

Sobrepeso, obesidad y cáncer de mama

 Jorly Mejia-Montilla MD¹,  Nadia Reyna-Villasmil MD²,  Eduardo Reyna-Villasmil MD².

RESUMEN

La obesidad produce trastornos metabólicos e insuficiencia orgánica y aumenta el riesgo de muchos tipos de cáncer. La posible relación entre obesidad y cáncer de mama depende de complicadas interacciones metabólicas entre estrógenos, insulina y actividad endocrina de los adipocitos. Las pacientes obesas tienen tres veces más riesgo de desarrollar cáncer comparado con las mujeres con peso normal. Además, las mujeres obesas tienden a presentar tumores no palpables, lo que lleva a diagnósticos en estadios más avanzados de la enfermedad y peores resultados por tratamientos tardíos. También tienen mayor riesgo de complicaciones anestésicas, quirúrgicas y posquirúrgicas. La obesidad es un factor de riesgo modificable para el cáncer de mama. Limitar la frecuencia de sobrepeso y obesidad en las mujeres puede disminuir de la tasa de morbimortalidad por esta condición. El objetivo de esta revisión fue evaluar la relación entre sobrepeso, obesidad y cáncer de mama.

Palabras clave: Obesidad, Cáncer de mama, Diagnóstico, Tratamiento.

Overweight, obesity and breast cancer

SUMMARY

Obesity produces metabolic disorders and organ failure and increases the risk of many types of cancer. The possible relationship between obesity and breast cancer depends on complicated metabolic interactions between estrogen, insulin, and endocrine activity of adipocytes. Obese patients are three times more at risk of developing cancer compared to normal-weight women. Furthermore, obese patients tend to present non-palpable tumors, leading to diagnoses in more advanced stages of the disease and worse results of later treatments. They also have an increased risk of anesthetic, surgical, and post-surgical complications. Obesity is a modifiable risk factor for breast cancer. Limiting the frequency of overweight and obesity in women can decrease the morbidity and mortality rate for this condition. The objective of this review was to evaluate the relationship between overweight, obesity and breast cancer.

Keywords: Obesity, Breast cancer, Diagnosis, Treatment.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es el exceso patológico de tejido graso (superior al 25 % del peso corporal en las mujeres y del 15 % en los hombres) (1). Los sujetos obesos tienen mayor probabilidad de sufrir diabetes, hipertensión y

dislipidemia, lo que aumenta el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardíaca coronaria. Además, es más común la aparición de tromboembolismo venoso, coledocolitiasis, gota, trastornos menstruales e hirsutismo. Por otra parte, tanto el sobrepeso como la obesidad aumentan el riesgo de cáncer de colon, vesícula biliar, mama, endometrio, ovario y tiroides. También están asociadas a mayor riesgo de leucemia, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin (2, 3). En los países desarrollados, la obesidad contribuye con un aumento entre 1,5 y 3,5 veces del riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Por otra parte, entre 15 % y 45 % de los sujetos con diagnóstico de cáncer tienen sobrepeso u obesidad (4).

¹Doctora en Medicina Clínica. Docente de la Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ²Doctora en Ciencias Médicas. Docente de la Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ³Doctor en Medicina Clínica. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela. Correo de correspondencia: sippenbauch@gmail.com

Forma de citar este artículo: Mejía-Montilla J, Reyna-Vilasmil N, Reyna-Villasmil E. Sobrepeso, obesidad y cáncer de mama. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022; 82(4): 499-510. DOI: 10.51288/00820414

La asociación del índice de masa corporal (IMC) con el riesgo de cáncer en mujeres ha sido demostrada en estudios prospectivos. Aquellas mujeres con IMC mayor o igual a 30 Kg/m² tienen mayor frecuencia de cáncer hepático y pancreático y en menopáusicas mayor riesgo de cáncer colorrectal, endometrial y renal (5-8). El cáncer de mama y la obesidad son enfermedades cuya frecuencia está en constante aumento. A pesar de las mejoras en el tratamiento del cáncer de mama (derivado de la detección temprana, cirugía óptima, nuevos medicamentos y terapias dirigidas), el número de casos aumenta constantemente. Es la neoplasia maligna más común en mujeres y la segunda causa (después del cáncer de pulmón) de muertes relacionadas al cáncer. Además, las pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar cánceres de mama especialmente difíciles de diagnosticar, de complicaciones del tratamiento, recurrencia, metástasis y muerte. El riesgo de muerte en los 5 años siguientes al diagnóstico es de 2,5 veces superior en mujeres obesas con cáncer de mama comparado con las pacientes con peso normal (9). El objetivo de esta revisión fue evaluar la relación entre sobrepeso, obesidad y cáncer de mama.

OBESIDAD Y ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El tejido adiposo tiene un papel importante tanto en el metabolismo de los lípidos y la glucosa plasmática como por la producción de hormonas y citocinas como: factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), hormonas sexuales, factor nuclear $\kappa\beta$, factor de necrosis tumoral- α , interleucina 6, adiponectina, leptina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y angiotensina. La secreción de sustancias biológicamente activas es la base para la disfunción en sujetos obesos (3).

El mecanismo que probablemente relaciona obesidad con cáncer de mama parece resultar de un complicado

entramado metabólico entre estrógenos circulantes que sufren aromatización periférica, IGF y los adipocitos como órgano endocrino (10). La hiperinsulinemia en mujeres obesas puede promover la carcinogénesis mamaria al aumentar la concentración del IGF y leptina. Estas interactúan en forma sinérgica con los estrógenos en las células epiteliales mamarias, promoviendo la angiogénesis (11).

El aumento de las concentraciones de péptido C e insulina en ayunas puede tener un papel principal en la aparición de neoplasias malignas mamaria (12). Aunque la insulina tiene efectos metabólicos, también tiene un papel mutagénico potencial, ya que estimula el receptor de IGF-1, induce proliferación de las células epiteliales mamarias normales y promueve su transformación maligna. Además, existe competencia entre el IGF y la insulina por la vía de señalización de estrógenos (13). Por lo tanto, puede ser el vínculo entre obesidad y cáncer de mama. Aproximadamente, 90 % de las células mamarias malignas expresan IGF-1, IGF-2, insulina y el híbrido del receptor de insulina/IGF-1. La concentración de IGF-1 y de receptores de insulina en estas células es hasta 10 veces mayor comparada con las células epiteliales normales (14). El receptor de insulina más común es la isoforma IR-A y puede contribuir al efecto mutagénico de la insulina (15).

Un regulador conocido de la función de la insulina es SHIP2 (fosfatidilinositol-3, 4, 5-trifosfato 5-fosfatasa 2 que codifica el inositol polifosfato-5 fosfatasa tipo 1), el cual es responsable de la remodelación de la actina y del receptor del factor de crecimiento epidérmico, ambos factores de riesgo de metástasis. La determinación de su expresión en pacientes con cáncer de mama invasivo mostró que las pacientes con valores más elevados tenían disminución significativa del tiempo sin enfermedad y de la supervivencia general. La sobreexpresión fue más común en pacientes menores de 50 años. En estos casos, los receptores de estrógenos (RE) no estaban presentes en compañía del factor de crecimiento epidérmico (16).

Las adipocitocinas que vinculan la obesidad con el cáncer de mama incluyen interleucina-1 y leptina. Estas tienen efectos importantes en la hematopoyesis, reproducción, inmunidad y crecimiento tumoral (17). La sobreexpresión de SHIP2 está fuertemente relacionada con el aumento de las concentraciones de leptina. En obesos, la leptina suprime la expresión del factor de crecimiento transformante β , supresor del ciclo celular, y activa las ciclinas D – G y las quinasas dependientes de ciclina 2, p21, p27 y p16. Además, inhibe la apoptosis e induce la expresión de los genes anti-apoptóticos BCL-2 y survivina, relacionados con el crecimiento tumoral (18). Todos estos efectos son independientes del efecto protector de la adiponectina.

En estudios *in vitro*, la leptina tiene efectos proliferativos en las líneas celulares neoplásicas mamarias tanto con RE⁺ como RE⁻. Por lo tanto, la proliferación celular inducida por leptina no puede ser explicada por mecanismos dependientes de los estrógenos. Modelos animales indican que la obesidad está principalmente asociada a neoplasias malignas hormonodependientes, lo que es similar a lo observado en menopáusicas. En humanos, la leptina no está presente en células mamarias sanas, pero sí en el tejido sano adyacente a las células de neoplasias malignas ductales. La coexpresión de leptina y su receptor en el cáncer ductal primario de mama indica un posible mecanismo autocrino en este tipo de tumor, ya que puede promover el crecimiento de células neoplásicas a través de modulación del ambiente extracelular, reducción de la capacidad de apoptosis y aumento de la actividad de genes antiapoptóticos (19).

Estudios inmunohistoquímicos de tejido neoplásico muestran asociación entre leptina con la proteína antiapoptótica Bcl-xL y con las proteínas proapoptóticas Bak y Bax. También existe correlación entre la expresión del receptor Ob y el RE α . El mecanismo de acción de la leptina en neoplasias malignas con RE⁻ aún no está claro (20). A pesar de la mayor concentración de leptina en casos de

neoplasias mamarias triples negativas (RE⁻, receptores de progesterona negativa y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [Her2] negativo) no fueron encontradas asociaciones con obesidad, tiempo sin recaídas o supervivencia general (21).

En estudios animales, la dieta rica en grasas y el exceso de peso corporal lleva a aumento de las concentraciones de leptina, especialmente en aquellos casos de obesidad abdominal, resultando en mayor frecuencia de cáncer de mama (22). Además, existe evidencia de asociación entre el polimorfismo del gen del receptor de leptina LEPR 109 en premenopáusicas con sobrepeso y tumores mamarios mayores de 2 centímetros. Las pacientes con este polimorfismo tienen mayor frecuencia tanto de tumores triple negativo como de alto grado (23).

La hiperinsulinemia también puede inducir el desarrollo de cáncer de mama a través de mecanismos dependientes de leptina. En células MDA-MB-231, la insulina estimula el ARNm y la expresión de proteínas asociadas a activación del gen promotor de leptina y aumenta la transcripción del factor inducible por hipoxia – 1 α (HIF-1 α) y Sp1. Este proceso es parcialmente regulado por fosfatidilinositol 3-quinasa y señales extracelulares reguladas por quinasa (19). Estudios de inmunofluorescencia de proteínas y enzimas marcadas demostraron los efectos de dosis alta de insulina o del agente hipóxico de CoC12 sobre las células de cáncer de mama MCF-7 aumentando la síntesis de leptina por activación del promotor del gen que contiene cuatro elementos sensibles a la hipoxia. El HIF-1 α en la zona promotora de leptina proximal compete con la producción de un coactivador de este y a su vez involucrada en la transcripción (24).

Las adipocinas producidas por los adipocitos, además de la leptina, incluyen la adiponectina. Este es un factor paracrino considerado como agente anticarcinogénico, ya que inhibe la transformación maligna

en líneas celulares MCF-7 sensibles a estrógenos (25). A diferencia de la leptina, las concentraciones de adiponectina disminuyen en sujetos obesos. Las líneas celulares MDA-MB 231 expresan receptores de adiponectina cuya presencia está asociada a efectos antiproliferativos y proapoptóticos que finalmente llevan a inhibición de la angiogénesis tumoral (26, 27). Estos hallazgos han llevado a la teoría sobre las diferencias funcionales de estos receptores en la patogénesis del cáncer de mama y los posibles efectos de la relación adiponectina/leptina como factor pronóstico, en especial en menopáusicas, con cáncer de mama (20, 25, 28).

Otras moléculas han demostrado ser potenciales indicadores entre obesidad y cáncer de mama, son factor de crecimiento básico de fibroblastos, antígeno prostático específico, calicreína humana y activador de plasminógeno de uroquinasa. La relación inversa entre las concentraciones séricas de antígeno prostático específico con los valores de IMC en mujeres pre- y menopáusicas está fuertemente asociada con la aparición de cáncer de mama (29).

FACTORES DE RIESGO DE OBESIDAD Y CÁNCER DE MAMA

El aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres obesas es conocido desde hace más de tres décadas. Se estima que cerca de 20 000 muertes/año podrían evitarse, solo en Estados Unidos, en pacientes mayores de 50 años con cáncer de mama si durante su vida reproductiva mantuvieran valores de IMC menores a 25 Kg/m² (30). La evidencia demuestra que las pacientes menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama tienen valores de IMC significativamente superiores a pacientes controles en el mismo rango de edad (31). Estudios prospectivos sobre cáncer y nutrición

demonstraron que el mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama está relacionado a la ingesta de ácidos grasos saturados y alcohol, mientras que entre las menopáusicas tienen mayor riesgo aquellas con mayor IMC y menor actividad física (32). El riesgo de cáncer de mama en obesas menopáusicas es 3 veces mayor al de menopáusicas con peso normal (33).

De igual forma, las mujeres con peso corporal superior a 80 Kilogramos tienen 2,85 veces más riesgo de desarrollar cáncer comparado con aquellas que pesaban menos de 60 Kilogramos (34). El efecto protector de conservar el peso corporal normal también puede reducir el riesgo de portadores de la mutación BRCA. Este riesgo durante la menopausia en mujeres obesas portadoras de la mutación es de 1,7 a 2,1 veces mayor que en las mujeres de peso normal (35).

Las mujeres obesas tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y otros trastornos metabólicos. Un estudio de casos y controles encontró relación directa entre el síndrome metabólico y riesgo de cáncer de mama en menopáusicas. El riesgo de desarrollar neoplasias malignas de mama fue de 1,75 superior en mujeres que presentaban al menos 3 de las siguientes condiciones: diabetes, hipertensión tratada, hiperlipidemia tratada y obesidad. El riesgo aumentó en forma significativa con la edad, ya que en la población de mujeres mayores de 70 años, alcanzó un valor de 3,04 (36).

El riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con la obesidad depende no solo del grado de obesidad, sino también de la distribución de la grasa corporal. Existe la obesidad abdominal-visceral, en la cual la relación cintura-cadera es mayor de 0,8 y la circunferencia de cintura mayor de 80 centímetros en mujeres. El segundo tipo es la obesidad ginecoide o glúteo femoral, en el que se encuentran valores de la relación cintura cadera más bajos. En la obesidad abdominal-visceral, existe exceso de andrógenos causado por (28):

- Aumento de la síntesis de andrógenos ováricos, que luego son convertidos a estrógenos en el tejido adiposo, resultando en aumento de liberación de hormona luteinizante;
- Hiperinsulinemia, que aumenta la actividad de la 17 α -hidroxilasa en las células teca-ováricas y la secreción de andrógenos ováricos;
- Aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales por estimulación del sistema hipotalámico-pituitario-adrenal y menor concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales.

Las neoplasias malignas mamarias más frecuentes en mujeres afroamericanas son independientes del estrógeno (RE-), de ahí el papel preponderante de la insulinoresistencia, el síndrome metabólico y la hipoadiponectinemia (37). En estos casos, la obesidad puede llevar a mayor expresión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, lo cual está asociado con parámetros de pronóstico favorables: menor tamaño tumoral, menor grado histológico, índice de proliferación tumoral y RE tanto α como β (38). Un estudio evaluó los efectos de las concentraciones de insulina en ayunas en el cáncer de mama temprano y demostró que las concentraciones de insulina presentaban correlaciones significativas con el tamaño tumoral, afección de ganglios linfáticos y malignidad histológica alta. Las mujeres con valores en el cuartil más alto tenían 2 veces más riesgo de metástasis a órganos distantes y 3 veces más riesgo de muerte comparado con las pacientes en el cuartil más bajo. De igual forma, el IMC presentó relación significativa con el tamaño del tumor (39).

La obesidad y la inactividad física son factores de riesgo modificables para el desarrollo del cáncer de mama. Los programas de actividad física permiten mantener un peso saludable y, por lo tanto, reducir

el riesgo de desarrollo de la enfermedad (40). Existe evidencia que la actividad sistemática y moderada durante al menos 30 - 60 minutos diarios reduce significativamente el riesgo de neoplasias malignas de mama (41). Además, también es un factor protector contra el desarrollo del segundo cáncer. Esta afirmación es cierta tanto para la población general como para las portadoras de las mutaciones BRCA (42). Un ensayo clínico demostró la efectividad de un programa de actividad física sobre el control del peso en menopáusicas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama (43). Los mecanismos por los cuales la actividad física a largo plazo afecta potencialmente el riesgo de enfermedad son desconocidos, pero probablemente está relacionado con un IMC normal, menor insulinoresistencia asociada y menores efectos de los estrógenos circulantes (en especial, la estrona) (44-46).

En las pacientes con cáncer de mama, también es fundamental la resistencia física, ya que tiene efectos positivos en la calidad de vida y reduce la fatiga asociada a la enfermedad (47). La tasa de supervivencia es más alta en mujeres que realizaron actividad física moderada en forma regular comparado con aquellas pacientes inactivas. El beneficio fue particularmente mayor en casos con neoplasias hormonosensibles (48). También existen efectos positivos sobre el estado general y mental en pacientes sometidas a tratamientos radicales (49).

Tanto la obesidad como la sobreexpresión del Her2 están asociados a peor pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. La evidencia indica una asociación entre expresión de Her2 y diferenciación de los adipocitos. El eje Her2 – ácido graso sintasa aumenta la proliferación de células neoplásicas, intensifica la capacidad metastásica y puede ser responsable de la resistencia a la quimioterapia (50). Sin embargo, otros estudios no han confirmado que las neoplasias malignas mamarias en obesas presenten un exceso de la expresión de este receptor (51).

La edad al momento del diagnóstico de la neoplasia, número de embarazos, edad de menopausia y antecedentes familiares de cáncer de mama ha demostrado que las pacientes obesas contribuyen con un aumento de 3 veces en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (52).

OBESIDAD Y DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA

En la práctica clínica diaria, es más difícil la palpación tanto de las glándulas mamarias como de los ganglios linfáticos locales en mujeres con sobrepeso y obesidad. Debido al exceso de tejido adiposo, los tumores pequeños y localizados más profundamente pueden no ser identificados durante el examen físico. Del mismo modo, también puede ser difícil y confuso evaluar el estado de los ganglios linfáticos axilares. Debido a esto, el diagnóstico de cáncer de mama puede retrasarse. Además, las mujeres obesas son menos proclives a someterse a exámenes mamográficos. Esto es posiblemente debido a mayor sentimiento de incomodidad e inconformidad con la forma - tamaño de las glándulas mamarias (53). En general, la utilidad limitada del examen físico y la renuencia a realizarse estudios de detección lleva a diagnósticos en estadios más avanzados, lo que conduce a peores resultados del tratamiento.

OBESIDAD Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Existen diferentes inconvenientes para el tratamiento de mujeres obesas secundarios al exceso de tejido graso o a la coexistencia de enfermedades asociadas. Existe mayor riesgo de complicaciones anestésicas

para todos los tipos de técnicas (incluida anestesia pleural y paravertebral), aumento de las dificultades técnicas de la cirugía, frecuencia de infecciones y hemorragias quirúrgicas, así como aumento en el número de complicaciones tromboembólicas (54).

Desde el punto de vista quirúrgico, las consecuencias a largo plazo asociadas a la obesidad son importantes, incluido aumento del riesgo de linfedema, no solo después de la linfadenectomía radical, sino también después de la biopsia del ganglio centinela. El riesgo de linfedema está asociado en forma significativa con el IMC cuando las mujeres con valores mayores a 30 Kg/m² son comparadas con aquellas pacientes con valores menores de 25 Kg/m² (55). Una evaluación de las complicaciones de la biopsia del ganglio centinela comparada con la disección de los ganglios linfáticos axilares encontró que las mujeres obesas tenían una frecuencia de linfedema de extremidades superiores de 5 % después de la biopsia comparado con 16 % después de linfadenectomía radical. El riesgo de infecciones también fue significativamente mayor (56). Otras complicaciones asociadas fueron alteraciones estéticas de la cicatriz luego de la mastectomía y peores condiciones para realizar los procedimientos reconstructivos (57).

Las pacientes obesas tienen peor respuesta al tratamiento sistémico, incluida la quimioterapia preoperatoria. La relación entre obesidad y posibilidad de lograr una respuesta terapéutica completa (mejores resultados de tratamiento) a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con IMC mayor de 30 Kg/m² fue menos frecuente. Las pacientes con sobrepeso y obesidad presentaron mayor frecuencia de neoplasias con RE-, mayor malignidad histológica y menor supervivencia (58). Otro estudio encontró aumento significativo en el riesgo de recaída y muerte después de la recaída en mujeres obesas, pero no en el riesgo de muerte si no había recaída. Además, demostraron aumento significativo del riesgo de recaída en pacientes obesas

tratadas con inhibidores de aromatasas (59). También tienen mayor riesgo de recurrencia local durante el tratamiento, probablemente debido a que este tipo de fármacos a dosis de tratamiento estándar es insuficiente en mujeres obesas (60).

Otro análisis demostró menor tiempo de supervivencia en las mujeres obesas. En específico, demostraron asociación entre el tiempo de supervivencia tanto con el IMC como con la relación cintura-cadera. Sin embargo, no lograron demostrar algún beneficio de la pérdida de peso después del diagnóstico de cáncer de mama (61). Los resultados de ensayos prospectivos que compararon dos esquemas de tratamiento hormonal en menopáusicas con cáncer de mama RE+ encontraron que las pacientes con sobrepeso y obesidad tenían mayor edad, tumores mayores y eran tratadas con menor frecuencia con citostáticos. No obstante, después del seguimiento encontró una tendencia a menor frecuencia de enfermedad metastásica a distancia (62).

Debido a observaciones que señalan que el IMC elevado puede aumentar el riesgo de recurrencia en pacientes tratadas por cáncer de mama, un análisis retrospectivo demostró una asociación significativa entre obesidad y menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia general en el grupo de pacientes con neoplasias RE+ y Her2-. Sin embargo, no fue posible demostrar una relación similar para pacientes con neoplasias triple negativas o Her2+. Los peores resultados fueron observados en mujeres de raza negra, obesas, menopáusicas y que no recibieron dosis completas de paclitaxel. Además, la neutropenia de grado 4 fue más frecuente en obesas tratadas con doxorubicina y ciclofosfamida. Estos hallazgos sugieren que la hiperinsulinemia, u otros factores dependientes del huésped, afectan el riesgo de recurrencia, principalmente en las neoplasias malignas hormonodependientes (63).

También existen investigaciones que han analizado el impacto de la obesidad en el pronóstico después del tratamiento del cáncer de mama temprano. Los tumores primarios en obesas eran mayores, con alta malignidad histológica y mayor frecuencia de metástasis. El riesgo de recaídas aumentó desde el quinto año de observación y después de 10 años alcanzó 46 % y el riesgo de muerte después de 30 años de seguimiento alcanzó 38 %. La obesidad fue un factor de riesgo independiente para metástasis a distancia y muerte por cáncer de mama. Además, tanto la quimioterapia como la terapia hormonal son menos efectivas en mujeres obesas. Asimismo, las mujeres obesas son tratadas menos frecuentemente con citostáticos, posiblemente debido a la mayor toxicidad causada por los cambios en dosis, distribución y metabolismo de los fármacos asociados al exceso de tejido graso (64).

Otros datos demuestran que las mujeres con IMC elevado tienen un peor curso clínico de la enfermedad neoplásica. Asimismo, estas pacientes tienen mayor riesgo de un segundo cáncer de mama. El cáncer de mama bilateral fue diagnosticado en estas pacientes en 8,8 por cada 1000 persona-año lo cual fue estadísticamente significativo comparado con las pacientes con IMC menor de 25 Kg/m² (65, 66).

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La reducción del peso corporal debe ser recomendada, por una parte, para disminuir las concentraciones de estrona, estradiol, leptina, citocinas inflamatorias, lípidos e insulina y, por otra parte, para aumentar los valores plasmáticos de globulina fijadora de hormonas sexuales y adiponectina. Ya que los trastornos endocrinos y metabólicos asociados a la obesidad son reversibles al disminuir el IMC, es recomendable cambiar los hábitos alimenticios y estilo de vida para

prevenir el cáncer de mama. Una pérdida del 10 % del peso reduce en forma significativa las concentraciones séricas de estradiol, leptina e insulina (42).

La prevención y tratamiento farmacológico quizá pueda lograrse a través del uso de antiestrógenos, inhibidores de la aromatas, adiponectina y agonistas del receptor de IGF1, así como también metformina. Esta última puede reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y menopáusicas con diagnóstico de diabetes tipo 2, al bloquear el receptor de insulina e interrumpir las vías de señalización. Esto puede deberse a que actúa indirectamente en la disminución de las concentraciones séricas de insulina o directamente sobre la célula neoplásica al inhibir la mTOR quinasa (67).

CONCLUSIÓN

El sobrepeso y la obesidad son un problema en todos los campos de la medicina. La obesidad es un factor de riesgo modificable para el desarrollo del cáncer de mama. El conocimiento de la función del tejido adiposo, biomarcadores o genes relacionados a la obesidad brinda más herramientas para tomar medidas preventivas. Un estilo de vida saludable, que produzca disminución de la frecuencia de la obesidad en la población femenina, puede tener impacto en la disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. Es necesaria la educación sobre cambios en el estilo de vida y actividad física en la prevención de la enfermedad.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Gross JB, Flores M. The obese patient: facts, fables, and best practices: comment. *Anesth Analg.* 2021;132(6):e117. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005515.
2. Barone I, Giordano C, Bonfiglio D, Andò S, Catalano S. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:274-284. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.001.
3. Aldaqal SM, Maqbul AA, Alhammad AA, Alghamdi AS, Alharbi BA, Alharbi MT, *et al.* The impact of body mass index on the clinicopathological and prognostic factors of colorectal cancer in Saudi Arabia. *Cureus.* 2020;12(11):e11789. DOI: 10.7759/cureus.11789.
4. Budny A, Grochowski C, Kozłowski P, Kolak A, Kamińska M, Budny B, *et al.* Obesity as a tumour development triggering factor. *Ann Agric Environ Med.* 2019;26(1):13-23. DOI: 10.26444/aaem/100664.
5. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, *et al.* Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):611-21. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1546.
6. Park JW, Han K, Shin DW, Yeo Y, Chang JW, Yoo JE, *et al.* Obesity and breast cancer risk for pre- and postmenopausal women among over 6 million Korean women. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(2):495-506. DOI: 10.1007/s10549-020-05952-4.
7. Ruiz O, Otero W, Gómez MA, Castro D. La obesidad abdominal aumenta el riesgo de pólipos colorrectales. *Rev Col Gastroenterol [Internet].* 2014 [consultado el 20 de enero de 2022];29(4):376-382. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v29n4/v29n4a06.pdf>
8. García-Solís P, Aceves C. Estudio de factores nutricionales asociados a la prevención de cáncer mamario: importancia de los modelos animales. *ALAN [Internet].* 2005 [consultado el 20 de enero de 2022];55(3):211-225. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222005000300002
9. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, *et al.* Association of obesity with survival outcomes in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e213520. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3520.

10. Li QX, Shi DJ, Zhang LX, Wang DM, Zhao J, Wang T, *et al.* Association of body mass and systemic immune-inflammation indices with endocrine therapy resistance in luminal breast cancers. *J Int Med Res.* 2019;47(5):1936-1947. DOI: 10.1177/0300060519831570.
11. Lei YY, Ho SC, Kwok C, Cheng A, Cheung KL, Lee R, *et al.* Weight and waist-to-hip ratio change pattern during the first five years of survival: data from a longitudinal observational Chinese breast cancer cohort. *BMC Cancer.* 2021;21(1):839. DOI: 10.1186/s12885-021-08554-5.
12. Shen J, Hernandez D, Ye Y, Wu X, Chow WH, Zhao H. Metabolic hormones and breast cancer risk among Mexican American Women in the Mano a Mano Cohort Study. *Sci Rep.* 2019;9(1):9989. DOI: 10.1038/s41598-019-46429-9.
13. Ariga M, Nedachi T, Akahori M, Sakamoto H, Ito Y, Hakuno F, *et al.* Signalling pathways of insulin-like growth factor-I that are augmented by cAMP in FRTL-5 cells. *Biochem J [Internet].* 2000 [consultado el 20 de enero de 2022];348 Pt 2:409-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1221080/>
14. Obi N, Jung AY, Maurer T, Huebner M, Johnson T, Behrens S, *et al.* Association of circulating leptin, adiponectin, and resistin concentrations with long-term breast cancer prognosis in a German patient cohort. *Sci Rep.* 2021;11(1):23526. DOI: 10.1038/s41598-021-02958-w.
15. Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol.* 2014;31(1):805. DOI: 10.1007/s12032-013-0805-3.
16. Pedicone C, Meyer ST, Chisholm JD, Kerr WG. Targeting SHIP1 and SHIP2 in cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):890. DOI: 10.3390/cancers13040890.
17. Morein D, Rubinstein-Achiasaf L, Brayer H, Dorot O, Pichinuk E, Ben-Yaakov H, *et al.* Continuous inflammatory stimulation leads via metabolic plasticity to a prometastatic phenotype in triple-negative breast cancer cells. *Cells.* 2021;10(6):1356. DOI: 10.3390/cells10061356.
18. Holm JB, Rosendahl AH, Borgquist S. Local biomarkers involved in the interplay between obesity and breast cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6286. DOI: 10.3390/cancers13246286.
19. Brown KA. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(6):350-363. DOI: 10.1038/s41574-021-00487-0.
20. Umar MI, Hassan W, Murtaza G, Buabeid M, Arafa E, Irfan HM, *et al.* The adipokine component in the molecular regulation of cancer cell survival, proliferation and metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:1609828. DOI: 10.3389/pore.2021.1609828.
21. Harborg S, Zachariae R, Olsen J, Johannsen M, Cronin-Fenton D, Bøggild H, *et al.* Overweight and prognosis in triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):119. DOI: 10.1038/s41523-021-00325-6.
22. Reggiani F, Falvo P, Bertolini F. Cellular and molecular players in the interplay between adipose tissue and breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1359. DOI: 10.3390/ijms22031359.
23. Llanos AA, Lin Y, Chen W, Yao S, Norin J, Chekmareva MA, *et al.* Immunohistochemical analysis of adipokine and adipokine receptor expression in the breast tumor microenvironment: associations of lower leptin receptor expression with estrogen receptor-negative status and triple-negative subtype. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):18. DOI: 10.1186/s13058-020-1256-3.
24. Rubinstein MM, Brown KA, Iyengar NM. Targeting obesity-related dysfunction in hormonally driven cancers. *Br J Cancer.* 2021;125(4):495-509. DOI: 10.1038/s41416-021-01393-y.
25. Zeng Y, Tang CH, Wang Y, Lu HJ, Huang BF, Wang Q, *et al.* Combined high resistin and EGFR expression predicts a poor prognosis in breast cancer. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8835398. DOI: 10.1155/2020/8835398.
26. Maroni P, Luzzati A, Perrucchini G, Cannavò L, Bendinelli P. Leptin, Leptin receptor, KHDRBS1 (KH RNA binding domain containing, signal transduction associated 1), and adiponectin in bone metastasis from breast carcinoma: An immunohistochemical study. *Biomedicines.* 2020;8(11):510. DOI: 10.3390/biomedicines8110510.
27. Zimta AA, Tigu AB, Muntean M, Cenariu D, Slaby O, Berindan-Neagoe I. Molecular links between central obesity and breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5364. DOI: 10.3390/ijms20215364.
28. Le Guennec D, Rossary A. The interrelationship between physical activity and metabolic regulation of breast cancer progression in obesity via cytokine

- control. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;52:76-87. DOI 10.1016/j.cytogfr.2020.02.001.
29. Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(6):R365-86. DOI: 10.1530/ERC-15-0400.
 30. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, *et al.* 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 Oncol.* 2019;5(2):155-163. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5327.
 31. Engkakul T, Thnongtang N, Nimmannit A, Chuthapisith S, Akewanlop C. Impact of Obesity on Outcomes of Operable Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(4):953-960. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.4.953.
 32. Solheim TS, Vagnildhaug OM, Laird BJ, Balstad TR. Combining optimal nutrition and exercise in a multimodal approach for patients with active cancer and risk for losing weight: Rationale and practical approach. *Nutrition.* 2019;67-68:110541. DOI: 10.1016/j.nut.2019.06.022.
 33. Almasi-Hashiani A, Nedjat S, Ghiasvand R, Safri S, Nazemipour M, Mansournia N, *et al.* The causal effect and impact of reproductive factors on breast cancer using super learner and targeted maximum likelihood estimation: a case-control study in Fars Province, Iran. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1219. DOI: 10.1186/s12889-021-11307-5.
 34. Le Guennec D, Goepf M, Farges MC, Rougé S, Vasson MP, Caldefie-Chezet F, *et al.* Spontaneous physical activity in obese condition favours antitumour immunity leading to decreased tumour growth in a syngeneic mouse model of carcinogenesis. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):59. DOI: 10.3390/cancers14010059.
 35. Iyengar NM, Zhou XK, Mendieta H, El-Hely O, Giri DD, Winston L, *et al.* Effects of obesity on breast aromatase expression and systemic metabolic-inflammation in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):18. DOI: 10.1038/s41523-021-00226-8.
 36. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic syndrome and breast cancer: prevalence, treatment response, and prognosis. *Front Oncol.* 2021;11:629666. DOI: 10.3389/fonc.2021.629666.
 37. Poteat TC, Adams MA, Malone J, Geffen S, Greene N, Nodzinski M, *et al.* Delays in breast cancer care by race and sexual orientation: Results from a national survey with diverse women in the United States. *Cancer.* 2021;127(19):3514-3522. DOI: 10.1002/cncr.33629.
 38. Kim H, Seol YM, Choi YJ, Shin HJ, Chung JS, Shin N, *et al.* HMG CoA reductase expression as a prognostic factor in Korean patients with breast cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(13):e14968. DOI: 10.1097/MD.00000000000014968.
 39. Liu YS, Wu PE, Chou WC, Vikram R, Chen WT, Yang SL, *et al.* Body mass index and type 2 diabetes and breast cancer survival: a Mendelian randomization study. *Am J Cancer Res [Internet].* 2021 [consultado el 20 de enero de 2022];11(8):3921-3934. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8414374/>
 40. Babiker S, Nasir O, Alotaibi SH, Marzogi A, Bogari M, Alghamdi T. Prospective breast cancer risk factors prediction in Saudi women. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(6):1624-1631. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.02.012.
 41. O'Hanlon LH. Studying the connection between exercise and cancer risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):753-4. DOI: 10.1093/jnci/djt136.
 42. Sun Y, Bao W, Liu B, Caan BJ, Lane DS, Millen AE, *et al.* Changes in overall diet quality in relation to survival in postmenopausal women with breast cancer: Results from the Women's Health Initiative. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118(10):1855-1863.e6. DOI: 10.1016/j.jand.2018.03.017.
 43. Dimauro I, Grazioli E, Antinozzi C, Duranti G, Arminio A, Mancini A, *et al.* Estrogen-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: The role of body composition and physical exercise. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9834. DOI: 10.3390/ijerph18189834.
 44. López-Suárez A. Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors. *Metabolism.* 2019;92:136-146. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.013.
 45. Lynch BM, Friedenreich CM, Winkler EA, Healy GN, Vallance JK, Eakin EG, *et al.* Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003-2006). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(1):183-94. DOI: 10.1007/s10549-011-1559-2.

46. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and increased cancer progression. *Diabetes Metab J.* 2021;45(6):799-812. DOI: 10.4093/dmj.2021.0077.
47. Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:e22-e33. DOI: 10.1200/EDBK_237423. E
48. Thomas R, Kenfield SA, Yanagisawa Y, Newton RU. Why exercise has a crucial role in cancer prevention, risk reduction and improved outcomes. *Br Med Bull.* 2021;139(1):100-119. DOI: 10.1093/bmb/ldab019.
49. Huizinga F, Westerink NL, Berendsen AJ, Walenkamp AME, DE Greef MHG, Oude Nijeweeme JK, *et al.* Home-based physical activity to alleviate fatigue in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(12):2661-2674. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002735.
50. Tong Y, Wu J, Huang O, He J, Zhu L, Chen W, *et al.* IGF-1 interacted with obesity in prognosis prediction in HER2-positive breast cancer patients. *Front Oncol.* 2020;10:550. DOI: 10.3389/fonc.2020.00550.
51. Sellahewa C, Nightingale P, Carmichael AR. Obesity and HER 2 overexpression: a common factor for poor prognosis of breast cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2008;5:2. DOI: 10.1186/1477-7800-5-2.
52. Akinyemiju T, Jones K, Gupta A, Oyekunle T, Saraiya V, Deveaux A, *et al.* Association of body composition with odds of breast cancer by molecular subtype: analysis of the mechanisms for established and novel risk factors for breast cancer in Nigerian women (MEND) study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1051. DOI: 10.1186/s12885-021-08775-8.
53. Miller B, Chalfant H, Thomas A, Wellberg E, Henson C, McNally MW, *et al.* Diabetes, obesity, and inflammation: Impact on clinical and radiographic features of breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2757. DOI: 10.3390/ijms22052757.
54. Srinivasa DR, Clemens MW, Qi J, Hamill JB, Kim HM, Pusic AL, *et al.* Obesity and breast reconstruction: Complications and patient-reported outcomes in a multicenter, prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145(3):481e-490e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006543.
55. Fu MR, Axelrod D, Guth A, McTernan ML, Qiu JM, Zhou Z, *et al.* The effects of obesity on lymphatic pain and swelling in breast cancer patients. *Biomedicines.* 2021;9(7):818. DOI: 10.3390/biomedicines9070818.
56. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, *et al.* Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5213-9. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3725.
57. Lee A, Kwasnicki RM, Khan H, Grant Y, Chan A, Fanshawe AEE, *et al.* Outcome reporting in therapeutic mammoplasty: a systematic review. *BJS Open.* 2021;5(6):zrab126. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab126.
58. Karatas F, Erdem GU, Sahin S, Aytekin A, Yuce D, Sever AR, *et al.* Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2017;32:237-244. DOI: 10.1016/j.breast.2016.05.013.
59. Pompei LM, Fernandes CE. Hormone therapy, breast cancer risk and the collaborative group on hormonal factors in breast cancer article. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(5):233-234. DOI: 10.1055/s-0040-1712941.
60. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, *et al.* Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10021):866-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0.
61. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(5):41. DOI: 10.1007/s11912-019-0787-1.
62. Tamirisa N, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Karuturi MS, Giordano SH, *et al.* Impact of adjuvant endocrine therapy in older patients with comorbidities and estrogen receptor-positive, node-negative breast cancer-A National Cancer Database analysis. *Cancer.* 2021;127(13):2196-2203. DOI: 10.1002/cncr.33489.
63. Chang HJ, Yang UC, Lai MY, Chen CH, Fann YC. High BRCA1 gene expression increases the risk of early distant metastasis in ER+ breast cancers. *Sci Rep.* 2022;12(1):77. DOI: 10.1038/s41598-021-03471-w.
64. Purcell SA, Marker RJ, Cornier MA, Melanson EL. Dietary intake and energy expenditure in breast cancer survivors: A review. *Nutrients.* 2021;13(10):3394. DOI: 10.3390/nu13103394.

65. Ramin C, Mullooly M, Schonfeld SJ, Advani PG, Bodelon C, Gierach GL, *et al.* Risk factors for contralateral breast cancer in postmenopausal breast cancer survivors in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control.* 2021;32(8):803-813. DOI: 10.1007/s10552-021-01432-2.
66. Modi ND, Tan JQE, Rowland A, Koczwara B, Abuhelwa AY, Kichenadasse G, *et al.* The obesity paradox in early and advanced HER2 positive breast cancer: pooled analysis of clinical trial data. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):30. DOI: 10.1038/s41523-021-00241-9.
67. Hosio M, Urpilainen E, Marttila M, Hautakoski A, Arffman M, Sund R, *et al.* Association of antidiabetic medication and statins with breast cancer incidence in women with type 2 diabetes. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(3):741-748. DOI: 10.1007/s10549-019-05185-0.

Recibido: 24 de enero de 2022

Aprobado: 15 de abril de 2022