

Associação entre subtipos intrínsecos de câncer de mama e IMC elevado: revisão sistemática

Os mecanismos fisiopatológicos que explicam a associação entre sobrepeso ou obesidade e os subtipos de câncer de mama não estão completamente elucidados. No entanto, alterações atreladas à obesidade, como aumento da liberação de leptina, ácidos graxos livres, TNF- α , hiperinsulinemia crônica e resistência à insulina parecem favorecer a carcinogênese. Dessa forma, esta revisão sistemática visa analisar dados relacionados a um elevado IMC como fator de risco para os diferentes subtipos intrínsecos de câncer de mama em mulheres na pré e pós-menopausa, a fim de identificar se há algum subtipo específico do câncer de mama que esteja associado a um IMC \geq 25 kg/m². Este estudo é uma revisão sistemática foi, implementada segundo o PRISMA-Statement. As bases de dados utilizadas foram: PubMed, LILACS e SciELO, no período de 01 a 30 de novembro de 2022, utilizando os descritores: Neoplasia mamária (Breast Neoplasms), Obesidade (Obesity), índice de massa corporal (Body mass index), fatores de risco (Risk Factors), os quais foram extraídos dos portais Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Tais descritores foram relacionados pelos operadores Booleanos 'AND' ou 'OR'. Foram analisados 229 artigos, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Destes, 21 fazem parte desta revisão sistemática, resultando em um espaço amostral de 24 a 206.263 mulheres, faixa etária de 26 a 97 anos, estado de fisiologia ginecológica (pré-menopausa e pós-menopausa), área geográfica (América do Sul, América do Norte, África e União Europeia) e hábitos de vida (sedentarismo, tabagismo e etilismo). Os dados encontrados evidenciaram uma relação positiva entre sobrepeso ou obesidade e câncer de mama, principalmente na pós-menopausa. Ademais, alguns estudos ressaltaram o impacto dos fatores envolvidos na obesidade (resistência insulínica e marcadores inflamatórios, por exemplo) nessa relação. O IMC elevado está associado a um maior risco de câncer de mama, principalmente do subtipo Receptor de Estrogênio Positivo em mulheres na pós-menopausa, além de um pior prognóstico. Por se tratar de um fator modificável, deve-se considerar a perda de peso (em pacientes com IMC \geq 25 kg/m²) como um possível protocolo de seguimento e de prevenção do câncer de mama.

Palavras-chave: Neoplasia mamária; Obesidade; Índice de massa corporal; Fatores de risco.

Association between intrinsic breast cancer subtypes and high BMI: systematic review

The pathophysiological mechanisms that explain the association between overweight or obesity and breast cancer subtypes are not completely understood. However, changes linked to obesity, such as increased release of leptin, free fatty acids, TNF- α , chronic hyperinsulinemia and insulin resistance seem to favor carcinogenesis. Thus, this systematic review aims to analyze data related to a high BMI as a risk factor for the different intrinsic subtypes of breast cancer in pre- and postmenopausal women, in order to identify whether there is any specific subtype of breast cancer that is associated with a BMI \geq 25 kg/m². This study is a systematic review, implemented according to the PRISMA-Statement. The databases used were: PubMed, LILACS and SciELO, from November 1 to 30, 2022, using the descriptors: Breast Neoplasms, Obesity, Body mass index, risk factors (Risk Factors), which were extracted from the Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH) portals. Such descriptors were related by Boolean operators 'AND' or 'OR'. 229 articles were analyzed, after applying inclusion and exclusion criteria. Of these, 21 are part of this systematic review, resulting in a sample space of 24 to 206,263 women, age group 26 to 97 years, state of gynecological physiology (pre-menopause and post-menopause), geographic area (South America, North America, Africa, and the European Union) and life habits (sedentary lifestyle, smoking and alcoholism). The data found showed a positive relationship between overweight or obesity and breast cancer, especially in postmenopausal women. Furthermore, some studies highlighted the impact of factors involved in obesity (insulin resistance and inflammatory markers, for example) in this relationship. Elevated BMI is associated with an increased risk of breast cancer, especially the Estrogen Receptor Positive subtype in postmenopausal women, in addition to a worse prognosis. As it is a modifiable factor, weight loss (in patients with a BMI \geq 25 kg/m²) should be considered as a possible protocol for monitoring and preventing breast cancer.


Keywords: Breast neoplasm; Obesity; Body mass index; Risk factors.


Topic: **Oncologia e Medicina Nuclear**


Received: **15/02/2022**


Approved: **12/04/2023**


Reviewed anonymously in the process of blind peer.


José Gabriel Silva 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6098954649297840>
<http://orcid.org/0000-0003-1587-3499>
gabriel.silva.jsg@gmail.com


Geiziane Grazielly Silva Cordeiro 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5092800490773950>
<http://orcid.org/0000-0002-2047-9739>
geiziane.cordeiro@ufpe.br


Fernanda Biatriz Silva Costa 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9424349547230884>
<http://orcid.org/0000-0002-3061-0737>
fernanda.biatriz@ufpe.br


Yale Brito Brock 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8694443864294816>
<http://orcid.org/0000-0003-1453-4786>
yale.brito@ufpe.br


Eduarda Pereira Rodrigues Figueredo 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1714642198927481>
<http://orcid.org/0000-0003-2570-957X>
eduarda.pfigueredo@ufpe.br

Igor Max Monteiro Pereira 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4076861800531894>
<http://orcid.org/0000-0003-1313-772X>
igor.max@ufpe.br

Alléxia Bezerra de Andrade 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6063371543133502>
<http://orcid.org/0000-0002-4224-0622>
allexia.andrade@ufpe.br

José Rony Andrade Alves 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8260863748112550>
<http://orcid.org/0000-0002-0496-2843>
rony.andrade@ufpe.br

Heloísa Maria Veiga Lyra Cardoso 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4084938018201105>
<http://orcid.org/0000-0002-1650-3361>
heloisa.veiga@ufpe.br

Amanda Soares de Vasconcelos 
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2378411303812450>
<http://orcid.org/0000-0003-1479-9485>
amanda.svasconcelos@ufpe.br



DOI: 10.6008/CBPC2236-9600.2023.002.0010

Referencing this:

SILVA, J. G.; CORDEIRO, G. G. S.; COSTA, F. B. S.; BROCK, Y. B.; FIGUEREDO, E. P. R.; PEREIRA, I. M. M.; ANDRADE, A. B.; ALVES, J. R. A.; CARDOSO, H. M. V. L.; VASCONCELOS, A. S.. Associação entre subtipos intrínsecos de câncer de mama e IMC elevado: revisão sistemática. *Scire Salutis*, v.13, n.2, p.113-125, 2023. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2023.002.0010>

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um problema de saúde pública mundial e está frequentemente relacionado à mortalidade de indivíduos com menos de 70 anos de idade. No mundo, o câncer de mama é o segundo tipo mais incidente e, no Brasil, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais frequente em mulheres (INCA, 2019; INCA, 2022). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (2019), a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 é de 625 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo que destes, 66 mil serão casos de câncer de mama.

O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer de mulheres no Brasil. A respeito disso, em 2020, a taxa de mortalidade registrada no Brasil por esse tipo de câncer ajustada por idade pela população mundial foi 11,84 óbitos/100.000 mulheres (INCA, 2019; INCA, 2022).

A classificação do câncer de mama é diversa e essencial ao tratamento, ao prognóstico e a possíveis relações com fatores de risco. A classificação histológica compõe o carcinoma in situ e o carcinoma invasor, cujo crescimento celular desordenado pode originar-se nos ductos mamários ou nos lóbulos. Outra divisão pertinente, observa os subtipos moleculares, são estes: luminal A e luminal B, quando identificada a resposta -presença de receptores- a estímulos hormonais com estrogênio e progesterona; luminal híbrido, positivo para receptores hormonais e para fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2); triplo negativo ou basal, esse com tratamento mais limitado (BATISTA et al., 2022; ROCHE et al., 2020).

Apesar de não existir uma única causa para o câncer de mama, diversos fatores de risco tem relação com o desenvolvimento desse tipo de neoplasia maligna, destacando-se: sexo feminino, história familiar de câncer de mama e/ou ovário; alterações genéticas, principalmente relacionadas aos genes BRCA1 e BRCA2; uso de contraceptivos hormonais; tabagismo; consumo de álcool; história de distúrbios benignos da mama; sobrepeso e obesidade; e histórico de terapia prévia com radioterapia no tórax (MOMENIMOVAHED et al., 2019).

Dentre os fatores de risco citados para o câncer de mama, o sobrepeso e a obesidade têm ganhado destaque devido à forte associação com o risco e a mortalidade por câncer. Nas mulheres, estudos mostraram que a obesidade está relacionada a câncer de mama pós-menopausa, especificamente cânceres positivos para receptores hormonais. Em contrapartida, em mulheres obesas na pré-menopausa há uma incidência menor desse tipo de câncer, mas, quando diagnosticado, é associado a um pior prognóstico em consequência de tumores mais agressivos (ROCHE et al., 2020).

A epidemia da obesidade com aumento crescente de números desde o final do século XX tem evidenciado alertas para o risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer, como já citado o câncer de mama, além do endometrial e real, por exemplo, como também para o desenvolvimento de outras doenças, a exemplo de Diabetes Mellitus 2, problemas cardiovasculares. Esse problema de saúde pública, marcado por um desbalanço nutricional, é mensurado pelo cálculo do IMC, o qual, acima de 25 indica sobrepeso e ≥ 30 kg/m², obesidade, com gravidade crescente junto ao aumento do IMC. Essa epidemia mundial apresenta estimativa de 1 bilhão de pessoas até 2030 com obesidade (na proporção de 1:5 mulheres, 1:7

homens) enquanto no Brasil, a estimativa é de 29,7% dos adultos, refletindo o cenário mundial de maior prevalência entre as mulheres (BATISTA et al., 2022; ROCHE et al., 2020)

Os exatos mecanismos fisiopatológicos que explicam o porquê da relação entre a obesidade e processos carcinogênicos ainda não são totalmente esclarecidos. No entanto, sabe-se que a obesidade e o sobrepeso levam ao aumento da liberação de leptina, ácidos graxos livres e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa). Tal aumento gera hiperinsulinemia crônica e resistência à insulina que promovem proliferação celular e inibição do apoptose (ROCHE et al., 2020).

Em virtude da curva epidemiológica mundial da obesidade e a alta incidência de câncer de mama, o objetivo desta revisão é analisar os dados relacionados a um elevado IMC como fator de risco para os diferentes subtipos intrínsecos de câncer de mama em mulheres na pré e pós-menopausa. Dessarte, a pergunta que norteou esta pesquisa foi: dentre os subtipos específicos do câncer de mama, há algum que mais esteja associado a um IMC ≥ 25 kg/m²?

METODOLOGIA

Um estudo observacional retrospectivo foi realizado por meio de uma revisão sistemática da literatura, a qual foi implementada de acordo com o PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e tem por objetivo primário analisar uma possível associação do aumento da incidência precoce do câncer de mama em mulheres com índice de massa corporal ≥ 25 . A busca de dados foi realizada nas plataformas PubMed, LILACS e SciELO no período de 01 a 30 de novembro de 2022. Para tal, os descritores utilizados para este estudo foram extraídos dos portais Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), e são: Neoplasia mamária (Breast Neoplasms), Obesidade (Obesity), índice de massa corporal (Body mass index), fatores de risco (Risk Factors). Os descritores foram relacionados pelos operadores Booleanos 'AND' ou 'OR'.

Critérios de inclusão

Artigos completos publicados em inglês, português ou espanhol; artigos publicados de janeiro de 2011 até de novembro de 2022; métodos de estudos incluídos: ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de coorte única, estudos de caso-controle ou estudos de controle de caso aninhado; identificação de dados sobre IMC e diagnóstico da neoplasia mamária; população alvo: mulheres na pré e pós-menopausa; identificação dos subtipos de câncer de mama, sendo eles: receptores hormonais ou C-erb-B2 ou HER2/neu ou Ki67 (marcador de proliferação celular) ou câncer de mama invasivo.

Critérios de exclusão

Estudos limitados a populações que apresentem mutações nos genes BRCA1 e BRCA2; estudos limitados a homens; estudos duplicados; estudos em que os dados são apresentados de forma imprecisa.

Avaliação da qualidade dos estudos

Tamanho da amostra e definição da população alvo e dos dados utilizados (IMC e subtipos de câncer de mama).

Dados extraídos dos estudos

Autores; ano de publicação; delineamento do estudo; tamanho amostral; população; estado pré ou pós-menopausal; métodos de aferição (IMC); histopatológico ou imunohistoquímica do tumor.

O método de seleção de artigos utilizado neste estudo pode ser observado na figura 1.

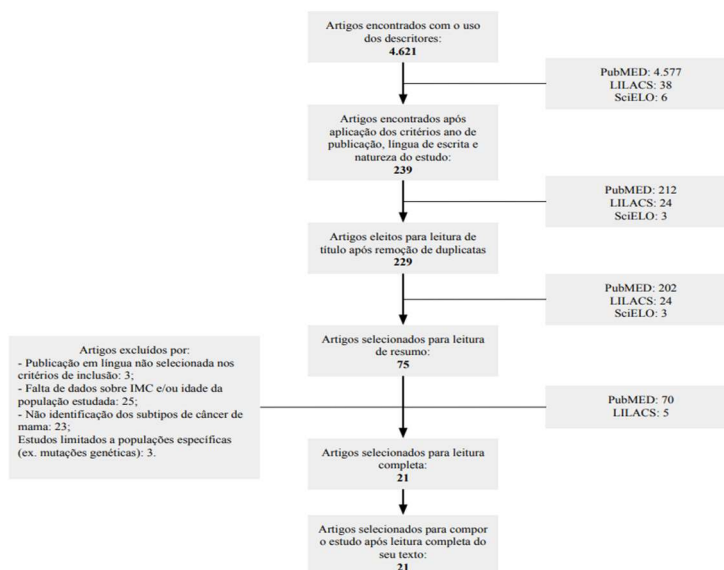


Figura 1: Método de seleção dos artigos.

RESULTADOS

Os 21 artigos selecionados (ensaios clínicos, estudos transversais, estudos observacionais, casos controle, estudos de coorte, ensaio de intervenção e estudo duplo-cego) foram escritos em inglês. O espaço amostral dos estudos utilizados apresentou uma variação entre 24 e 206263 mulheres, as quais apresentavam o IMC como um fator de risco relativo ou não para o desenvolvimento do câncer de mama. No mais, tais participantes, enquanto população estudada, foram analisadas, por exemplo, de acordo com critérios envolvendo faixa etária (26 a 97 anos), estado de fisiologia ginecológica (pré-menopausa e pós-menopausa), área geográfica (América do Sul, América do Norte, África e União Europeia) e hábitos de vida (sedentarismo, tabagismo e etilismo).

Acerca das características do estudo relacionadas aos marcadores imunohistoquímicos, particularidades histopatológicas e grau de diferenciação tumoral, é possível analisar que 57,1% dos estudos englobam o câncer de mama do tipo invasivo. Ademais, um dos estudos apenas usou como critério histopatológico a hiperplasia com atipia e outro estudo também utilizou a questão do grau de diferenciação tumoral, dividindo em baixa diferenciação, moderada diferenciação e alta diferenciação.

Os dados também evidenciaram que o ER+ e ER- foram marcadores imunohistoquímicos utilizados

em 42,8% dos trabalhos selecionados para esta revisão. Os resultados também apontam que oncogenes, como o HER2, assim como outras proteínas, o PR, e o antígeno Ki67 foram aplicados em alguns estudos. Por conseguinte, 2 estudos envolveram o IGF-1 como o principal parâmetro de relação do risco de obesidade e câncer de mama. Ademais, um destes trabalhos, de caráter observacional prospectiva também utilizou o IGFBP-3, entretanto mais estudos são necessários acerca desse segundo marcador.

Em 11 estudos, o índice de massa corpórea (IMC) acima do parâmetro de normalidade foi apontado como sendo um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, sendo que 7 estudos associam o IMC ao estado pós-menopausa como fatores concomitantes. A obesidade foi associada a um risco aumentado de neoplasia de mama em 3 estudos, em contraste a um estudo retrospectivo observacional, o qual sugere que, em obesas, altos níveis de testosterona circulante relacionam-se a uma menor chance de recaída, diferentemente de mulheres com peso normal e sobrepeso. Outro estudo relaciona o IMC no momento do diagnóstico a dinâmica de recorrência do câncer.

Em um ensaio clínico, o IMC não representou um fator de risco reversível para os subtipos tumorais estudados. Além disso, um estudo constatou que os níveis de colesterol e o estado pós-menopausa, em conjunto, atuam como predisponentes ao câncer de mama, porém destaca que de forma isolada não se mostram pertinentes. Em 2 estudos, a adiposidade central foi destacada como possível associação positiva para o câncer de mama, sendo que um correlacionou ao estado pré-menopausa e outro a pós-menopausa.

Além do IMC, algumas pesquisas analisaram outros marcadores e variáveis, sendo assim, 2 estudos abordaram de forma mais abrangente a síndrome metabólica, por outro lado, a maior parte dos estudos estão relacionados a fatores envolvidos na obesidade, como a resistência insulínica, relação cintura-quadril, a diferença entre altura-peso, valores de adiposidade central e gluteofemoral, índice glicêmico dietético e carga glicêmica e biomarcadores hormonais, como níveis de testosterona e estrogênio circulante. Outrossim, 3 estudos incluíram os marcadores inflamatórios, por exemplo, o PCR e citocinas pró-inflamatórias, na análise da pesquisa. Os dados extraídos dos estudos podem ser observados no Quadro 1.

Quadro 1: Artigos Selecionados.

Ano/Autor	Tipo de Estudo	População/Faixa Etária	Parâmetros Histopatológicos / imunohistoquímico	Resultado
Iyengar et al. (2019).	Ensaio Clínico Randomizado/Estudo Observacional	3460 mulheres na pós-menopausa com idades entre 50 e 79 anos.	Invasivo, Incidente e ER +.	O IMC médio demonstrou um aumento de 56% no risco de desenvolver câncer de mama ER-positivo para cada 5kg de aumento da gordura total
Kabat et al. (2017).	Ensaio Clínico / Estudo Observacional	Aproximadamente 21000 mulheres na pós-menopausa, entre 50 e 79 anos.	Invasivo e Incidente	IMC e Síndrome Metabólica X, considerados individualmente, foram positivamente associados ao câncer de mama.
Neuhouser et al. (2015).	Ensaio Clínico	67142 mulheres na pós-menopausa, entre 50 e 79 anos.	Invasivo e Incidente	Mulheres com sobrepeso ou obesas apresentaram maior risco de desenvolver câncer de mama invasivo em relação às mulheres eutróficas
Padang et al. (2021).	Estudo Transversal/Estudo Observacional	60 mulheres, em pré e pós-menopausa, com idade média de 49 anos e câncer de mama em diferentes graus histológicos.	BD, MD e AD	O IMC elevado em conjunto com estado menopausal e o colesterol elevado, apresentam correlação com a incidência mais elevada do câncer de mama, quando

				comparado ao IMC elevado isoladamente.
Brandão et al. (2021).	Ensaio Clínico	776 mulheres de 15 a 64 anos.	HR+, HR -, HER2 + e HER2 -	O ganho ponderal, sobrepeso e obesidade estão associados à maior probabilidade de desenvolver câncer de mama em mulheres menopausadas.
Tobias et al. (2017).	Ensaio Clínico	Aproximadamente 27 mil mulheres, com idade média de 55 anos.	Invasivo e Incidente	Mulheres > 55 anos de idade, em pós-menopausa e IMC > 25,9 kg/m ² demonstram maiores chances de desenvolver câncer de mama, sobretudo na presença de níveis elevados de fibrinogênio livre.
His et al. (2020).	Estudo de Caso Controle	812 mulheres pré-menopausa de 20 a 40 anos.	71.4% ER+, 67.6% PR+, 16.4% HER2+, 21.6% ER-/PR-/HER2-(TN), 19.2% Basal-like (TN e EGFR+ e/ou CK5/6+).	Câncer de mama em associação positiva com a adiposidade central e gluteofemoral, e associação negativa com a adiposidade geral, em mulheres pré-menopausa
Veron et al. (2020).	Estudo de Coorte Longitudinal Prospectivo	98.995 mulheres em pós-menopausa com idades entre 50 e 65 anos.	HER2+/ ER-/ PR-	Excesso de peso associado a lesões avançadas, especialmente para cânceres de mama HER+.
Chlebowski et al. (2019).	Estudo Observacional Prospectivo	61.335 mulheres pós-menopausadas com idade entre 50 e 79 anos.	HR+, HR -, HER2 + e HER2 -	Perda de peso associada a menor risco de câncer de mama, ao contrário do peso estável.
Wunderle et al. (2019).	Estudo de Coorte Prospectivo	3392 mulheres com idade média de 63.7 anos (desvio padrão de 8 anos) e na pós-menopausa, com diagnóstico de câncer de mama.	Luminal A, Luminal B, HER2+	TRH associada ao subtipo luminal A e a não utilização, associada aos subtipos luminal B ou HER2+.
Biganzoli et al. (2017).	Ensaio clínico analisado como Estudo Observacional Retrospectivo	734 mulheres na pré e pós-menopausa, com 70 anos ou menos, apresentando câncer de mama positivo para linfonodos.	ER+ e ER-	O IMC aumentado apresenta influência direta no prognóstico ruim de pacientes com câncer de mama.
Arthur et al. (2020).	Ensaio clínico e Estudo de Coorte	161.808 mulheres, na pós-menopausa e com idade entre 50 e 79 anos.	Invasivo	A adiposidade elevada aumenta, em mulheres pós-menopausadas, o risco de câncer de mama.
Quezada et al. (2016).	Ensaio de Intervenção	4010 mulheres pós-menopausa, com idade entre 60 e 80 anos e com alto risco de DCV.	Invasivo	Índice glicêmico e carga glicêmica não apresentam associação clara com o risco aumentado de câncer de mama invasivo.
Agnoli et al. (2015).	Estudo de Coorte	1.113 mulheres com síndrome metabólica.	IGF-1	A Síndrome metabólica associada a risco aumentado de câncer de mama, mais evidente em mulheres pós-menopausa.
Dashti et al. (2022).	Estudo de Caso-Coorte analisado como Estudo de Caso Controle	764 mulheres, dentre elas, 285 controles e 479 casos, sendo 188 pacientes com câncer de mama ER+, 98 com câncer endometrial e 193 com câncer colorretal.	ER +	O IMC alto em conjunto com a elevação dos biomarcadores insulina, leptina e PCR estão ligados à maior probabilidade de câncer de mama ER +.
Schairer et al. (2016).	Estudo de Caso-Controle	411 participantes ao total, nos quais, 193 casos de câncer de mama invasivo confirmados histologicamente e controles (n=268) que estavam livres de câncer de mama, sendo todos pós-menopausa.	Invasivo	Relação positiva entre estrogênio circulante e IMC das pacientes em pós-menopausa, especialmente o estradiol não-conjugado.
Murphy et al. (2020).	Estudo Observacional Prospectivo	206.263 mulheres com idade média de 59,4 anos.	IGF-1, IGFBP-3	Associação positiva entre maiores níveis de IGF-1 e risco superior de câncer de mama e relação com tumores ER+, mas IGFBP-3 não associado ao risco de câncer de mama.
Fabian et al. (2013).	Ensaio Clínico	24 mulheres caucasianas e não hispânicas, com idade média de 57,5 anos.	Hiperplasia com atipia	Perda de peso >10% contribuem para modulação favorável de biomarcadores sabidamente associados ao maior risco de câncer de mama.
Madeddu et al. (2014).	Estudo Observacional Prospectivo	216 mulheres, na pós-menopausa e com câncer de mama, sendo 151 destas ER+ (idade média de 65,8 ± 5,4 anos) e 65, ER- (64,8 ± 8,5 anos).	Ductal, Lobular, ER +, ER -	Em pacientes diagnosticadas com câncer de mama ER+ os aumentos do IMC em associação a marcadores imunológicos aumentam a chance de pior prognóstico da doença.

Nam et al. (2016).	Estudo Observacional Retrospectivo	760 mulheres sem diabetes, com idade média de 51,1 ± 10,4 anos, que realizaram a cirurgia definitiva para câncer de mama.	ER, PR, HER2, Ki-67	A obesidade tipifica maiores chances de câncer de mama HER2 e RI em mulheres pós-menopausadas.
Venturelli et al. (2018).	Estudo Observacional Retrospectivo	460 mulheres pós-menopáusicas, sem faixa etária descrita, com câncer de mama ER + não metastático.	CDI, CLI, misto CDI/CLI, e outros	Mulheres obesas apresentam maiores chances de recidivas de câncer de mama.

Legenda: ER+ = Receptor de Estrogênio Positivo; ER - = Receptor de Estrogênio Negativo, EP + = Receptor de Progesterona Positivo; EP - = Receptor de Progesterona Negativo; HER2 + = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positivo; HER2 - = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative; BD = Baixa Diferenciação; MD = Moderada Diferenciação; AD = Alta Diferenciação; HR + = Receptor Hormonal Positivo; HR - = Receptor Hormonal Negativo; IMC = Índice de Massa Corporal; CDI = Carcinoma Ductal Invasivo; CLI = Carcinoma Lobular Invasivo; AR = Receptor de Androgênio; FC = Frequência Cardíaca; PR = Receptor de Progesterona; RI = Resistência Insulínica; ROS = Reactive Oxygen Species; IGF-1 = Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1; IGFBP-3 = Proteína de Ligação ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 3; PCR = Proteína C-Reativa; CMDE = Câncer de Mama Dependente de Estrogênio; TNF-α = Fator de Necrose Tumoral Alfa; IL-6 = Interleucina-6; MCP-1 = Monocyte Chemoattractant Protein-1; HGF = Human Growth Factor; PAI-1 = Inibidor do Ativador de Plasminogênio Tipo 1.

DISCUSSÃO

Diante dos resultados obtidos, torna-se mais palpável a discussão sobre a relação entre o excesso de peso e as neoplasias mamárias, a partir da disponibilidade de ampla literatura sobre o tema. Nesse contexto, nota-se que os estudos de maior porte, com grandes amostras de pacientes analisados, convergem ao apontar relações positivas entre o IMC elevado e a ocorrência de câncer de mama na pós-menopausa.

Grande parte dos trabalhos trazidos neste artigo incluem mulheres pós-menopausa e algumas evidências apontam para esta variável na determinação do sobrepeso e obesidade como fatores de risco às neoplasias mamárias. No ensaio clínico de Brandão et al. (2021), é exposto que o aumento de peso (1 kg/m²), sobrepeso e obesidade foram associados com uma maior probabilidade de desenvolver câncer de mama em mulheres menopausadas, enquanto aumentos de 1 kg/m² no IMC atuaram como fatores protetores para todos os subtipos histológicos de câncer de mama nas mulheres em pré-menopausa. Como possível justificativa, o estudo de caso-controle de Schairer et al. (2016), ao analisar a relação entre o estrogênio circulante nas pacientes pós-menopausa e o IMC, concluiu que tal associação é um mediador importante na relação câncer de mama e obesidade, especialmente pela queda do estradiol não conjugado, nos cânceres de mama ER+.

Paralelamente, em estudo de caso-controle com mulheres latino-americanas na pré-menopausa, com idades entre 20-45 anos, observou-se associação negativa entre adiposidade adulta e risco de câncer de mama (HIS et al., 2020). Contudo, em mulheres com IMC normal (18,5 ≤ IMC < 25), aquelas com circunferência de cintura (CC) > 88 cm apresentaram risco aumentado de câncer e todas as mulheres obtiveram circunferências de cintura e quadril positivamente associados ao risco de câncer de mama, quando ajustados para IMC (HIS et al., 2020).

Sendo a obesidade abdominal parte do conjunto de alterações que podem ocorrer na síndrome metabólica (SM), onde a resistência à insulina (RI) desempenha papel central na fisiopatologia, alguns estudos demonstram associações positivas entre SM e o câncer de mama, com a RI apresentando tendência ao desenvolvimento de cânceres mais proliferativos e de pior prognóstico. Assim, extrapolando a análise da obesidade como fator antropométrico e pensando em seus impactos sistêmicos, é evidenciado, numa amostra de 21000 pacientes estadunidenses em pós-menopausa, na produção de, que tanto o IMC

aumentado quanto a presença da síndrome metabólica (SM) são positivamente associados à ocorrência de neoplasias da mama (KABAT et al., 2017).

Em outro trabalho, de Agnoli et al. (2015), 22.494 italianas com SM foram analisadas, demonstrando que o adoecimento metabólico é atrelado a um maior risco de desenvolvimento de cânceres da mama, mas limita a evidência a mulheres na pós-menopausa. Ademais, dos componentes individuais da SM, apenas a glicemia em jejum elevada apresentou associação significativa ao aumento no risco de câncer de mama. Já no tocante à RI, em estudo de Nam et al. (2016), com 760 pacientes com câncer de mama sem diabetes, a RI foi fortemente relacionada com obesidade, subtipo B/HER-2-negativo e proliferação tumoral em pacientes na pós-menopausa, mas não em mulheres na pré-menopausa, onde a RI apenas associou-se positivamente à obesidade.

Por outro lado, em trabalho de Quezada et al. (2016), que analisa 4010 mulheres entre 60 e 80 anos e com alto risco de DCV, identificou-se que o índice glicêmico dietético e a carga glicêmica não parecem estar associados a um risco aumentado de câncer de mama invasivo, bem como nenhuma interação observada com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Considerações sobre perfil lipídico também podem ser feitas, uma vez que o estudo analítico observacional de Padang et al. (2021) concluiu a relação positiva entre níveis de colesterol e grau histopatológico de câncer de mama, com maior valor na menopausa, mas sem relação significativa entre o IMC e a classificação histopatológica.

A obesidade também está associada ao estresse oxidativo, com elevação de adipocinas e citocinas inflamatórias, sendo estas últimas com papéis bem estabelecidos na oncogênese e progressão neste tipo de câncer. Deste modo, busca-se compreender, também, se a presença de certos marcadores inflamatórios consiste em fator de risco para o desenvolvimento do câncer mamário. Sobre isso, o ensaio clínico de Tobias et al. (2017) analisa 27 mil mulheres, em estado pós-menopausal e apresentando $IMC > 25,9 \text{ kg/m}^2$, concluindo que os níveis elevados do marcador inflamatório fibrinogênio livre tiveram maior associação com o adoecimento neoplásico da mama. Já sobre os biomarcadores atrelados à obesidade e sua relação com a neoplasia mamária, temos que, para os cânceres de mama ER+, as medidas de insulina de jejum, seguido da leptina e PCR, apresentaram-se mais altos naquelas com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ com tal neoplasia, comparadas àquelas com peso normal, estabelecendo um papel destes biomarcadores no desenvolvimento desta patologia, a partir da adiposidade (DASHTI et al., 2022).

Adicionalmente, em trabalho de Madeddu et al. (2014), traz que IMCs $> 25,9 \text{ kg/m}^2$ estavam ligados ao câncer de mama estrogênio dependente em mulheres pós-menopausa, além de níveis de leptinas serem significativamente maiores em pacientes ER+ (53,1 ng/ml em relação aos níveis de 24,2 ng/ml em pacientes com câncer de mama ER-), demonstrando correlação significativa com os status T, N e M. Além disto, interleucina-6 (IL-6) e espécies reativas de oxigênio (ROS) também se mostraram positivamente correlacionadas com status tumoral T, N e M em pacientes ER+; naquelas ER-, houve apenas correlação positiva entre IL-6 e ROS com status tumoral M+. Contudo, numa coorte com pacientes na pós-menopausa com câncer de mama positivo para receptores hormonais, não foi observada associação entre a distribuição

de subtipos moleculares e o IMC (WUNDERLE et al., 2019).

Outro ponto é o interesse no papel do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) no desenvolvimento do câncer de mama, onde algumas evidências apoiam uma associação positiva entre elas, mas sem definições precisas quanto à magnitude e causalidade desta relação. Com base nisto, o trabalho de Murphy et al. (2020), ao comparar mais de 206.000 mulheres com e sem câncer de mama, identificou que elevações do IGF-1 em 5 nmol/l foram associadas ao aumento no risco deste tipo de neoplasia; ainda houve associação positiva entre concentrações de IGF-1 geneticamente previstas e o risco de câncer de mama, mas este efeito limitou-se aos tumores ER+. Contudo, ao analisar distinções entre IGF-1 e câncer de mama com outros fatores de risco, como a obesidade, as análises observacionais não identificaram heterogeneidade por subgrupos.

Sob outra ótica, o aumento do IMC também está associado ao aumento dos níveis de testosterona no soro de pacientes ER+ (média de 0,403 ng/mL, em relação a níveis médios de 0,35 ng/mL em pacientes sem câncer de mama) (VENTURELLI et al., 2018), e que altas concentrações deste impactam na elevação do risco para desenvolvimento de câncer de mama, essencialmente os ER+. Somado a isto, Venturelli et al. (2018), em seu estudo retrospectivo observacional com 460 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama ER+, demonstrou que os níveis de testosterona podem ter valor prognóstico na recaída do câncer, de acordo com o IMC: níveis elevados de testosterona eram associados a maior risco de recaída naquelas com peso normal ou sobrepeso, mas a menor risco em pacientes obesas, embora este último sem significância estatística.

Considerando a influência do IMC sobre o grau das lesões mamárias, é relatado por Veron et al. (2020), a partir de uma amostra de 98.995 mulheres francesas, que o excesso de peso está associado a lesões avançadas, especialmente para cânceres de mama HER+. Ademais, vemos também que o IMC dos pacientes no momento do diagnóstico influencia a dinâmica de recorrência do câncer de mama (BIGANZOLI et al., 2017). Somado a isto, em estudo com mais de 67 mil mulheres na pós-menopausa, sobrepeso e obesidade foram associadas ao aumento de risco de câncer de mama invasivo, especialmente se $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, sendo este valor associado ao status ER+/PR+, maior tamanho tumoral, positividade linfonodal, estágio regional/distante e óbitos por esta doença (NEUHouser et al., 2016).

Por sua vez, considerando o impacto da perda de peso no risco de câncer de mama, Chlebowski et al. (2019) estuda 61.335 mulheres pós-menopausa dos Estados Unidos e afirma que a perda de peso associa-se a um menor risco de câncer de mama, ao contrário do peso estável; adicionalmente, o trabalho de Fabian et al. (2013) com mulheres em pós-menopausa e sobrepeso ou obesidade, para intervenção de perda de peso em 6 meses, demonstrou modulação favorável e significativa de diversos biomarcadores teciduais e séricos (como Ki-67, globulina ligadora de hormônio sexual, estradiol e testosterona biodisponíveis, insulina, adiponectina, leptina, PAI-1 e PCR) nas pacientes com perda de $> 10\%$ do peso. Ao mesmo tempo, o estudo de Neuhouser et al. (2016) demonstrou que o ganho de peso em $> 5\%$ nas mulheres em pós-menopausa, com $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, associou-se ao risco aumentado de câncer, mas a mudança ponderal (seja perda ou

ganho) não alterou o risco entre aquelas com sobrepeso ou obesas.

Por outro lado, apesar da quase totalidade dos estudos fazerem uso de medidas antropométricas, essencialmente o IMC, para avaliação de excesso de adiposidade, alguns outros advogam o uso de medidas mais precisas para definir a associação entre gordura corporal e risco de câncer de mama. Sobre isso, o ensaio clínico de Iyengar et al. (2019) com 3460 mulheres estadunidenses em pós-menopausa de acordo com medição direta de gordura corporal advinda da absorciometria dupla de raios x (DXA), demonstrou um aumento de 56% no risco de desenvolver câncer de mama ER+ para cada 5 kg de aumento da gordura total. Corroborando, o estudo de Arthur et al. (2020), também em uso de DXA, demonstrou que o excesso de massa gorda corporal e do tronco tiveram associação positiva com o risco de câncer de mama invasivo e de status ER+, permanecendo significativa após ajuste para índices antropométricos.

CONCLUSÕES

Com base em nossa pergunta norteadora ‘Existe um subtipo específico de câncer de mama associado a um IMC elevado?’ Foi concluído que todos os estudos utilizados na construção desse artigo convergem para a atribuição de piores prognósticos, apesar da menor incidência de neoplasias ER+, em mulheres antes da menopausa e maiores chances de incidência do câncer em mulheres pós-menopausa com obesidade e seus fatores associados, como síndrome metabólica, diabetes, aumento de IGF-1, elevados níveis de colesterol, níveis estrogênio e testosterona. E como justificativa para a ocorrência dessa relação positiva entre a obesidade, tem-se o aumento do estrogênio circulante em razão da maior quantidade de enzima conversora de aromatase presente nos adipócitos, com isso também há o aumento da quantidade de insulina para suprir as necessidades fisiológicas em razão da resistência insulínica gerando incentivo a mitose, a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo como proteína C reativa, marcador inflamatório de fibrinogênio livre, Interleucinas 1 e 6. Já com relação a associação com algum subtipo específico de câncer de mama todos os estudos da amostra encontram uma correlação positiva entre a obesidade e o sobrepeso com uma maior incidência e pior prognóstico de tumores de mama do tipo ER+, com uma das possibilidades para essa correlação o já supracitado mecanismo da enzima conversora de aromatase.

Dessarte, estudos futuros que analisem melhor os efeitos da obesidade sobre o câncer de mama serão muito valiosos, bem como aqueles que por meio de intervenção determinem o quanto a redução do peso pode alterar o prognóstico futuro dessas mulheres. Por fim, os atuais estudos apontam que existe uma correlação entre obesidade e um maior risco de câncer de mama, especialmente aqueles do tipo ER+, e que por se tratar de um fator modificável deve-se considerar a perda de peso tanto como protocolo de seguimento como de prevenção do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

IACOVIELLO, L.; CURTIS, A.; PANICO, S.; KROG, V.. Metabolic syndrome and breast cancer risk: a case-cohort study nested in a multicentre Italian cohort. **Plos One**, v.10, n.6, e.0128891, p.1-12, 2015. DOI:

<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0128891>

ARTHUR, R. S.; XUE, X.; KAMENSKY, V.; CHLEBOWSKI, R. T.; SIMON, M.; LUO, J.; SHADYAB, A. H.; NEUHOUSER, M. L.;

BANACK, H.; HO, G. Y. F.; LANE, D. S.; PAN, K.; REDING, K. W.; WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; DANNENBERG, A. J.; ROHAN, T. E.. The association between DXA-derived body fat measures and breast cancer risk among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. **Cancer Medicine**, v.9, n.4, p.1581-1599, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1002/cam4.2690>

BATISTA, M. S. N.; CARNEIRO, L. M. M.; BALBINO, P. M. D.. Associação entre obesidade e câncer de mama na pré-menopausa. **Revista Científica Multidisciplinar**, v.3, n.10, e. 3102081, 2022. DOI: <http://doi.org/10.47820/recima21.v3i10.2081>

BIGANZOLI, E.; DESMEDT, C.; FORNILI, M.; AZAMBUJA, E.; CORNEZ, N.; RIES, F.; CLOSON-DEJARDIN, M. T.; KERGER, J.; FOCAN, C.; DI LEO, A.; NOGARET, J. M.; SOTIRIOU, C.; PICCART, M.; DEMICHELI, R.. Recurrence dynamics of breast cancer according to baseline body mass index. **European Journal of Cancer**, v.87, n.1, p.10-20, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.007>

BRANDÃO, M.; GUISSSEVE, A.; DAMASCENO, A.; BATA, G.; MATOS, C. S.; ALBERTO, M.; FERRO, J.; GARCIA, C.; ZAQUEU, C.; LORENZONI, C.; LEITÃO, D.; SOARES, O.; GUDO-MORAIS, A.; SCHMITT, F.; MORAIS, S.; TULSIDÁS, S.; CARRILHO, C.; LUNET, N.. Risk Factors for Breast Cancer, Overall and by Tumor Subtype, among Women from Mozambique, Sub-Saharan Africa. A publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v.30, n.6, p.1250-1259, 2021. DOI: <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1730>

CHLEBOWSKI, R. T.; LUO, J.; ANDERSON, G. L.; BARRINGTON, W.; REDING, K.; SIMON, M. S.; MANSON, J. E.; ROHAN, T. E.; WACTAWSKI-WENDE, J.; LANE, D.; STRICKLER, H.; MOSAVER-RAHMANI, Y.; FREUDENHEIM, J. L.; SAQUIB, N.; STEFANICK, M. L.. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. **Cancer**, v.125, n.2, p.205-212, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1002/cncr.31687>

DASHTI, S.G.; SIMPSON, J. A.; VIALON, V.; KARAHALIOS, A.; MORENO-BETANCUR, M.; BRASKY, T.; PAN, K.; ROHAN, T. E.; SHADYAB, A. H.; THOMSON, C. A.; WILD, R. A.; SMOLLER, S. W.; HO, G. Y. F.; STRICKLER, H. D.; ENGLISH, D. R.; GUNTER, M. J.. Adiposity and breast, endometrial, and colorectal cancer risk in postmenopausal women: Quantification of the mediating effects of leptin, C-reactive protein, fasting insulin, and estradiol. **Cancer Medicine**, v.11, n.4, p.1145-1159, 2022. DOI: <http://doi.org/10.1002/cam4.4434>

FABIAN, C. J.; KIMLER, B. F.; DONNELLY, J. E.; SULLIVAN, D. K.; KLEMP, J. R.; PETROFF, B. K.; PHILLIPS, T. A.; METHENY, T.; AVERSMAN, S.; YEH, H. W.; ZALLES, C. M.; MILLS, G. B.; HURSTING, S. D.. Favorable modulation of benign breast tissue and serum risk biomarkers is associated with > 10 % weight loss in postmenopausal women. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.142, n.1, p.119-132, 2013. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10549-013-2730-8>

HIS, M.; BIESSY, C.; TORRES-MEJÍA, G.; ÁNGELES-LLERENAS, A.; ALVARADO-CABRERO, I.; SÁNCHEZ, G. I.; BORRERO, M.; PORRAS, C.; RODRIGUEZ, A. C.; GARMENDIA, M. L.; OLIVIER, M.; PORTER, P. L.; LIN, M.; GUNTER, M. J.; ROMIEU, I.; RINALDI, S.. Anthropometry, body shape in early-life and risk of premenopausal breast cancer among Latin American

women: results from the PRECAMA study. **Scientific Reports**, v.10, n.1, p.2294-2305, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-59056-6>

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Dados e números sobre câncer de mama: Relatório anual 2022**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

IYENGAR, N. M.; ARTHUR, R.; MANSON, J. E.; CHLEBOWSKI, R. T.; KROENKE, C. H.; PETERSON, L.; CHENG, T. D.; FELICIANO, E. C.; LANE, D.; LUO, J.; NASSIR, R.; PAN, K.; WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; KAMENSKY, V.; ROHAN, T. E.; DANNENBERG, A. J.. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: a secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study. **JAMA Oncology**, v.5, n.2, p.155-163, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5327>

KABAT, G. C.; KIM, M. Y.; LEE, J. S.; HO, G. Y.; GOING, S. B.; BEEBE-DIMMER, J.; MANSON, J.E.; CHLEBOWSKI, R. T.; ROHAN, T. E.. Metabolic obesity phenotypes and risk of breast cancer in postmenopausal women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.26, n.12, p.1730-1735, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0495>

MOMENIMOVAHED, Z.; SALEHINIYA, H.. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v.11, n.1, p.151-164, 2019. DOI: <http://doi.org/10.2147/bctt.s176070>

MURPHY, N.; KNUPPEL, A.; PAPANITRIU, N.; MARTIN, R. M.; TSILIDIS, K. K.; SMITH-BYRNE, K.; FENSOM, G.; PEREZ-CORNAGO, A.; TRAVIS, R. C.; KEY, T. J.; GUNTER, M. J.. Insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-binding protein-3, and breast cancer risk: observational and Mendelian randomization analyses with ~430 000 women. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v.31, n.5, p.641-649, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.066>

NAM, S.; PARK, S.; PARK, H. S.; KIM, S.; KIM, J. Y.; KIM, S. I.. Association Between Insulin Resistance and Luminal B Subtype Breast Cancer in Postmenopausal Women. **Medicine**, v.95, n.9, e.2825, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000002825>

NEUHOUSER, M. L.; ARAGAKI, A. K.; PRENTICE, R. L.; MANSON, J. E.; CHLEBOWSKI, R.; CARTY, C. L.; OCHS-BALCOM, H. M.; THOMSON, C. A.; CAAN, B. J.; TINKER, L. F.; URRUTIA, R. P.; KNUDTSON, J.; ANDERSON, G. L.. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. **JAMA Oncology**, v.1, n.5, p.611-621, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1546>

PADANG, O. S.; SEPTIMAN, S.; PRIHANTONO, P.; SORAYA, G. V.; PIETER JUNIOR, J.; SYAMSU, S. A.; SAMPEPAJUNG, E.; FARUK, M.. Relationship between body mass index and cholesterol levels with histopathological grading of breast cancer. **Breast disease**, v.40, n.1, p.77-84, 2021. DOI:

<http://doi.org/10.3233/BD-219011>

QUEZADA, I.; VILLEGAS, A. S.; GONZÁLEZ, M. M.; SALVADÓ, J. S.; CORELLA, D.; ESTRUCH, R.; SCHRÖDER, H.; ÁLVAREZ-PÉREZ, J.; LÓPEZ, M. D. R.; ARTACHO, R.; ROS, E.; BULLÓ, M.; SORLI, J. V.; FITÓ, M.; GUTIÉRREZ, V. R.; TOLEDO, E.; BUIL-COSIALES, P.; RODRÍGUEZ, A. G.; LAPETRA, J.; PINTÓ, X.; SALAVERRÍA, I.; TUR, J. A.; ROMAGUERA, D.; RIMBAU, A. T.; MAJEM, L. S.. Glycemic index, glycemic load and invasive breast cancer incidence in postmenopausal women: The PREDIMED study. **European Journal of Cancer Prevention: the Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation**, v.25, n.6, p.524-532, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000209>

ROCHE, L. A. T.; STELJES, I.; JANNI, W.; FRIEDL, T. W. P.; DE WILDE, R. L.. The association between obesity and premenopausal breast cancer according to intrinsic subtypes - a systematic review. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v.80, n.6, p.601-610, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1055/a-1170-5004>

SCHAIERER, C.; FUHRMAN, B. J.; BOYD-MORIN, J.; GENKINGER, J. M.; GAIL, M. H.; HOOVER, R. N.; ZIEGLER, R. G.. Quantifying the Role of Circulating Unconjugated Estradiol in Mediating the Body Mass Index-Breast Cancer Association. A publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v.25, n.1, p.105-113, 2016. DOI: <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0687>

TOBIAS, D. K.; AKINKUOLIE, A. O.; CHANDLER, P. D.; LAWLER, P. R.; MANSON, J. E.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M.; WANG, L.; LEE, I. M.; MORA, S.. Markers of Inflammation and Incident

Breast Cancer Risk in the Women's Health Study. **American Journal of Epidemiology**, v.187, n.4, p.705-716, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1093/aje/kwx250>

VENTURELLI, E.; ORENTI, A.; FABRIZIO, A. S. C.; GARRONE, G.; AGRESTI, R.; PAOLINI, B.; BONINI, C.; GION, M.; BERRINO, F.; DESMEDT, C.; CORADINI, D.; BIGANZOLI, E.. Observational study on the prognostic value of testosterone and adiposity in postmenopausal estrogen receptor positive breast cancer patients. **BMC Cancer**, v.18, n.1, p.651-659, 2018. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12885-018-4558-4>

VERON, L.; GELOT, A.; GUSTO, G.; ARVEUX, P.; DELALOGUE, S.; BOUTRON-RUAULT, M. C.. Modifiable risk factors for advanced vs. early breast cancer in the French E3N cohort. **International Journal of Cancer**, v.146, n.3, p.850-860, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1002/ijc.32354>

WUNDERLE, M.; PRETSCHER, J.; BRUCKER, S. Y.; VOLZ, B.; HARTMANN, A.; FIESSLER, C.; HEIN, A.; HÄBERLE, L.; JUD, S. M.; LUX, M. P.; JANNI, W.; LOEHLBERG, C. R.; HARTKOPF, A. D.; WALTER, C. B.; BAAKE, G.; FRIDMAN, A.; MALTER, W.; WUERSTLEIN, R.; HARBECK, N.; HOFFMANN, O.; KÜMMEL, S.; MARTIN, B.; THOMSEN, C.; GRAF, H.; WOLF, C.; BAYER, C. M.; HACK, C. C.; ALMSTEDT, K.; GASS, P.; HEINDL, F.; BRODKORB, T. F.; NABIEVA, N.; LINDNER, C.; KOLBERG, H. C.; KRABISCH, P.; WEIGEL, M.; STEINFELD-BIRG, D.; KOHLS, A.; BRUCKER, C.; SCHULZ, V.; FISCHER, G.; PELZER, V.; WALLWIENER, D.; RACK, B.; FEHM, T.; RODY, A.; MAASS, N.; BECKMANN, M. W.; FASCHING, P. A.; RAUH, C.. Association between breast cancer risk factors and molecular type in postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.174, n.2, p.453-461, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10549-018-05115-6>

Os autores detêm os direitos autorais de sua obra publicada. A CBPC – Companhia Brasileira de Produção Científica (CNPJ: 11.221.422/0001-03) detêm os direitos materiais dos trabalhos publicados (obras, artigos etc.). Os direitos referem-se à publicação do trabalho em qualquer parte do mundo, incluindo os direitos às renovações, expansões e disseminações da contribuição, bem como outros direitos subsidiários. Todos os trabalhos publicados eletronicamente poderão posteriormente ser publicados em coletâneas impressas ou digitais sob coordenação da Companhia Brasileira de Produção Científica e seus parceiros autorizados. Os (as) autores (as) preservam os direitos autorais, mas não têm permissão para a publicação da contribuição em outro meio, impresso ou digital, em português ou em tradução.

Todas as obras (artigos) publicadas serão tokenizadas, ou seja, terão um NFT equivalente armazenado e comercializado livremente na rede OpenSea (https://opensea.io/HUB_CBPC), onde a CBPC irá operacionalizar a transferência dos direitos materiais das publicações para os próprios autores ou quaisquer interessados em adquiri-los e fazer o uso que lhe for de interesse.



Os direitos comerciais deste artigo podem ser adquiridos pelos autores ou quaisquer interessados através da aquisição, para posterior comercialização ou guarda, do NFT (Non-Fungible Token) equivalente através do seguinte link na OpenSea (Ethereum).

The commercial rights of this article can be acquired by the authors or any interested parties through the acquisition, for later commercialization or storage, of the equivalent NFT (Non-Fungible Token) through the following link on OpenSea (Ethereum).



<https://opensea.io/assets/ethereum/0x495f947276749ce646f68ac8c248420045cb7b5e/44951876800440915849902480545070078646674086961356520679561158110067545866241/>