



RELAÇÃO ENTRE CÂNCER DE MAMA E OBESIDADE: UMA REVISÃO NARRATIVA

RELATIONSHIP BETWEEN BREAST CANCER AND OBESITY: A NARRATIVE REVIEW

Magno Augusto Gomes. Discente do Curso de Medicina (UEFS).
magnoaugusto100@gmail.com

Marcus Vinícius Sousa Mendes. Discente do Curso de Medicina (UEFS)
marcusssm@hotmail.com

Rodolfo Baptista Giffoni. Discente do Curso de Medicina (UEFS).
rodolfo.baptista@hotmail.com

Flávio Amorim Machado. Professor Auxiliar do Curso de Medicina (UEFS). Mestre em Ciências da Saúde (UNESP). Mastologista (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer); Especialização em Ginecologia-Obstetrícia Hospital Ipiranga).
famachado@uefs.br

Carla Borges de Andrade. Professora Adjunta (UEFS). Doutora em Educação (UFBA). Mestre em Desenho, Cultura e Interatividade (UEFS). Licenciada em Educação Física (UEFS). Líder NUPEFES (UEFS).
cbandrade@uefs.br

RESUMO

O câncer de mama é uma doença multifacetada e ocupa o segundo lugar entre as malignidades globais em mulheres, após o câncer de pele não melanoma. A natureza complexa dessa doença demanda um entendimento mais profundo de seus subtipos, vias moleculares e fatores de risco associados. A obesidade, com sua prevalência global crescente, emerge como um significativo fator de risco modificável para o câncer de mama. Esta revisão narrativa explora a literatura recente do PubMed (2003-2024), analisando 35 estudos selecionados para investigar a

ABSTRACT

Breast cancer stands as a multifaceted disease and ranking second among global malignancies in women after non-melanoma skin cancer. The intricate nature of this disease warrants a deeper understanding of its subtypes, molecular pathways, and associated risk factors. Obesity, with its escalating global prevalence, emerges as a significant modifiable risk factor for breast cancer. This narrative review delves into recent literature from PubMed (2003-2024), exploring the intricate interplay between obesity and breast cancer. Analyzing 35

complexa interação entre obesidade e câncer de mama. Os resultados destacam o impacto prejudicial da obesidade, especialmente em mulheres pós-menopausa, na incidência, prognóstico e mortalidade do câncer de mama. Mecanicamente, a obesidade contribui para uma maior produção de estrogênio, um estado pró-inflamatório, hipovitaminose D e hiperinsulinemia, todos implicados na progressão da neoplasia mamária. *Insights* de estudos epidemiológicos e fisiológicos elucidam como o excesso de adiposidade, especialmente a gordura abdominal, cria um ambiente inflamatório, altera os níveis hormonais e aumenta a resistência à insulina, culminando em um ambiente propício para a carcinogênese mamária. Compreender essas vias intrincadas não apenas destaca a necessidade de intervenções no estilo de vida, como também aponta o papel crítico da detecção precoce e de estratégias terapêuticas personalizadas na mitigação do ônus do câncer de mama, especialmente em populações de alto risco.

Palavras-chave: câncer de mama; nódulo mamário; obesidade; menopausa.

selected studies, our findings underscore the detrimental impact of obesity, particularly in postmenopausal women, on breast cancer incidence, prognosis, and mortality. Mechanistically, obesity contributes to increased estrogen production, a pro-inflammatory state, hypovitaminosis D, and hyperinsulinemia, all implicated in mammary neoplasia progression. Insights from epidemiological and physiological studies elucidate how excess adiposity, notably abdominal fat, fosters an inflammatory milieu, alters hormone levels, and heightens insulin resistance, culminating in a conducive environment for breast carcinogenesis. Understanding these intricate pathways not only underscores the need for lifestyle interventions but also points to the critical role of early detection and tailored therapeutic strategies in mitigating the burden of breast cancer, especially in high-risk populations.

Keywords: breast cancer; breast nodule; obesity; menopause.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma mamário é uma doença complexa e multifacetada, sendo a segunda neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no mundo, superada apenas pelo câncer de pele não melanoma. De acordo com o *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), em 2020, foram registrados aproximadamente 2,2 (dois vígula dois) milhões de novos casos e 684 (seiscentas e oitenta e quatro) mil mortes causadas por essa doença (Sung *et al.*, 2021). No Brasil, o câncer de mama é a principal causa de morte por câncer entre as mulheres, com cerca de 18.139 (dezoito mil, cento e trinta e nove) óbitos em 2021 e uma estimativa de 73.610 (setenta e três mil, seiscentos e dez) novos casos anuais entre 2023 e 2025 (INCA, 2022).

Diante da diversidade presente nesse tipo de câncer, tornou-se essencial identificar diferentes subtipos moleculares por meio da análise de microarranjos de DNA. Utilizando os receptores hormonais de estrogênio e progesterona, juntamente com o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), foi possível classificar o câncer de mama em luminal A e B, triplo negativo e HER2 positivo (Carey *et al.*, 2006).

Cada subtipo apresenta um perfil genético único, associado a um comportamento biológico específico. Em termos de categorização baseada em estágios, características histológicas e invasão tumoral, destaca-se o carcinoma invasivo da mama (CIM) de tipo não especial (TNE), também conhecido como carcinoma ductal invasivo sem outra especificação, que representa 70 a 75% de todos os tumores invasivos de mama (Surabhi *et al.*, 2023).

Existem diversos fatores de risco associados ao câncer de mama, como idade avançada, sexo feminino, etnia branca, tabagismo e aumento da gordura corporal. Dentre esses, a obesidade se destaca devido à sua prevalência global crescente. Segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), projeta-se que, em 2025, haverá 2,3 (dois vírgula três) bilhões de adultos com sobrepeso e 700 (setecentos) milhões de obesos. Além disso, a obesidade é um dos principais fatores de risco modificáveis para o câncer de mama, tornando sua prevenção e controle ainda mais cruciais (Siegel *et al.*, 2021).

A obesidade é definida como um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30kg/m² (trinta quilos por metro quadrado). Diversos estudos epidemiológicos associam esse quadro clínico ao aumento da incidência de câncer de mama no período pós-menopausa, por meio de mecanismos complexos, principalmente relacionados a níveis anormais de estrogênio, insulina e adipocinas. Além disso, a obesidade está associada a um pior prognóstico em pacientes com neoplasia mamária, resultando em maior incidência de metástases linfonodais e à distância, aumento da carga tumoral e maior risco de recidiva do tumor (Sebastian *et al.*, 2016).

Diante desse cenário, torna-se essencial compreender a relação entre obesidade e câncer de mama para lançar luz sobre essa temática e desenvolver estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Esta revisão narrativa explora os mecanismos, as implicações clínicas e as abordagens

terapêuticas atuais, com o objetivo de fornecer uma visão abrangente sobre como a obesidade influencia o desenvolvimento e o prognóstico do câncer de mama.

2 MATERIAIS E MÉTODO

Este estudo é uma revisão narrativa sobre a conexão entre câncer de mama e obesidade, com base nas publicações do PubMed, de 2003 a 2024. A revisão narrativa é um método utilizado quando se pretende “[...] descrever e discutir o desenvolvimento ou o ‘estado da arte’ de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual” (Rother, 2007, p. 01). Artigos decorrentes de estudos que adotam esse perfil metodológico, como é o caso deste, não precisam se preocupar com o detalhamento de informações, tais como as fontes, as metodologias e os critérios de inclusão e exclusão utilizados na seleção dos estudos. Sua constituição inclui “[...] análise da literatura publicada e análise crítica pessoal do autor” (Rother, 2007, p. 01).

Assim sendo, optamos por um levantamento de artigos científicos disponíveis em ambiente digital que abordassem mulheres obesas ou com sobrepeso que desenvolveram câncer de mama. Para tanto, foram usados os operadores booleanos "(Obesidade OR sobrepeso) AND (Câncer de mama OR Carcinoma de mama)", e aplicados filtros para livros e documentos, ensaios clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados. Dos 571 (quinhentos e setenta e um) artigos encontrados, 35 (trinta e cinco) foram selecionados e analisados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão narrativa foi analisado o que há de mais recente e relevante na literatura acerca da relação entre a obesidade e o câncer de mama em mulheres de diversas idades e etnias. Os principais achados sugerem: (1) a obesidade pode estar associada a um pior prognóstico, maior incidência e mortalidade do câncer de mama;

(2) o excesso de adiposidade apresenta uma ação multifatorial no aumento do risco de neoplasia mamária; (3) entre os fatores de risco relacionados ao excesso de gordura, a produção de estrógenos, estado pró-inflamatório, hipovitaminose D e hiperinsulinemia podem ter uma relação mais significativa com a incidência e prognóstico do câncer mamário, principalmente em mulheres pós-menopausa.

A literatura demonstra que a obesidade é um fator de pior prognóstico para a evolução de diversos fenótipos de câncer de mama, especialmente aqueles com receptores hormonais positivos. Estudos mostram que mulheres obesas apresentam uma maior incidência e prevalência de câncer de mama, além de uma maior taxa de mortalidade. Diversas meta-análises evidenciam uma relação positiva entre o ganho de peso e o aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias em mulheres pós-menopáusicas. A magnitude dessa associação é estipulada por um aumento do risco entre 16% a 18% para cada aumento de 5 kg/m² no IMC (Lauby-Secretan *et al.*, 2016).

Os estudos conduzidos por Chlebowski e colaboradores entre 1990 e 2001 são de grande importância para o entendimento do papel da obesidade no prognóstico de pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Dos seus 34 (trinta e quatro) estudos publicados nesse período, 26 (vinte e seis) indicaram que a obesidade era um fator de risco estatisticamente significativo para recorrência e/ou mortalidade para mulheres, tanto antes quanto depois da menopausa. Por outro lado, em oito dos estudos não foi encontrada tal associação entre obesidade e recorrência ou mortalidade.

O estado pró-inflamatório e excesso de peso estão associados ao aumento do risco para vários tipos de câncer. Os mecanismos que contribuem para um aumento na incidência e mortalidade por câncer podem envolver mudanças na atividade inflamatória, atividade de hormônios sexuais, aumento nos níveis de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), e nas vias das adipocinas (Gallagher, LeRoith, 2015). As taxas de câncer relacionadas à obesidade são mais altas em mulheres do que em homens (Steele *et al.*, 2017).

O fator de crescimento semelhante à insulina-I (também conhecida como IGF-I e com função diretamente relacionada ao crescimento e desenvolvimento celular) e a insulina apresentam uma homologia de sequência e compartilham vias de sinalização com semelhantes receptores e proteínas regulatórios. No entanto, o IGF-

I exibe efeitos mitogênicos e antiapoptóticos mais pronunciados, ou seja, com um potencial maior para estimulação ao crescimento celular. Apesar disso, ambos provavelmente possuem ação mitogênica sobre células saudáveis e células epiteliais mamárias transformadas.

Revisões prévias sobre câncer de mama, IGFBP-3 (proteína ligadora e reguladora do IGF-I), e IGF-I concluíram que não há uma associação geral entre os níveis totais de IGFBP-3 ou IGF-I e o risco de câncer de mama aumentado (Fletcher *et al.*, 2005; Renehan *et al.*, 2005). Porém, estudos prospectivos mais recentes vêm mostrando uma significativa relação da neoplasia de mama pós-menopausa com o aumento do IMC, níveis estáveis e aumentados de IGF-1 e insulina (Ahn *et al.*, 2007; Gunter *et al.*, 2009).

Estudos fisiológicos prévios evidenciam que o acúmulo de gordura branca, especialmente a gordura abdominal, está associado a um fenótipo pró-inflamatório (Hotamisligil, 2006). Os adipócitos em expansão, juntamente com a infiltração de leucócitos, produzem diversos mediadores de forma autócrina, capazes de promover ou atenuar a inflamação do tecido adiposo branco (Hotamisligil, 2017). Níveis elevados de IL-6 (interleucina-6), IL-8 (interleucina-8) e TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa), que são citocinas chave no processo inflamatório e desempenham papéis significativos na modulação da resposta imune, estão correlacionados com o estágio clínico da doença, metástases em linfonodos e a expressão de antígenos HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, que participa na regulação da divisão celular). Especificamente, IL-6 e IL-8 mostram um potencial significativo como biomarcadores prognósticos para o câncer (Ma *et al.*, 2017).

Além disso, uma meta-análise demonstrou que a deficiência de 25(OH)D, principal forma da vitamina D circulante na corrente sanguínea, que está diretamente relacionada à presença de câncer de mama, cujo resultado estatístico encontrado foi: RR 1.91, 95% CI: 1.51-2.41, $P < 0.001$. Ou seja, uma evidência robusta de que as pacientes com deficiência de vitamina D possuem 91% mais risco para desenvolver câncer de mama. É possível que a ausência dos efeitos imunomoduladores dessa vitamina influencie a progressão da doença, especialmente em indivíduos obesos que tendem à deficiência dessa vitamina (Hossain *et al.*, 2019).

A associação entre um IMC mais elevado e o risco de câncer de mama pós-menopáusicos pode ser explicada pela conversão periférica de precursores de

estrogênio, originados do tecido adiposo, em estrogênio. Quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maior a quantidade de estrogênios em circulação e, conseqüentemente, maior o risco de incidência e progressão de todos os tipos de câncer de mama, especialmente os sensíveis a hormônios (*Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group, 2003*).

Estudos prospectivos evidenciaram que, ao controlar os níveis de estrogênio, foi observada uma redução significativa na associação entre o IMC e o risco de câncer de mama. Além disso, o excesso de peso, especialmente o aumento da gordura abdominal, leva à resistência à insulina e a níveis cronicamente elevados de insulina no sangue. Isso, por sua vez, reduz a síntese hepática e os níveis sanguíneos de globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Níveis mais baixos de SHBG resultam em um aumento da fração biodisponível tanto da testosterona quanto do estradiol (Rinaldi *et al.*, 2006).

A análise do ajuste para hormônios séricos na relação entre IMC e risco de câncer de mama revelou efeitos significativos para os estrogênios, um efeito moderado para SHBG e um impacto desprezível para os andrógenos. O impacto da redução do estradiol livre foi notável, reduzindo o risco adicional de câncer de mama associado a um aumento de 5 kg/m² no IMC de 19% para 2% (*Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group, 2003*).

4 CONCLUSÃO

Infere-se, através desta revisão narrativa, que a obesidade, especialmente no período pós-menopausa, está associada a um maior risco de desenvolvimento de neoplasia mamária, bem como a prognósticos desfavoráveis. Portanto, é fundamental promover mudanças nos hábitos de vida, incluindo reeducação alimentar e prática de atividades físicas adequadas para a população em geral, mas, especialmente, em grupos estratégicos para a prevenção primária do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

- APOVIAN, C. M. *Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden*. **The American Journal of Managed Care**, [s. l.], v. 22, n. 7 Suppl, p. s176-185, 2016. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/obesity-definition-comorbidities-causes-burden>. Acesso em: 20 de maio de 2024.
- BOUGARET, L. *et al. Adipocyte/breast cancer cell crosstalk in obesity interferes with the anti-proliferative efficacy of tamoxifen*. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. e0191571, 2018. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0191571>. Acesso em: 21 maio 2024.
- CAREY, L. A. *et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study*. **JAMA**, v. 295, n. 21, p. 2492, 2006. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.295.21.2492>. Acesso em: 17 fev. 2024.
- EARLY AND LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER: *diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2023. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519155/>. Acesso em: 17 fev. 2024.
- ENDOGENOUS HORMONES BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. *Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women*. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 16, p. 1218–1226, 20 ago. 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article/95/16/1218/2520391?login=false>. Acesso em: 20 maio 2024.
- FLETCHER, O. *et al. Polymorphisms and circulating levels in the insulin-like growth factor system and risk of breast cancer: a systematic review*. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 14, n. 1, p. 2–19, jan. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668470/>. Acesso em: 18 maio 2024.
- GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. *Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality*. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 3, p. 727–748, jul. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491542/>. Acesso em: 18 maio 2024.
- GUNTER, M. J. *et al. Insulin, Insulin-Like Growth Factor-I, and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women*. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 1, p. 48–60, 7 jan. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639294/>. Acesso em: 18 maio 2024.
- HOSSAIN, S. *et al. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 30, p. 170–184, abr.

2019. Disponível em: [https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577\(18\)30601-6/abstract](https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577(18)30601-6/abstract). Acesso em: 20 maio 2024.

HOTAMISLIGIL, G. S. *Inflammation and metabolic disorders*. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860–867, 14 dez. 2006. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature05485>. Acesso em: 18 maio 2024.

HOTAMISLIGIL, G. S. *Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders*. **Nature**, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 8 fev. 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature21363>. Acesso em: 20 maio 2024.

LAUBY-SECRETAN, B. *et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group*. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 794–798, 25 ago. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754861/>. Acesso em: 18 maio 2024.

MA, Y. *et al. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients*. **Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University**, v. 26, n. 3, p. 421–426, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791816/>. Acesso em: 18 maio 2024.

PARK, J. *et al. Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence*. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 455–465, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2014.94>. Acesso em: 21 maio 2024.

RENEHAN, A. G. *et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. **The Lancet**, [s. l.], v. 371, n. 9612, p. 569–578, 2008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360860269X>. Acesso em: 20 maio 2024.

RENEHAN, A. G. *et al. IGF-I, IGF binding protein-3 and breast cancer risk: comparison of 3 meta-analyses*. **International Journal of Cancer**, v. 115, n. 6, p. 1006–1007; author reply 1008, 20 jul. 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.20975>. Acesso em: 20 maio 2024.

RINALDI, S. *et al. Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: a study within the EPIC cohort*. **International Journal of Cancer**, v. 118, n. 11, p. 2832–2839, 1 jun. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.21730>. Acesso em: 30 maio 2024.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paul. enferm.** 20 (2) jun., 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/>. Acesso em: 10 maio 2024.

SEBASTIANI, F. *et al. Increased Incidence of Breast Cancer in Postmenopausal Women with High Body Mass Index at the Modena Screening Program*. **Journal of Breast Cancer**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 283, 2016. Disponível em: <https://ejbc.kr/DOIx.php?id=10.4048/jbc.2016.19.3.283>. Acesso em: 20 maio 2024.

SIEGEL, R. L. *et al.* *Cancer Statistics*, 2021. **CA: a cancer journal for clinicians**, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 7–33, 2021. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21654>. Acesso em: 20 maio 2024.

STEELE, C. B. *et al.* *Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity - United States, 2005-2014*. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 66, n. 39, p. 1052–1058, 3 out. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5720881/>. Acesso em: 20 maio 2024.