.
16. Gravena AAF, Lopes TCR, Demitto M de O, Borghesan DHP, Dell' Agnolo CM, Brischiliari SCR, et al. The obesity and the risk of breast cancer among pre and postmenopausal women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018 Sep 1;19(9):2429–36.
17. Benedetto C, Salvagno F, Canuto EM, Gennarelli G. Obesity and female malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 May 1;29(4):528–40.
18. Kakugawa Y, Tada H, Kawai M, Suzuki T, Nishino Y, Kanemura S, et al. Associations of obesity and physical activity with serum and intratumoral sex steroid hormone levels among postmenopausal women with breast cancer: analysis of paired serum and tumor tissue samples. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Feb 1;162(1):115–25.
19. Tong Y, Zhu S, Chen W, Chen X, Shen K. Association of Obesity and Luminal Subtypes in Prognosis and Adjuvant Endocrine Treatment Effectiveness Prediction in Chinese Breast Cancer Patients. *Front Oncol*. 2022 May 5;12.

20. Wu Y, Li X, Li Q, Cheng C, Zheng L. Adipose tissue-to-breast cancer crosstalk: Comprehensive insights. Vol. 1877, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. Elsevier B.V.; 2022.
21. Pang Y, Wei Y, Kartsonaki C. Associations of adiposity and weight change with recurrence and survival in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Vol. 29, *Breast Cancer*. Springer; 2022. p. 575–88.
22. Hall JM, Couse JF, Korach KS. The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogen Receptor Signaling. Vol. 276, *Journal of Biological Chemistry*. 2001. p. 36869–72.
23. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: Convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. Vol. 19, *Molecular Endocrinology*. 2005. p. 833–42.
24. Santen RJ, Song RX, Mcpherson R, Kumar R, Adam L, Jeng MH, et al. The role of mitogen-activated protein (MAP) kinase in breast cancer. Vol. 80, *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2002.
25. Bowers LW, Cavazos DA, Maximo IXF, Brenner AJ, Hursting SD, DeGraffenried LA. Obesity enhances nongenomic estrogen receptor crosstalk with the PI3K/Akt and MAPK pathways to promote in vitro measures of breast cancer progression. *Breast Cancer Research*. 2013 Jul 23;15(4).
26. Lee A v., Oesterreich S, Davidson NE. *MCF-7 Cells - Changing the Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years*. Vol. 107, *Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press; 2015.
27. Chaudhri RA, Olivares-Navarrete R, Cuenca N, Hadadi A, Boyan BD, Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor- α 36 (ER α 36). *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Mar 2;287(10):7169–81.
28. Cheriya V, Kuhns MA, Jacobs BS, Evangelista P, Elson P, Downs-Kelly E, et al. G1P3, an interferon- and estrogen-induced survival protein contributes to hyperplasia, tamoxifen resistance and poor outcomes in breast cancer. *Oncogene*. 2012 Apr 26;31(17):2222–36.
29. Dubois V, Jardé T, Delort L, Billard H, Bernard-Gallon D, Berger E, et al. Leptin induces a proliferative response in breast cancer cells but not in normal breast cells. *Nutr Cancer*. 2014 May 19;66(4):645–55.

30. Koprivčić I, Marjanović K, Matić A, Levak MT, Lovrić I, Pauzar B, et al. SERUM LEPTIN LEVEL IN BREAST CANCER. *Acta Clin Croat.* 2022;61(1):79–85.
31. Hosney M, Sabet S, El-Shinawi M, Gaafar KM, Mohamed MM. Leptin is overexpressed in the tumor microenvironment of obese patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Exp Ther Med.* 2017 May 1;13(5):2235–46.
32. Llanos AAM, Lin Y, Chen W, Yao S, Norin J, Chekmareva MA, et al. Immunohistochemical analysis of adipokine and adipokine receptor expression in the breast tumor microenvironment: Associations of lower leptin receptor expression with estrogen receptor-negative status and triple-negative subtype. *Breast Cancer Research.* 2020 Feb 11;22(1).
33. Cho YA, Sung MK, Yeon JY, Ro J, Kim J. Prognostic role of interleukin-6, interleukin-8, and leptin levels according to breast cancer subtype. *Cancer Res Treat.* 2013 Sep;45(3):210–9.
34. Strong AL, Ohlstein JF, Biagas BA, Rhodes L v., Pei DT, Tucker HA, et al. Leptin produced by obese adipose stromal/stem cells enhances proliferation and metastasis of estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Research.* 2015 Aug 19;17(1).
35. Gonzalez-Perez RR, Xu Y, Guo S, Watters A, Zhou W, Leibovich SJ. Leptin upregulates VEGF in breast cancer via canonic and non-canonical signalling pathways and NFκB/HIF-1α activation. *Cell Signal.* 2010 Sep;22(9):1350–62.
36. Naimo GD, Gelsomino L, Catalano S, Mauro L, Andò S. Interfering Role of ERα on Adiponectin Action in Breast Cancer. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology.* Frontiers Media S.A.; 2020.
37. Minatoya M, Kutomi G, Asakura S, Otokozawa S, Sugiyama Y, Nagata Y, et al. Equol, adiponectin, insulin levels and risk of breast cancer. Vol. 14, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2013. p. 2191–9.
38. Andò S, Naimo GD, Gelsomino L, Catalano S, Mauro L. Novel insights into adiponectin action in breast cancer: Evidence of its mechanistic effects mediated by ERα expression. Vol. 21, *Obesity Reviews.* Blackwell Publishing Ltd; 2020.
39. Mauro L, Pellegrino M, de Amicis F, Ricchio E, Giordano F, Rizza P, et al. Evidences that estrogen receptor α interferes with adiponectin effects on breast cancer cell growth. *Cell Cycle.* 2014 Feb 15;13(4):553–64.

40. Mauro L, Pellegrino M, Giordano F, Ricchio E, Rizza P, de Amicis F, et al. Estrogen receptor- α drives adiponectin effects on cyclin D1 expression in breast cancer cells. *FASEB Journal*. 2015 May 1;29(5):2150–60.
41. Lero MW, Shaw LM. Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 May 1;527.
42. Motallebnezhad M, Aghebati-Maleki L, Jadidi-Niaragh F, Nickho H, Samadi-Kafil H, Shamsasenjan K, et al. The insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) in breast cancer: biology and treatment strategies. Vol. 37, *Tumor Biology*. Springer Science and Business Media B.V.; 2016. p. 11711–21.
43. Guo B, Lv Z, Cui C, Wang W. IGF-1R Transported to the Cell Nuclei to Regulate the Proliferation of Breast Cancer Cells. *Cell Biochem Biophys*. 2021 Dec 1;79(4):801–13.
44. Azrad M, Demark-Wahnefried W. The Association Between Adiposity and Breast Cancer Recurrence and Survival: A Review of the Recent Literature. Vol. 3, *Current Nutrition Reports*. Current Science Inc.; 2014. p. 9–15.
45. Kaaks R, Johnson T, Tikk K, Sookthai D, Tjønneland A, Roswall N, et al. Insulin-like growth factor i and risk of breast cancer by age and hormone receptor status - A prospective study within the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014 Jun 1;134(11):2683–90.
46. Lubián López DM, Butrón Hinojo CA, Castillo Lara M, Sánchez-Prieto M, Sánchez-Borrego R, Mendoza Ladrón de Guevara N, et al. Relationship of breast volume, obesity and central obesity with different prognostic factors of breast cancer. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
47. Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer. Vol. 14, *Molecular Cancer*. BioMed Central Ltd.; 2015.
48. Fuentes-Mattei E, Velazquez-Torres G, Phan L, Zhang F, Chou PC, Shin JH, et al. Effects of obesity on transcriptomic changes and cancer hallmarks in estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jul 9;106(7).
49. Belardi V, Gallagher EJ, Novosyadlyy R, Leroith D. Insulin and IGFs in obesity-related breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013 Dec;18(3–4):277–89.

50. Goodwin P. Abstract ES9-3: Targeted interventions: Metformin and lifestyle change. *Cancer Res.* 2016 Feb 15;76(4_Supplement):ES9-3-ES9-3.
51. Chan DSM, Norat T. Obesity and Breast Cancer: Not Only a Risk Factor of the Disease. Vol. 16, *Current Treatment Options in Oncology*. Springer New York LLC; 2015.
52. Krie A.K., Bohlen K.N., Hu Y., Ageton C., Demuth H., Norfolk D., et al. Low carbohydrate dietary intervention improves insulin, hormonal levels and inflammatory markers in early stage, postmenopausal breast cancer survivors. *Cancer Res.* 2013 Dec 15;
53. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. Vol. 21, *Breast Cancer Research*. BioMed Central Ltd.; 2019.
54. Pandrangi SL, Chittineedi P, Chikati R, Mosquera JAN, Llaguno SNS, Mohiddin GJ, et al. Role of Lipoproteins in the Pathophysiology of Breast Cancer. Vol. 12, *Membranes*. MDPI; 2022.
55. Centonze G, Natalini D, Piccolantonio A, Salemme V, Morellato A, Arina P, et al. Cholesterol and Its Derivatives: Multifaceted Players in Breast Cancer Progression. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
56. Baek AE, Nelson ER. The Contribution of Cholesterol and Its Metabolites to the Pathophysiology of Breast Cancer. Vol. 7, *Hormones and Cancer*. Springer US; 2016. p. 219–28.
57. Lu DL, le Cornet C, Sookthai D, Johnson TS, Kaaks R, Fortner RT. Circulating 27-hydroxycholesterol and breast cancer risk: Results from the Epic-Heidelberg cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Apr 1;111(4):365–71.
58. Lappano R, Recchia AG, de Francesco EM, Angelone T, Cerra MC, Picard D, et al. The cholesterol metabolite 25-Hydroxycholesterol activates estrogen receptor α -Mediated signaling in cancer cells and in cardiomyocytes. *PLoS One.* 2011;6(1).
59. Krie A, Bohlen K, Demuth H, Ageton C, Norfolk D, Kittelsrud J, et al. Abstract P4-09-04: Weight loss and lipid-lowering efficacy of a low carbohydrate, calorie restricted diet intervention on postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Res.* 2013 Dec 15;73(24_Supplement):P4-09-04-P4-09–04.
60. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: Adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clinical Cancer Research.* 2013 Nov 15;19(22):6074–83.

61. Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, et al. Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. *Cancer Discov.* 2012 Apr;2(4):356–65.
62. Gevorgyan A, Bregni G, Galli G, Ganzinelli M, Martinetti A, Vullo S lo, et al. Body mass index and clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Tumori.* 2016 Jul 1;102(4):e11–4.
63. Ruiz MP, Tarifa CM, Qureshi R, Yoon H, Shin M, Kurani H, et al. Abstract 4501: Mammary adipocytes mediate cytokine production and malignant progression of ER-positive breast cancer through NF-kB activation. *Cancer Res.* 2018 Jul 1;78(13_Supplement):4501–4501.
64. Elliott MJ, Ennis M, Pritchard KI, Townsley C, Warr D, Elser C, et al. Association between BMI, vitamin D, and estrogen levels in postmenopausal women using adjuvant letrozole: a prospective study. *NPJ Breast Cancer.* 2020 Dec 1;6(1).
65. Wang Y, Tang SC. The race to develop oral SERDs and other novel estrogen receptor inhibitors: recent clinical trial results and impact on treatment options. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2022 Dec 1;
66. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Jul 20;28(21):3411–5.
67. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine [Internet].* 2012 Feb 9;366(6):520–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1109653>
68. Mouron S, Manso L, Caleiras E, Rodriguez-Peralto JL, Rueda OM, Caldas C, et al. FGFR1 amplification or overexpression and hormonal resistance in luminal breast cancer: rationale for a triple blockade of ER, CDK4/6, and FGFR1. *Breast Cancer Research.* 2021 Dec 1;23(1).
69. Yang G, Newsheer S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. Vol. 139, *Pharmacology and Therapeutics.* 2013. p. 392–404.

70. 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. *Annals of Oncology*. 2013;24(10):2506–14.
71. Nagalingam A, Siddharth S, Parida S, Muniraj N, Avtanski D, Kuppusamy P, et al. Hyperleptinemia in obese state renders luminal breast cancers refractory to tamoxifen by coordinating a crosstalk between Med1, miR205 and ErbB. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Dec 1;7(1).
72. Tsoi H, Man EPS, Chau KM, Khoo US. Targeting the IL-6/STAT3 Signalling Cascade to Reverse Tamoxifen Resistance in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers>
73. Caruso A, Gelsomino L, la Camera G, Giordano C, Panza S, Bonofiglio D, et al. Abstract P4-02-14: Breast cancer cell/adipocyte crosstalk in obesity hampers the efficacy of tamoxifen. *Cancer Res*. 2022 Feb 15;82(4_Supplement):P4-02-14-P4-02–14.
74. Rashmi Kumar N, Berardi R, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2023 Jan. Available from: www.nccn.org
75. Downton T, Zhou F, Segara D, Jeselsohn R, Lim E. Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) in Breast Cancer: Advances, Challenges, and Current Status. Vol. 16, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 2933–48.
76. Pizzuti L, Natoli C, Gamucci T, Mauri M, Sergi D, Lauro L di, et al. Anthropometric, clinical and molecular determinants of treatment outcomes in postmenopausal, hormone receptor positive metastatic breast cancer patients treated with fulvestrant: Results from a real world setting. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017.
77. Yde CW, Emdal KB, Guerra B, Lykkesfeldt AE. NFκB signaling is important for growth of antiestrogen resistant breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Aug;135(1):67–78.
78. Goodwin PJ, Segal RJ, Vallis M, Ligibel JA, Pond GR, Robidoux A, et al. The LISA randomized trial of a weight loss intervention in postmenopausal breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2020 Dec 1;6(1).
79. Goodwin PJ, Segal RJ, Vallis M, Ligibel JA, Pond GR, Robidoux A, et al. Randomized trial of a telephone-based weight loss intervention in

postmenopausal women with breast cancer receiving letrozole: The LISA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Jul 20;32(21):2231–9.

80. Caffa I, Spagnolo V, Vernieri C, Valdemarin F, Becherini P, Wei M, et al. Fasting-mimicking diet and hormone therapy induce breast cancer regression. *Nature*. 2020 Jul 23;583(7817):620–4.