

Alteraciones endocrinas como factor de riesgo en patologías oncológicas.

Endocrine disorders as risk factors in oncologic pathologies.

Juanita Vergara-Echeverri^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Juanita Vergara-Echeverri

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0005-0224-4855>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

E-mail: juanita.vergara@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 17 de enero de 2024.

ACEPTADO: 30 de noviembre de 2024.

RESUMEN

Introducción: Los desórdenes endocrinos, como el hipertiroidismo, la diabetes y las alteraciones en los niveles de IGF1 e insulina, influyen en la fisiopatología del cáncer al alterar las vías de señalización hormonal y el metabolismo energético, afectando procesos clave como la proliferación celular, la apoptosis y la angiogénesis. **Objetivo:** Examinar cómo los desequilibrios hormonales derivados de desórdenes endocrinos pueden actuar como factores de riesgo en el desarrollo y progresión de patologías oncológicas. **Metodología:** Se realizó una búsqueda avanzada en Pubmed, Google Académico, Scopus y Embase, donde se obtuvieron 52 artículos de referencia. **Resultados:** El hipertiroidismo está asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama y otros tumores mediante el efecto proliferativo de las hormonas tiroideas. Los niveles elevados de IGF1 e insulina favorecen la proliferación tumoral, la resistencia a terapias y el desarrollo de fenotipos agresivos, especialmente en el cáncer de mama. Las vías hormonales, como la señalización de andrógenos y factores relacionados con el estrés, contribuyen a la progresión del cáncer de próstata y colorrectal. Además, la reprogramación metabólica en el adenocarcinoma ductal pancreático y la caquexia en pacientes oncológicos destacan el impacto del metabolismo en el microambiente tumoral y la progresión del cáncer. **Conclusión:** La interacción entre los desórdenes endocrinos y las patologías oncológicas subraya la importancia de estos desequilibrios hormonales en la oncogénesis. Comprender estas relaciones es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas que aborden tanto las alteraciones endocrinas como las demandas metabólicas de los tumores.

Palabras clave: Desórdenes endocrinos, patologías oncológicas, vías de señalización hormonales, caquexia, metabolismo energético, microambiente tumoral.

ABSTRACT

Introduction: Endocrine disorders, such as hyperthyroidism, diabetes, and alterations in IGF1 and insulin levels, influence cancer pathophysiology by disrupting hormonal signaling pathways and energy metabolism, affecting key processes such as cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. **Objective:** To examine how hormonal imbalances caused by endocrine disorders can act as risk factors in the development and progression of oncological pathologies. **Methodology:** An advanced search was conducted in PubMed, Google Scholar, Scopus, and Embase, resulting in 52 reference articles. **Results:** Hyperthyroidism is associated with an increased risk of breast cancer and other tumors through the proliferative effects of thyroid hormones. Elevated levels of IGF1 and insulin promote tumor proliferation, therapy resistance, and the development of aggressive phenotypes, particularly in breast cancer. Hormonal pathways, such as androgen signaling and stress-related factors, contribute to the progression of prostate and colorectal cancer. Additionally, metabolic reprogramming in pancreatic ductal adenocarcinoma and cachexia in cancer patients highlight the impact of metabolism on the tumor microenvironment and cancer progression. **Conclusion:** The interaction between endocrine disorders and oncological pathologies underscores the significance of these hormonal imbalances in oncogenesis. Understanding these relationships is essential for developing effective therapeutic strategies that address both endocrine alterations and the metabolic demands of tumors.

Key words: Endocrine disorders, oncologic pathologies, hormonal signaling pathways, cachexia, energy metabolism, tumor microenvironment.

Vergara-Echeverri J. Alteraciones endocrinas como factor de riesgo en patologías oncológicas. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(1):65-70.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las células endocrinas se pueden dividir en tres tipos: neuroendocrinas, esteroideogénicas y foliculares tiroideas; las hormonas secretadas por estas células se encargan de mantener la homeostasis del cuerpo cuando se presenta una patología endocrina, no solo se encuentran implicaciones en el órgano afectado, si no que causa desórdenes hormonales que afectan el funcionamiento natural del cuerpo, además de causar anomalías del desarrollo, procesos de inflamación autoinmunes o infecciosos.¹ Entre los desbalances endocrinos más importantes se encuentran el hipertiroidismo, la diabetes y los desbalances de la hormona de crecimiento, o IGF1 que pueden llevar a acromegalia.² Para comprender la fisiopatología endocrina, es necesario saber la función y estructura de estas, como las vías de señalización que inhiben o estimulan la liberación hormonal.¹

El cáncer por su parte se define como un tumor de crecimiento anormal, capaz de afectar el órgano de origen, y propagarse a otras partes del cuerpo; su problema principal, además de la proliferación excesiva, es que el tumor comienza a adquirir fenotipos malignos, que interrumpen vías celulares, no permitiendo que se dé la reparación del ADN dañado y la prevención de la destrucción inmune.³

Cabe aclarar que el cáncer dejó de ser una patología localizada, para ser tomada como una sistémica, que, en concordancia con la parte endocrina, se encarga de reprogramar el metabolismo, que es fundamental para la supervivencia celular, pues de este se obtiene tanto ATP como los nutrientes necesarios, y se encarga de apoyar el equilibrio corporal mediante una serie de reacciones bioquímicas cambiantes para satisfacer las demandas energéticas y nutricionales en el microambiente tumoral.⁴

HIPERTIROIDISMO Y POSIBLES CANCERES ASOCIADOS

El hipertiroidismo consiste en un aumento de las hormonas T4 (tiroxina) y T3 (triyodotironina) libre, además de una disminución de TSH (Tirotropina); con una prevalencia mundial de 0,2 a 1,3% y las principales causas de esta enfermedad son hipertiroidismo de Graves (70%), bocio nodular tóxico (16%), tiroiditis granulomatosa subaguda (3%) y algunos fármacos (9%).⁵ Los síntomas comunes de la patología incluyen pérdida de peso involuntaria, taquicardia, intolerancia al calor, ansiedad, insomnio, osteoporosis, cardiopatías, entre otros.⁶

Se ha demostrado que el hipertiroidismo puede actuar como un factor de riesgo para el desarrollo de tumores oncológicos, más específicamente las hormonas tiroideas que actúan sobre los receptores de membrana y nucleares, generando un crecimiento celular desproporcionado, inhibiendo la apoptosis y promoviendo

la angiogénesis.⁷ Según un estudio realizado por Xu Feipeng *et al*, en el cual resumieron los datos en una asociación de todo el genoma (GWAS), se obtuvieron como resultados que el hipertiroidismo influye en patologías oncológicas según el tipo de cáncer en un 2,77% en el cáncer de mama, 1,78% en el cáncer de próstata, 1,52% en el cáncer colorrectal, 0,72% en el cáncer de pulmón, 0,43% en el cáncer de vejiga y 0,34% en leucemia.^{8,9} Estos hallazgos pueden interpretarse como que cantidades elevadas de hormonas tiroideas pueden estimular la proliferación de células cancerígenas en ciertos tejidos, principalmente en el mamario.¹⁰ El crecimiento de las glándulas mamarias se da bajo el efecto de diferentes hormonas como la prolactina, los estrógenos, la progesterona, la insulina, la hormona del crecimiento y las hormonas tiroideas; estas últimas se relacionan con el desarrollo de lóbulos mamarios, como la ramificación de los conductos mamarios y el crecimiento alveolar.¹¹

En cuanto al influjo de T3 sobre la carcinogénesis de mama, ésta puede potenciar el crecimiento tumoral ejerciendo los efectos de los estrógenos sobre la proliferación celular.¹² Además puede activar vías que permiten la transcripción de Factor inducible por hipoxia (HIF-1), que es una molécula que impulsa la angiogénesis y la adaptación celular a la hipoxia, factores que se expresan en los tumores de rápido crecimiento.⁷

IGF1 E INSULINA COMO ESTIMULADORES DE PROLIFERACIÓN EN CÁNCER DE MAMA

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) es un péptido que posee potentes efectos mitogénicos y antiapoptóticos, y este factor es un elemento fundamental en el desarrollo y función de muchos tejidos, pero con mayor importancia en este caso, el tejido mamario.¹³ La insulina y el IGF1 son relevantes en la proliferación y progresión tumoral, siendo que niveles aumentados de IGF1 están asociados a mayor riesgo de cáncer de mama, y a una posible mayor mortalidad.¹⁴

Cabe resaltar que la señalización de IGF1 varía entre los tipos de cáncer de mama afectando el tratamiento y promoviendo el crecimiento tumoral; el IGF-1R aparece activado en alrededor de 50% de los pacientes con cáncer de mama con sus ligandos naturales (IGF-1 e IGF-2), que contribuyen a la proliferación, movilidad y resistencia a la apoptosis.¹⁵

Otro factor importante es que la vía del IGF-1 tiene participación en la resistencia a terapias contra el cáncer de mama, modulando la expresión de receptores de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), generando una resistencia a la terapia del cáncer con receptores de estrógeno positivo.¹⁴ Además del IGF-1 propiamente dicho sus isoformas como el IGF-1Ea, IGF-1Eb e IGF-1Ec, se ven involucradas en la promoción de fenotipos oncogénicos y en la contribución a la misma resistencia.¹⁶

El IGF-1 es angiogénico y suministra al tumor los nutrientes esenciales y oxígeno necesarios para su crecimiento y diseminación de las células cancerígenas a otras partes del cuerpo, principalmente a los pulmones, hígado y huesos, encargándose de la regulación positiva en estos lugares a factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).¹⁷

Por otro lado, la insulina es un péptido hormonal que se secreta desde las células β pancreáticas; actúa como almacenador de energía y promotor del metabolismo de la mayoría de los nutrientes, principalmente captando la glucosa y desempeñándose mayormente en hígado, músculo, cerebro y tejido adiposo.¹⁸

Las células cancerígenas son dependientes de la glucosa y crean la mayor parte de su energía a través de la glucólisis aeróbica; el efecto Warburg influye directamente en agresividad de los cánceres al aumentar la glucólisis, que lleva a un crecimiento rápido y estimula la disfunción mitocondrial que conduce a la resistencia a la apoptosis;¹⁹ y esta disminución de la actividad mitocondrial se da gracias a la alta producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que desempeña un papel importante en la iniciación y evolución del tumor, encargándose de activar vías de señalización pro-oncogénicas que desempeñan una función agresiva del cáncer de mama, relacionada con una alta respiración mitocondrial, en conjunto a una disminución de la productividad de acoplamiento de la cadena de electrones mitocondrial.²⁰ La insulina además activa la señalización de dos vías Proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y la P13/AKT que permiten que la hormona estimule la movilidad celular, y con ella la invasión de células cancerosas.²¹ Siguiendo con la función de la insulina, una hiperinsulinemia puede activar la señalización del Factor nuclear β que produce citoquinas como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF- α , que genera inflamación tisular, angiogénesis, activación y diferenciación de células inmunitarias.²²

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN HORMONALES QUE INFLUYEN EN EL COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER

La aparición y progresión del cáncer son procesos que se asocian con las interacciones de las células cancerígenas con su entorno, es decir, el microambiente tumoral en el que se encuentran diferentes señales ya sean químicas, físicas o biológicas en forma de vías de señalización.²³

Los andrógenos son hormonas indispensables para la fisiología masculina normal, la diferenciación sexual y el desarrollo prostático; pese a esto, la activación del receptor de andrógenos es una característica distintiva del cáncer de próstata ya que impulsa el crecimiento tumoral;²⁴ es por ello que aunque el cáncer de próstata tiene algunas terapias de tratamiento como la radioterapia, la prostatectomía o la quimioterapia, es la terapia hormonal la que se utiliza mayormente en pacientes con esta patología oncológica

avanzada, siendo la privación de andrógenos la principal;²⁵ una de estas vías de tratamiento antiandrogénico es la vía del Factor nuclear eritroide 2 relacionado al factor 2 (NRF2) que desempeña una función importante en la protección celular contra el daño por estrés oxidativo, que tiene la capacidad de dañar ADN, proteínas y lípidos, pero para esto, cuenta con un contra regulador, el KEAP1 que ubiquitina y degrada el NRF2 por el proteosoma.²⁶ Sin embargo, cuando se está bajo estrés oxidativo las especies reactivas de oxígeno (ROS) estimulan transformaciones conformacionales del KEAP1, haciendo que no se de la ubiquitinación ni la degradación del NRF2, causando que se dé la translocación hacia el núcleo, donde se une a las regiones de elementos de respuesta antioxidante.²⁷ El aumento exagerado de los ROS en las células hace que se lleven a cabo procesos como la disfunción endotelial, la inflamación y el cáncer.²⁸

En cuanto al cáncer de endometrio, la expresión de linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) mejora la sensibilidad de esta patología oncológica a la progestina a través de la vía del BMP4/Smad5/KANK1, que se relacionan con el progreso maligno del tumor.²⁹ Siguiendo con el cáncer de mama, sus células cancerígenas producen una cantidad más elevada de proteínas; lo que causa que el resto de organelas celulares deba aumentar su eficacia, entre ellas el retículo endoplásmico, que debe plegar las proteínas más rápidamente, pero no alcanza a igualar la relación proteína sintetizada-proteína plegada, ocasionando que se active la vía de UPR (respuesta a proteínas mal plegadas), que no permite que se dé la apoptosis de forma inmediata cuando el cuerpo está cursando una situación normal.³⁰ Sin embargo, cuando se trata de cáncer de mama la activación sostenida de la vía de UPR lleva a que la célula entre en apoptosis, algo que puede estudiarse a profundidad como posible terapia para esta patología.³¹

Por otra parte, el cáncer colorrectal genera un estrés crónico que estimula la secreción abundante de hormonas relacionadas a él como la epinefrina, glucocorticoides y noradrenalina que puede inducir la producción del factor inducible por hipoxia-1 α , asociado a la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la angiogénesis tumoral.³² Explícitamente, los glucocorticoides y catecolaminas estimulan la secreción de factor de crecimiento transformador β 1 (TGF- β 1), éste genera la el HIGF-1 α que lleva a lo descrito anteriormente; esto indica que una inhibición de la vía del TGF- β 1 propicia una reducción de la hipoxia tumoral, disminución del VEGF de la angiogénesis, invasión y metástasis.³³

GLUCÓLISIS Y LACTILACIÓN DE HISTONAS EN ADENOCARCINOMA DEL DUCTO PANCREÁTICO

El adenocarcinoma ductal pancreático representa el 80% de los cánceres de páncreas, siendo la neoplasia maligna más letal y puede decirse que la tasa de supervivencia general es a cinco años.³⁴

Se estima que las células de este adenocarcinoma usan la reprogramación metabólica para estimular la progresión maligna como la proliferación rápida, la invasión y otros procesos.³⁵ Metabolitos como el lactato, producto final de la glucólisis y paso principal del ciclo de Krebs, en el efecto Warburg se acumula en el microambiente tumoral, característica propia de los cánceres;³⁶ este metabolito se encarga de hacer la lactilación de las histonas, proceso epigenético donde se modifican los residuos de lisina de las histonas las cuales ejercen efectos biológicos afectando la expresión y activación de genes que llevan a vías metabólicas de carbohidratos, aminoácidos, lípidos y nucleótidos.³⁷

Específicamente la histona H3K18la regula una gran cantidad de procesos biológicos como la oncogénesis, por lo que se ve elevada en los tejidos afectados con el adenocarcinoma; de esta forma, el papel de la inhibición de la glucólisis sobre la lactilación de las histonas generan una reducción directa los niveles de Pan KLA y de H3K18la, llevando a una disminución significativa en la viabilidad celular y la formación de colonias, exhibiendo una actividad antitumoral potencial contra el adenocarcinoma ductal pancreático.³⁸

CAQUEXIA ASOCIADA A ESTIMULACIÓN DE LA LEPTINA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

La caquexia asociada al cáncer es un trastorno multiorgánico dado por el desgaste tanto de músculo esquelético como de tejido adiposo que es caracterizado por una inflamación sistémica.³⁹ Los pacientes oncológicos cuentan con un desorden metabólico con un gasto energético alto, con catabolismo elevado y la constante inflamación, pero con una ingesta de alimentos deficiente.⁴⁰

El tejido adiposo tiene un gran protagonismo en la regulación del metabolismo energético a través del almacenamiento en el tejido adiposo blanco que contribuye a la energía, y que luego puede disiparse en el tejido adiposo marrón que disipa la energía en calor;⁴¹ sin embargo, en pacientes con cáncer, el tejido adiposo blanco puede sufrir el pardeamiento adiposo.⁴²

Asimismo, el tejido adiposo blanco además de responder a señales del sistema endocrino y el sistema nervioso central, puede secretar hormonas y otros factores importantes como la adiponectina y la leptina; esta última se encarga de regular la expresión genética que apoya la evolución tumoral, como la angiogénesis, la transducción de señales, la resistencia a la apoptosis, la invasión y la adhesión.⁴³ Esta hormona también se encarga de promover la pérdida de grasa al activar moléculas de señalización que hacen que las neuronas alrededor de los adipocitos secreten catecolaminas.⁴⁴ El miR-204-5p es una vesícula extracelular pequeña que conecta el tumor primario con los órganos metabólicos para llegar a una regulación sistémica, en este caso, específicamente permite la comunicación cruzada entre el tumor y el tejido adiposo blanco,

que genera lipólisis y un gran gasto de energía, dejando como consecuencia la caquexia asociada al cáncer.⁴⁵

CONCLUSIÓN

La relación entre los desórdenes endocrinos y las patologías oncológicas evidencia cómo los desequilibrios hormonales pueden influir significativamente en el desarrollo y la progresión del cáncer. Condiciones como el hipertiroidismo, la diabetes y las alteraciones en los niveles de IGF1 e insulina no solo afectan el funcionamiento normal del cuerpo, sino que también pueden aumentar el riesgo de diversas formas de cáncer. Los desórdenes endocrinos por su parte, pueden contribuir a la oncogénesis al estimular la proliferación celular y angiogénesis, e inhibir la apoptosis.⁴⁶

El hipertiroidismo se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama y otros tipos de cáncer debido a los efectos de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento celular.⁴⁷ De manera similar, niveles elevados de IGF1 e insulina están vinculados a una mayor proliferación tumoral y resistencia a los tratamientos en el cáncer de mama.⁴⁸ Asimismo, las vías de señalización hormonal juegan un papel crucial en la progresión del cáncer; los andrógenos, impulsan el crecimiento del cáncer de próstata,⁴⁹ mientras que las hormonas relacionadas con el estrés pueden influir en la progresión del cáncer colorrectal.⁵⁰ En el caso del cáncer de mama, la respuesta a proteínas mal plegadas puede ser una vía prometedora para nuevas terapias.⁵¹ Además, la reprogramación metabólica en las patologías oncológicas, como se observa en el adenocarcinoma ductal pancreático, y la caquexia en pacientes oncológicos, subrayan la importancia del metabolismo energético en la biología del cáncer.⁵² La interacción entre el cáncer y el metabolismo corporal, como la influencia del lactato y la lactilación de histonas, muestra cómo los tumores pueden alterar el metabolismo normal para estimular su propio crecimiento.

REFERENCIAS

1. Asa SL, Erickson LA, Rindi G. The Spectrum of Endocrine Pathology. *Endocr Pathol.* 2023; 34(4):368-81. DOI: 10.1007/s12022-023-09758-0.
2. Asa SL, Mete O. Endocrine pathology: past, present and future. *Pathology.* 2018;50(1):111-18. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.003
3. Schwartz SM. Epidemiology of Cancer. *Clin Chem.* 2024 4; 70(1):140-49. DOI: 10.1093/clinchem/hvad202.
4. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21(10):669-80. DOI: 10.1038/s41568-021-00378-6.
5. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11(4):282-98. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00005-0.

6. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*. 2023 17; 330(15):1472-83. DOI: 10.1001/jama.2023.19052.
7. Moeller LC, Dumitrescu AM, Walker RL, Meltzer PS, Refetoff S. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(2):936-43. DOI: 10.1210/jc.2004-1768
8. Davey Smith G, Hemani G. Aleatorización mendeliana: anclas genéticas para la inferencia causal en estudios epidemiológicos. *Hum Mol Genet* (2014) 23(R1):R89–98. DOI: 10.1093/hmg/ddu328
9. Xu F, Chen Z. Causal associations of hyperthyroidism with prostate cancer, colon cancer, and leukemia: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lau-sanne)*. 2023 18; 14:1162224. DOI: 10.3389/fendo.2023.1162224.
10. Tran TV, Kitahara CM, de Vathaire F, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27(4):245-59. DOI: 10.1530/ERC-19-0417
11. De Sibio MT, de Oliveira M, Moretto FC, Olimpio RM, Conde SJ, Luvizon AC, Nogueira CR. Triiodothyronine and breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014; 5(3):503-8. DOI: 10.5306/wjco.v5.i3.503.
12. Hall LC, Salazar EP, Kane SR, Liu N. Effects of thyroid hormones on human breast cancer cell proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008; 109(1-2):57-66. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2007.12.008. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18328691.
13. Bailes J, Soloviev M. Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) and Its Monitoring in Medical Diagnostic and in Sports. *Biomolecules*. 2021; 11(2):217. DOI: 10.3390/biom11020217.
14. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group; Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*. 2010; 11(6):530-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70095-4.
15. Ekyalongo RC, Yee D. Revisiting the IGF-1R as a breast cancer target. *NPJ Pre-cis Oncol*. 2017;1:14. DOI: 10.1038/s41698-017-0017-y.
16. Kotsifaki A, Maroulaki S, Karalexis E, Stathaki M, Armakolas A. Decoding the Role of Insulin-like Growth Factor 1 and Its Isoforms in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17):9302. DOI: 10.3390/ijms25179302.
17. Ackermann M, Morse BA, Delventhal V, Carvajal IM, Konecny MA. Anti-VEGFR2 and anti-IGF-1R-Adnectins inhibit Ewing's sarcoma A673-xenograft growth and normalize tumor vascular architecture. *Angiogenesis*. 2012; 15(4):685-95. DOI: 10.1007/s10456-012-9294-9.
18. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018; 19(1):31-44. DOI: 10.1038/nrm.2017.89.
19. Sundaram S, Johnson AR, Makowski L. Obesity, metabolism and the microenvironment: Links to cancer. *J Carcinog*. 2013 Oct 9;12:19. DOI: 10.4103/1477-3163.119606
20. Kumari S, Badana AK, G MM, G S, Malla R. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomark Insights*. 2018; 13:1177271918755391. DOI: 10.1177/1177271918755391
21. Li L, Zhao GD, Shi Z, Qi LL, Zhou LY, Fu ZX. The Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway and its role in the occurrence and development of HCC. *Oncol Lett*. 2016; 12(5):3045-50. DOI: 10.3892/ol.2016.5110.
22. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
23. Song G. Signal Pathways in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 May 5;24(9):8260. DOI: 10.3390/ijms24098260.
24. Dai C, Dehm SM, Sharifi N. Targeting the Androgen Signaling Axis in Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023; 41(26):4267-78. DOI: 10.1200/JCO.23.00433.
25. Evans AJ. Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol*. 2018 Jan;31(S1):S110-121. DOI: 10.1038/modpathol.2017.158.
26. Zhang DD. Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug Metab Rev*. 2006; 38(4):769-89. DOI: 10.1080/03602530600971974.
27. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013; 53:401-26. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320.
28. Tossetta G, Fantone S, Marzioni D, Mazzucchelli R. Cellular Modulators of the NRF2/KEAP1 Signaling Pathway in Prostate Cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023; 28(7):143. DOI: 10.31083/j.fbl2807143.
29. Lv M, Xu Y, Chen P, Li J, Qin Z, Huang B, *et al*. TSLP enhances progesterone response in endometrial cancer via androgen receptor signal pathway. *Br J Cancer*. 2024; 130(4):585-96. DOI: 10.1038/s41416-023-02545-y.
30. Patra A, Adhikary A, Ghosh S. The unfolded protein response (UPR) pathway: the unsung hero in breast cancer management. *Apoptosis*. 2023; 28(3-4):263-76. DOI: 10.1007/s10495-022-01803-3.
31. McGrath EP, Logue SE, Mnich K, Deegan S, Jäger R, Gorman AM, Samali A. The Unfolded Protein Response in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018
32. Zhang J, Deng YT, Liu J, Gan L, Jiang Y. Role of transforming growth factor-β1 pathway in angiogenesis induced by chronic stress in colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*. 2024; 25(1):2366451. DOI: 10.1080/15384047.2024.2366451.
33. Wu Y, Lucia K, Lange M, Kuhlén D, Stalla GK, Renner U. Hypoxia inducible factor-1 is involved in growth factor, glucocorticoid and hypoxia mediated regulation of vascular endothelial growth factor-A in human meningiomas. *J Neurooncol*. 2014;119(2):263-73. DOI: 10.1007/s11060-014-1503-5.
34. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023; 73(1):17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
35. Qin C, Yang G, Yang J, Ren B, Wang H, Chen G, *et al*. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies. *Mol Cancer*. 2020; 19(1):50. DOI: 10.1186/s12943-020-01169-7.

36. Cao L, Wu J, Qu X, Sheng J, Cui M, Liu S, *et al.* Glycometabolic rearrange-ments--aerobic glycolysis in pancreatic cancer: causes, characteristics and clinical applications. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020; 30;39(1):267. DOI: 10.1186/s13046-020-01765-x.
37. Liberti MV, Locasale JW. Histone Lactylation: A New Role for Glucose Metabo-lism. *Trends Biochem Sci.* 2020; 45(3):179-182. DOI: 10.1016/j.tibs.2019.12.004.
38. Li F, Si W, Xia L, Yin D, Wei T, Tao M, *et al.* Positive feedback regulation be-tween glycolysis and histone lactylation drives oncogenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer.* 2024; 23(1):90. DOI: 10.1186/s12943-024-02008-9.
39. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4:17105. DOI: 10.1038/nrdp.2017.105.
40. Martin L, Muscaritoli M, Bourdel-Marchasson I, Kubrak C, Laird B, Gagnon B, *et al.* Diagnostic criteria for cancer cachexia: reduced food intake and inflamma-tion predict weight loss and survival in an international, multi-cohort analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021; 12(5):1189-202. DOI: 10.1002/jcsm.12756.
41. Oikonomou EK, Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16(2):83-99. DOI: 10.1038/s41569-018-0097-6.
42. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2548-56. DOI: 10.1210/jc.2004-0395.
43. Engin A. Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960:571-606. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_25.
44. Zeng W, Pirzgalska RM, Pereira MM, Kubasova N, Barateiro A, Seixas E, *et al.* Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis. *Cell.* 2015; 163(1):84-94. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.055.
45. Hu Y, Liu L, Chen Y, Zhang X, Zhou H, Hu S, Li X, *et al.* Cancer-cell-secreted miR-204-5p induces leptin signalling pathway in white adipose tissue to promote cancer-associated cachexia. *Nat Commun.* 2023; 14(1):5179. DOI: 10.1038/s41467-023-40571-9.
46. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11(5):325-37. DOI: 10.1038/nrc3038.
47. Petranović Ovrčariček P, Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Vrachimis A, *Et al.* Higher thyroid hormone levels and cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(3):808-821. DOI: 10.1007/s00259-020-05018-z.
48. Gruil N, Böhringer S, de Groot S, Pijl H, Kroep JR, Swen JJ. IGF1 and Insulin Receptor Single Nucleotide Variants Associated with Response in HER2-Negative Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy with or without a Fasting Mimicking Diet (BOOG 2013-04 DIRECT Trial). *Cancers (Ba-sel).* 2023; 15(24):5872. DOI: 10.3390/cancers15245872.
49. Henzler C, Li Y, Yang R, McBride T, Ho Y, Sprenger C, *Et al.* Truncation and constitutive activation of the androgen receptor by diverse genomic rearrange-ments in prostate cancer. *Nat Commun.* 2016; 7:13668. DOI: 10.1038/ncomms13668.
50. Lin Q, Wang F, Yang R, Zheng X, Gao H, Zhang P. Effect of chronic restraint stress on human colorectal carcinoma growth in mice. *PLoS One.* 2013; 8(4):e61435. DOI: 10.1371/journal.pone.0061435.
51. criven P, Coulson S, Haines R, Balasubramanian S, Cross S, Wyld L. Activa-tion and clinical significance of the unfolded protein response in breast cancer. *Br J Cancer.* 2009; 101(10):1692-8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605365.
52. Lerner L, Hayes TG, Tao N, Krieger B, Feng B, Wu Z, *et al.* Plasma growth dif-ferentiation factor 15 is associated with weight loss and mortality in cancer pa-tients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015; 6(4):317-24. DOI: 10.1002/jcsm.12033.