

# OBESIDAD Y CÁNCER DE MAMA: UNA RELACIÓN ENTRE EPIDEMIAS MODERNAS

## OBESITY AND BREAST CANCER: A RELATIONSHIP BETWEEN MODERN EPIDEMICS

Juan Carlos Juárez Cruz<sup>1</sup>, Adriana Soto Guzmán<sup>2</sup>, Angélica Martínez López<sup>1</sup>, Napoleón Navarro Tito<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Celular del Cáncer, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Lázaro Cárdenas s/n Chilpancingo, Gro. 39090.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Hermosillo Sonora, México.

### RESUMEN

Actualmente la obesidad y el cáncer mamario representan un importante problema de salud pública dada la elevada frecuencia de ambas condiciones en la población a nivel mundial. Esta revisión tiene como objetivo el presentar información actual sobre la obesidad como factor de riesgo contribuyente con el inicio y progresión del cáncer de mama a través de la recopilación y presentación de evidencia científica actualizada. Múltiples estudios realizados en humanos, *in vitro* y en modelos animales evidencian una relación entre la obesidad como un factor de riesgo importante en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. Sin embargo, esta relación es más profunda ya que involucra como participante activo al tejido adiposo.

**Palabras clave:** obesidad, cáncer de mama, factor de riesgo.

### ABSTRACT

Currently, obesity and breast cancer represent important public health problems, due to the high frequency of both conditions in the population worldwide. The aim of this review is to present current information about obesity as a contributing risk factor for the onset and progression of breast cancer, through the compilation and presentation of updated scientific evidence. Multiple studies conducted in humans, *in vitro* and other animal models show a relationship between obesity as an important risk factor in the development and progression of breast cancer. However, this relationship is more profound since it involves the adipose tissue as an active participant.

**Keywords:** obesity, breast cancer, risk factor.

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (IMCO, 2015). Desde épocas Hipocráticas en el siglo V a.C. se reconoció la presencia de la obesidad en grupos de niveles sociales altos, como reyes y otros miembros de la monarquía (Truswell, 2013). A lo largo de la historia humana se han registrado casos muy particulares de obesidad, reconociéndose en ciertas culturas como un símbolo de belleza, sin embargo, la obesidad no representó un problema de salud pública importante hasta

cerca de los años 80 en el siglo XX (Pollock, 1995; Sobal, 2001; Truswell, 2013). Desde hace más de tres décadas, la presencia de la obesidad ha incrementado de manera alarmante a lo largo de todo el mundo y también la preocupación por las complicaciones que esta condición origina en la salud humana (Pi-Sunyer, 2009; OECD, 2017). Diariamente, los médicos diagnostican y atienden complicaciones derivadas del padecimiento de obesidad, p.e. diabetes mellitus (DM), enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, enfermedades renales y varios tipos de cáncer (Ca) (Pi-Sunyer, 2009; Segula, 2014). Actualmente la obesidad trasciende más allá de ser un problema de salud, ya que impacta además el ámbito económico, político y sociocultural (Hauck y Hollingsworth, 2010; IMCO, 2015; OECD, 2017).

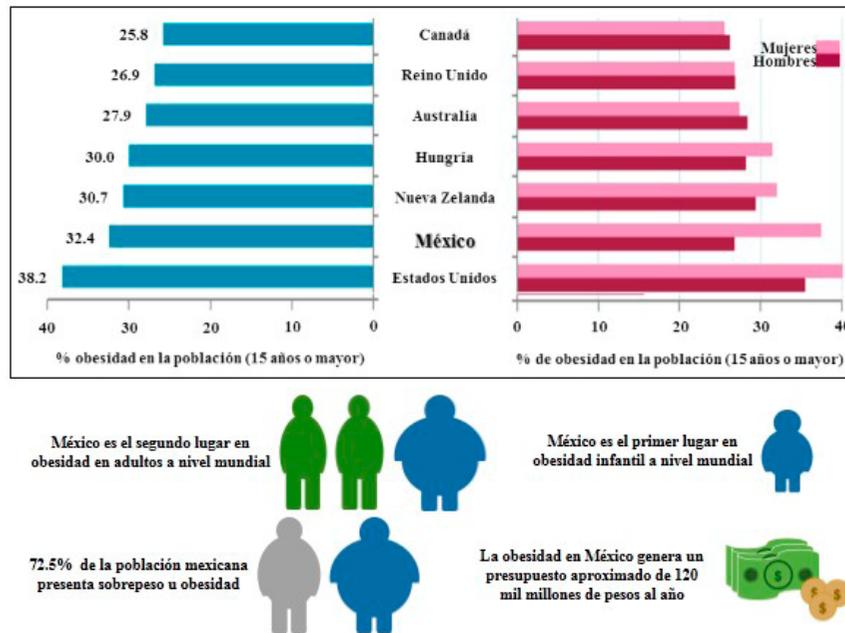
### La obesidad, una epidemia en México

En México existe un incremento en la incidencia de obesidad en la población, así como de las complicaciones derivadas de esta como la DM. Se ha reportado que en México el porcentaje del presupuesto destinado a salud alcanza el 25% y parte importante del mismo es destinado para el tratamiento y prevención de la obesidad (IMCO, 2015; Soto-Molina *et al.*, 2015). México ocupa el primer lugar a nivel mundial en incidencia de obesidad infantil y el segundo lugar en obesidad en adultos (superado solo por Estados Unidos), y se calcula según datos de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OECD) que 1 de cada 3 mexicanos adultos presentan obesidad (OECD, 2017). Por otro lado, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016, realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), arrojó que el 72.5% de la población adulta mexicana presenta sobrepeso u obesidad (Figura 1). Sorprendentemente, esta encuesta muestra que un porcentaje alto de la población entiende que la obesidad es un problema de salud grave y que se relaciona con otros padecimientos importantes como la DM (93%), enfermedades cardiovasculares (95.5%) y algún tipo de Ca (80.8%). Con base en estos datos, se reconoce que más que un problema de falta de información acerca de las complicaciones relacionadas con la obesidad, es un problema de hábitos y de estilo de vida. Un dato adicional de esta encuesta es la evidencia de que el sobrepeso y la obesidad tienen una mayor presencia en mujeres que en hombres, haciendo al sexo femenino el grupo más vulnerable a las consecuencias de padecer esta condición (INSP, 2016).

\*Autor para correspondencia: Napoleón Navarro Tito  
Correo electrónico: nnavarro@uagro.mx

Recibido: 10 de abril de 2018

Aceptado: 18 de junio de 2018



**Figura 1. La obesidad en México.** Estudios internacionales y nacionales indican una gran incidencia de la obesidad en la población mexicana, además del impacto en el presupuesto anual por la obesidad y las complicaciones que origina (Modificada de OECD, 2017).

**Figure 1. Obesity in Mexico.** International and national studies indicate a high incidence of obesity in the Mexican population, in addition to the impact on the annual budget for obesity and its complications (Modified from OECD, 2017).

### El cáncer (Ca) de mama, una epidemia más en México

El Ca de mama es el tipo de Ca invasivo más común y la principal causa de muerte por neoplasias malignas en mujeres en todo el mundo (Ghoncheh *et al.*, 2016). En México, este tipo de Ca representa al menos un 31.9% del total de cánceres, lo que le coloca como la primera causa de muerte por Ca invasivo en mujeres mayores de 25 años desde el 2006, superando de este modo al Ca cervicouterino (Figura 2) (Knaul *et al.*, 2009; IMCO, 2015; INEGI, 2015). El diagnóstico y tratamiento de pacientes con Ca en México ha mejorado en los últimos años, debido en parte a programas como el Seguro Popular, sin embargo, actualmente sigue siendo un problema emergente ya que el número de casos nuevos ha incrementado en la última década, provocando un costo médico aproximado de 163 mil pesos promedio anual por paciente (Anaya-Ruiz *et al.*, 2014; González-Robledo *et al.*, 2015; Reynoso-Noveron *et al.*, 2017).

El Ca de mama es una enfermedad asociada a múltiples factores de riesgo, sin embargo, en la población mexicana se ha descrito que la historia familiar, la escasa actividad física y la obesidad son factores de riesgo relacionados importante-mente a su aparición y desarrollo (Grajales-Pérez *et al.*, 2014).

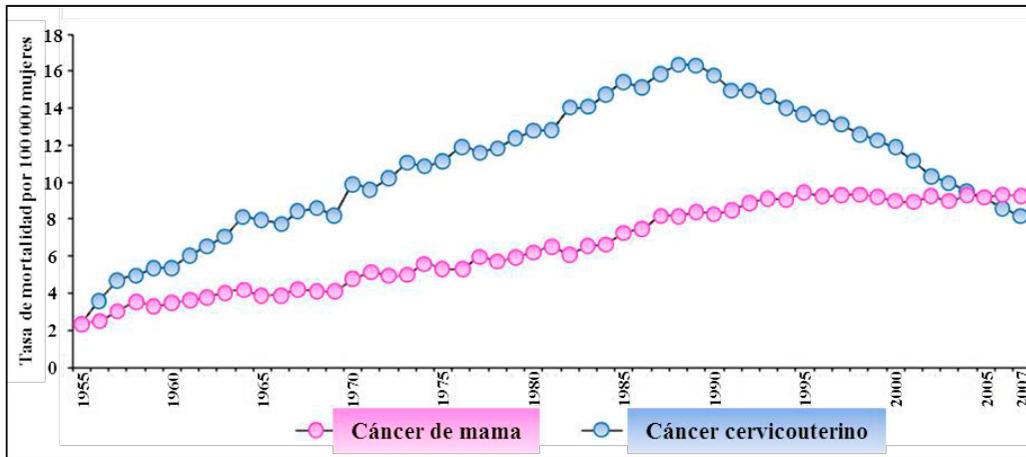
### Obesidad y Ca de mama, una relación dictada por el diagnóstico

Frecuentemente se fomenta el diagnóstico oportuno del Ca mamario entre la población mediante invitación a la autoexploración y realización de mamografías; no obstante,

este tipo de Ca es difícil de detectar en etapas tempranas, sumado a que el diagnóstico confirmatorio involucra procesos invasivos tales como la biopsia, que permiten además la clasificación de tumores en etapas avanzadas (Dodge y Kejel, 2006; Welch *et al.*, 2016). Si el Ca mamario es una enfermedad difícil de diagnosticar en etapas tempranas en la población normopeso, en pacientes que presentan obesidad esto se complica aún más (Figura 3). La obesidad se ha descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de Ca de mama en mujeres postmenopáusicas; no obstante, estudios recientes han vinculado a la obesidad como factor de riesgo para este padecimiento tanto en mujeres postmenopáusicas como pre-menopáusicas (Carmichael y Bates, 2004; Kaviani *et al.*, 2013).

En estados de obesidad existen altos niveles de estrógenos circulantes y de manera local en el tejido mamario, sumado a niveles elevados de adipocinas que en conjunto desencadenan efectos inflamatorios sistémicos y locales (Argolo *et al.*, 2018), por lo cual, actualmente la obesidad es considerada una condición fisiopatológica que acelera la aparición de esta patología independientemente del estado menopáusico (Aguilar Cordero *et al.*, 2011; Osman y Hennessy, 2015).

Las pruebas de imagen, tales como la mamografía, presentan un límite de detección en el cual es poco factible la localización de tumores pequeños, con diámetros  $\leq 1$  cm, en mujeres con excesivo tejido adiposo mamario (Welch *et al.*, 2016). Se ha reportado que al momento del diagnóstico,

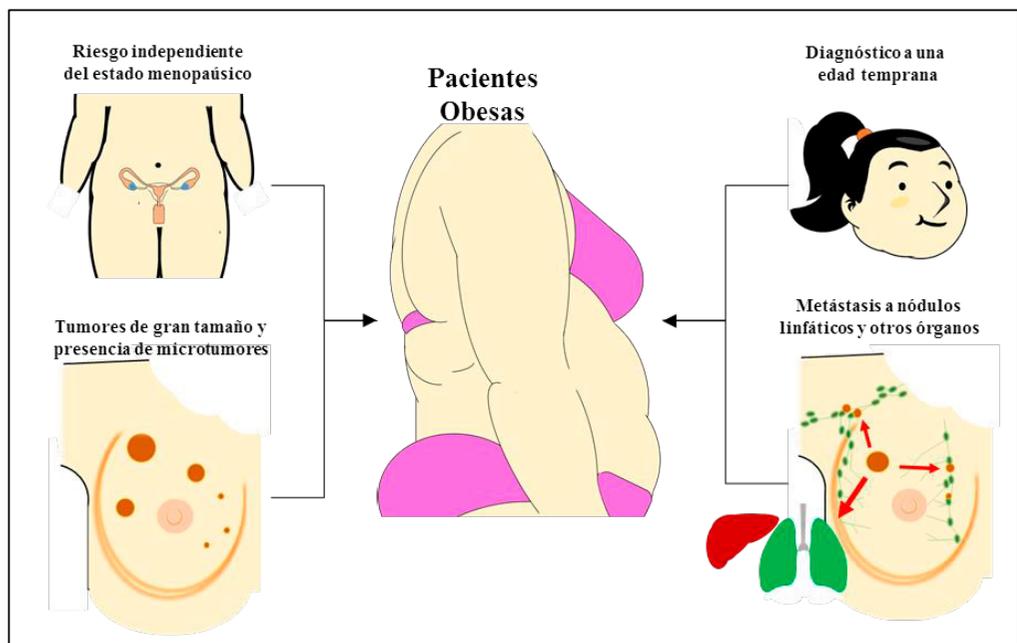


**Figura 2. Cáncer de mama en México.** La mortalidad por Ca de mama superó al cervicouterino en el año 2006 y actualmente constituye la primera causa de muerte por neoplasia en mujeres. Los datos representan la tasa de mortalidad por cada 100,000 mujeres en el periodo de 1955-2007 (Modificada de Knaul *et al.*, 2009).

**Figure 2. Breast cancer in Mexico.** Breast cancer (BC) mortality surpassed cervical cancer in 2006, being the first cause of cancer-related death in women. Data represent the mortality per 100,000 women in the 1955-2007 period (Modified from Knaul *et al.*, 2009).

**Figura 3. La metástasis del Ca de mama en pacientes con obesidad.** Las pacientes que presentan obesidad en comparación con pacientes con normopeso poseen un riesgo mayor de desarrollo de Ca mamario, la aparición de la enfermedad a edad temprana, la presencia de tumores más grandes al momento del diagnóstico y de microtumores que favorecen la metástasis.

**Figure 3. Metastasis of breast cancer cells in patients with obesity.** Patients who present obesity compared to patients with normal weight have a higher risk of developing breast cancer, the appearance of the disease at an early age, the presence of larger tumors at diagnosis and microtumors that favor metastasis.



los tumores presentados en mujeres que padecen obesidad, son de mayor tamaño, más avanzados en su proceso de transformación maligna y frecuentemente pueden estar acompañados de diversos tumores no palpables, denominados microtumores, esto se explicaría debido a la dificultad en la identificación de ellos por la presencia abundante de tejido adiposo (Porter *et al.*, 2006; Kerlikowske *et al.*, 2008; Haakinson *et al.*, 2012; Neuhouser *et al.*, 2015). La presencia de microtumores es directamente asociada a metástasis, por lo tanto, las pacientes que presentan obesidad tienen una mayor presencia de metástasis hacia ganglios linfáticos axilares y de tumores invasivos al momento de ser diagnosticadas (Haakinson *et al.*, 2012; Kaviani *et al.*, 2013; Neuhouser *et al.*, 2015). La invasión de células tumorales a ganglios indica que el tumor ha dejado de ser localizado o benigno, y ahora puede diseminarse hacia otras regiones anatómicas comprometiendo principalmente órganos tales como hueso,

hígado, pulmón y cerebro (Kimbung *et al.*, 2015; Osman y Hennessy, 2015).

**¿Qué pasa después del diagnóstico?: Terapia y pronóstico del Ca mamario en obesidad**

La metástasis es un fenómeno que implica un pobre pronóstico de supervivencia a pacientes con Ca de mama que la padecen. Las opciones terapéuticas para el Ca de mama se basan en cirugía, quimioterapia y radioterapia. La cirugía es el uno de los tratamientos fundamentales para el Ca de mama y en la mayoría de los casos constituye el primer paso en la intervención terapéutica, sin embargo, se ha reportado que la obesidad mórbida está relacionada con alteraciones en la cicatrización e infecciones de la herida postquirúrgica promoviendo con ello el aumento en la tasa de mortalidad de este grupo de pacientes (El-Tamer *et al.*, 2007; Fischer *et al.*, 2013; Osman y Hennessy, 2015). El estudio histopatoló-

gico de las biopsias de tumores mamarios permite valorar el estadio metastásico y/o de progresión, así como la fenotipificación de estos tumores, permitiendo la toma de decisiones terapéuticas oportunas.

Otra opción terapéutica es la quimioterapia, la cual es implementada en pacientes con carcinoma ductal *in situ* que hayan elegido la mastectomía profiláctica como primera opción terapéutica y en pacientes con metástasis como la primer línea de tratamiento después de la cirugía (Telli y Carlson, 2009; Osman y Hennessy, 2015; Lazzeroni *et al.*, 2017). La quimioterapia en este caso se fundamenta en el bloqueo de la actividad de los receptores que están sobreexpresados en algunos tipos de Ca de mama y que en ausencia de estos son llamados tumores triple negativo, entre estos se encuentran los Receptores de Estrógenos (RE) y de Receptores de Progesterona (RP) con el uso del tamoxifeno y del Receptor 2 de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER2) con el uso de trastuzumab, de ahí la importancia de la fenotipificación tumoral (Telli y Carlson, 2009).

Aun cuando las mujeres con normopeso presentan cáncer de mama triple negativo, la quimioterapia en pacientes con obesidad presenta limitaciones ya que los quimioterapéuticos convencionales no son efectivos, limitando las opciones de tratamiento y las posibilidades de sobrevivencia de pacientes en esta condición (Kaviani *et al.*, 2013; Turkoz *et al.*, 2013; Osman y Hennessy, 2015; Hao *et al.*, 2015).

La dosis terapéutica es otro factor importante en la aplicación de quimioterapia en pacientes con obesidad que presentan Ca de mama. En este sentido, se ha observado que la dosis completa de quimioterapia en mujeres con obesidad no resulta en un aumento de la toxicidad, sino más bien una reducción de la dosis de quimioterapia efectiva, misma que se relaciona con un peor pronóstico, sin embargo, aún no existe evidencia suficiente al respecto (Colleoni *et al.*, 2005; Hourdequin *et al.*, 2013). Actualmente, no se ha establecido la dosis de quimioterapia a utilizar en pacientes que padecen obesidad debido a que se deben tomar en cuenta varios factores tales como el tipo de quimioterapéutico, la dosis límite del quimioterapéutico, finalidad de la quimioterapia y de manera importante el índice de masa corporal (Greenman *et al.*, 2008; Griggs *et al.*, 2012; Renehan *et al.*, 2016).

Debido a que el tratamiento de cirugía y quimioterapia no siempre es exitoso, el pronóstico de sobrevivencia en pacientes que presentan obesidad disminuye. Existen estudios que muestran que pacientes con obesidad vuelven a desarrollar tumores en periodos de tiempos más cortos en comparación con pacientes con peso normal o sobrepeso. Tal reaparición podría ser como consecuencia del microambiente tumoral, debido a que diversas moléculas secretadas por los adipocitos tienen una participación activa en procesos relacionados con la tumorigenesis mamaria, entre estas moléculas se encuentran los estrógenos, la insulina y la leptina (Dawood *et al.*, 2008; Kaviani *et al.*, 2013; Turkoz *et al.*, 2013; Azrad y Demark-Wahnefried, 2014). Por lo que, dadas las múltiples complicaciones en el diagnóstico y tratamiento, no es de sorprender que un menor porcentaje de pacientes

con obesidad logren sobrevivir más de 5 años una vez diagnosticado el Ca de mama (Dawood *et al.*, 2008; Turkoz *et al.*, 2013; Azrad y Demark-Wahnefried, 2014).

### **Contribución de la obesidad en el desarrollo del Ca mamario**

Uno de los principales desencadenantes del desarrollo del Ca de mama son las hormonas sexuales femeninas: estrógeno y progesterona (Atoum *et al.*, 2012; Caldon, 2014), estas sustancias químicas poseen naturaleza lipídica, son producidas principalmente en ovarios y regulan la fecundación, el embarazo y de manera importante la maduración de órganos femeninos como las glándulas mamarias, entre otros procesos biológicos (Barakat *et al.*, 2016). En condiciones fisiológicas estas hormonas esteroideas regulan la reproducción celular, así mismo, se ha descrito son metabolizadas intracelularmente y sus productos secundarios pueden participar como inductores de daño al ADN (Bolton y Thatcher, 2008; Caldon, 2014).

La glándula mamaria requiere una cantidad importante de hormonas esteroideas en condiciones fisiológicas, sin embargo, un desequilibrio en el incremento en la producción y exposición a estas en la glándula mamaria lleva a una mayor reproducción celular, incremento en el daño al ADN, así como una mayor posibilidad de transformación celular, lo que favorece la formación de tumores primarios en la glándula mamaria (Bolton y Thatcher, 2008; Caldon, 2014).

Inicialmente se demostró que una menarquía temprana (< 11 años), la menopausia tardía (> 54 años), la nuliparidad y la edad al primer embarazo (> 40 años) pueden llevar a un desequilibrio hormonal (McPherson *et al.*, 2000). En relación con la obesidad, debemos comprender que el tejido adiposo funciona como el almacén de lípidos en el organismo y funciona además como un tejido metabólicamente activo productor de estas hormonas lipídicas (Barakat *et al.*, 2016; Gerard y Brown, 2017). Anatómicamente, la glándula mamaria está constituida en alta proporción por tejido adiposo, lo que naturalmente conduce a una alta disponibilidad a hormonas lipídicas a nivel local (Hovey y Aimo, 2010; Zhu y Nelson, 2013), esta situación permite una mayor factibilidad al desarrollo del Ca mamario en personas con obesidad (Bulun *et al.*, 2012).

Sin embargo, las hormonas esteroideas no son las únicas sustancias producidas por el tejido adiposo, el cual posee la capacidad de producir un alto nivel de citocinas pro-inflamatorias, mismas que contribuyen al desarrollo de un estado de inflamación crónica de bajo grado, que promueve el reclutamiento de macrófagos al tejido graso (Korkaya *et al.*, 2011). En conjunto, macrófagos y adipocitos producen factores pro-inflamatorios tales como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y diversas Interleucinas (p.e. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) que originan conjuntamente el desarrollo y progresión del Ca mamario (Lyon *et al.*, 2008; Korkaya *et al.*, 2011; Esquivel-Velazquez *et al.*, 2015).

Otras adipocinas de naturaleza proteica secretadas por el tejido adiposo son la resistina, visfatina, adiponectina

y leptina (Assiri *et al.*, 2015; Gui *et al.*, 2017). La leptina es la adipocina mayormente estudiada, es una hormona reguladora de la ingesta de alimentos y del gasto energético, y se le ha asociado en múltiples estudios con el desarrollo de Ca mamario (Ishikawa *et al.*, 2004; Garofalo *et al.*, 2006). En un estado de obesidad se incrementan los niveles de leptina sérica, así mismo, se ha evidenciado que en pacientes con Ca de mama tanto leptina como su receptor (ObR) están sobre expresados (Garofalo *et al.*, 2006; Babaei *et al.*, 2015). Leptina influye sobre la síntesis y metabolismo de estrógenos, lo que le permite influir en el desarrollo y progresión del Ca de mama (Catalano *et al.*, 2003; Shouman *et al.*, 2016).

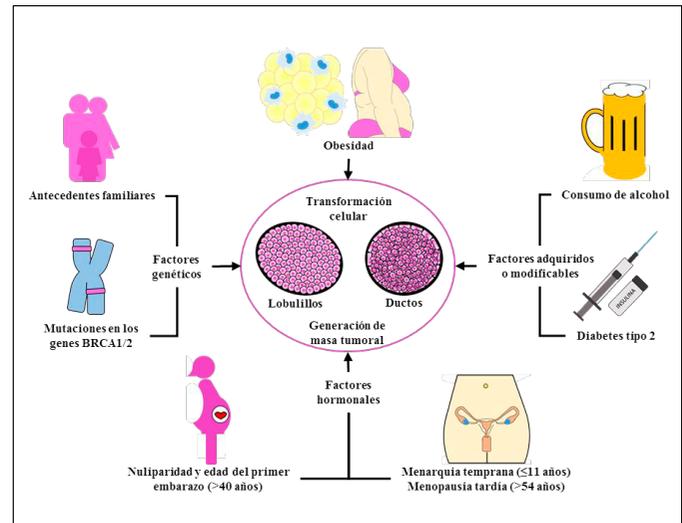
No solo la leptina se relaciona con el Ca mamario, ya que niveles altos de resistina se asocian con el tamaño del tumor, grado y estado metastásico a ganglios linfáticos en esta patología (Dalamaga *et al.*, 2013). Por otra parte, en pacientes con Ca de mama los niveles séricos elevados de visfatina se han asociado con pacientes que presentan tumores de mama positivos a RE y RP, así como con metástasis a ganglios linfáticos, tamaño de tumor y pobre pronóstico de sobrevivencia (Hung *et al.*, 2016; Koksai *et al.*, 2017). Interesantemente, estudios epidemiológicos muestran que los niveles disminuidos de adiponectina en suero son un factor de riesgo para el Ca de mama (Ye *et al.*, 2014; Gui *et al.*, 2017).

Esta información permite comprender el papel de la obesidad como contribuyente al desarrollo y progresión del Ca de mama. Pero estos, son solo los factores con mayor evidencia de participación activa durante la obesidad y que podrían ser considerados causa suficiente para comprender la magnitud de la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de Ca mamario (Figura 4). También se debe advertir que la obesidad más que causa única, es un detonante, ya que el riesgo para el desarrollo de esta enfermedad aumenta cuando se combina con otros factores de riesgo, ya sean

genéticos como mutaciones en los genes *BRCA1/2*, factores hormonales o factores adquiridos o modificables como la DM tipo 2, tabaquismo y consumo de alcohol (McTiernan, 2003; Kotsopoulos *et al.*, 2005; Alokail *et al.*, 2009) (Figura 5).

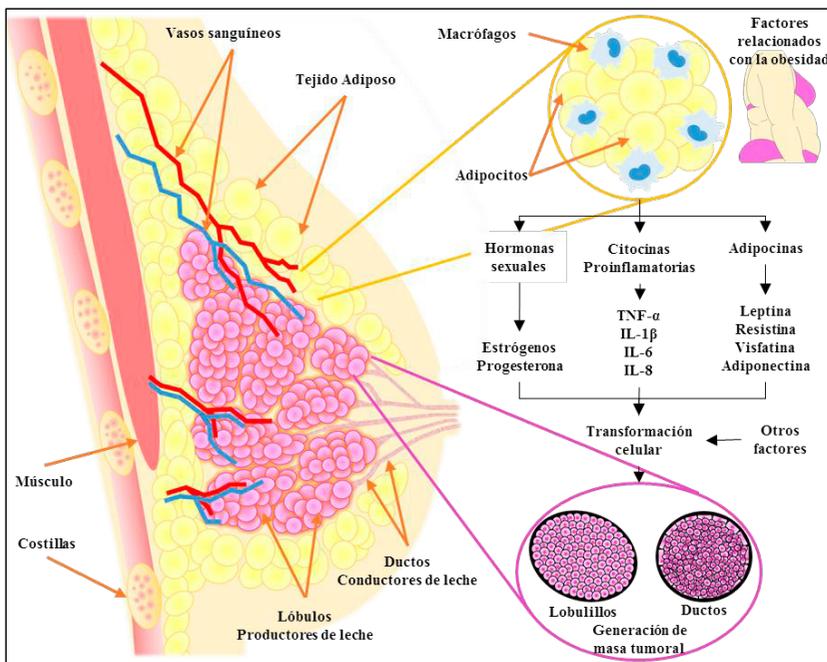
### Obesidad y Ca de mama en hombres

Usualmente se piensa que el Ca de mama es una patología exclusiva de mujeres. Aunque es mucho menos



**Figura 5. Factores de riesgo para el desarrollo del Ca de mama.** La obesidad no es un factor de riesgo único para el desarrollo del Ca de mama; en conjunto diversos factores genéticos, factores hormonales y factores adquiridos o modificables contribuyen al desarrollo y progresión de esta patología.

**Figure 5. Risk factors for the development of the BC.** Obesity is not a unique risk factor for the development of BC; together various genetic factors, hormonal factors and factors acquired or modifiable contribute to the development and progression of BC.



**Figura 4. El tejido adiposo durante la obesidad contribuye al desarrollo del Ca de mama.** En la obesidad, el tejido adiposo con ayuda de los macrófagos infiltrados funciona como un tejido metabólicamente activo encargado de la secreción de diversas moléculas como hormonas sexuales, citocinas pro-inflamatorias y diversas adipocinas, que favorecen la formación de tumores locales en la glándula mamaria, tanto en los lóbulos productores de leche como en los ductos conductores de leche.

**Figure 4. Adipose tissue during obesity contributes to the development of breast cancer.** During obesity, adipose tissue with the help of infiltrated macrophages functions as a metabolically active tissue responsible for the secretion of various molecules such as sex hormones, pro-inflammatory cytokines and various adipokines. Together, these molecules promote the formation of local tumors in both lobules and ducts, in the mammary gland.

frecuente, el Ca de mama también se presenta en hombres y representa menos del 1% de todos los casos de este Ca (Tallón-Aguilar *et al.*, 2012). La edad promedio de diagnóstico en hombres es alrededor de los 70 años, muy por arriba de la edad promedio de las mujeres, sin embargo, su diagnóstico se presenta como una enfermedad más avanzada y de peor pronóstico (Gnerlich *et al.*, 2011; Tallón-Aguilar *et al.*, 2011). Dado que es una enfermedad de muy baja frecuencia en hombres, ha sido de poca atención, sin embargo, al igual que para el Ca mamario en mujeres, existen factores de riesgo similares, siendo el de mayor relevancia la obesidad (Brinton *et al.*, 2014). Como se ha mencionado anteriormente, la obesidad contribuye con un aumento de hormonas sexuales femeninas, lo cual ocurre de la misma manera en hombres con obesidad. Los hombres con obesidad desarrollan ginecomastia, condición donde existe una producción alta de estrógenos de manera local en el tejido mamario (Niewoehner y Schorer, 2008; Brinton *et al.*, 2014).

Aunque se conoce muy poco de la etiología del Ca de mama en hombres, es importante considerar a la obesidad como factor de riesgo si se combina con factores genéticos como mutaciones en el gen *BRCA2*, enfermedades como el síndrome de Klinefelter, condiciones como criptorquidia y orquitis, así como estados en las que se presenten incrementos de estrógenos u otros factores relacionados con el estilo de vida, tales como cirrosis hepática y DM tipo 2 (Brinton, 2011; Brinton *et al.*, 2014; Benjamin y Riker, 2015; Buicko *et al.*, 2017). Dada la importancia que toma esta enfermedad en hombres y del incremento de la obesidad de manera paralela, no es de sorprender que en un futuro sea un problema de salud importante en hombres como lo es actualmente en mujeres (Humphries *et al.*, 2015).

## PERSPECTIVAS

Si bien diversos estudios encuentran una relación entre la obesidad como un factor de riesgo para el desarrollo y progresión del Ca de mama, debido a la presentación clínica, pronóstico y tratamiento de esta patología en pacientes con obesidad, aún quedan muchos aspectos por explorar entre esta relación. Aun entendiendo la contribución del tejido adiposo como un tejido metabólicamente activo en secreción de sustancias inductoras de transformación, la obesidad no es el único factor de riesgo y debe tomarse en cuenta como un contribuyente más en la aparición de enfermedades multifactoriales como el Ca mamario tanto en mujeres como en hombres.

El efecto preventivo de la obesidad entre la población ayudará en gran medida a desacelerar la aparición de enfermedades multifactoriales como el Ca mamario. Con base en esto, la divulgación de las consecuencias del padecimiento de obesidad y concientización de sus complicaciones entre la población requieren una estrategia efectiva para la prevención de la obesidad, sus complicaciones y con esto una mejora en la expectativa y calidad de vida.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los fondos SEP-CONACYT por el apoyo financiero con los proyectos: CB-2014-01-239870 y SEP-PROMEP / 103.5 / 14/11118 (UAGro-PTC-053), otorgados al Dr. Napoleón Navarro Tito. Juan Carlos Juárez Cruz y Angélica Martínez López son becarios CONACYT de posgrado.

## REFERENCIAS

- Aguilar Cordero, M. J., González Jiménez, E., García López, A. P., Álvarez Ferré, J., Padilla López, C. A., Guisado Barrilao, y Rizo Baeza, M, 2011. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria*. 26: 899-903.
- Alokail, M. S., Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S. y Hussain, T. 2009. Combined effects of obesity and type 2 diabetes contribute to increased breast cancer risk in premenopausal women. *Cardiovascular Diabetology*. 8: 33.
- Anaya-Ruiz, M., Vallejo-Ruiz, V., Flores-Mendoza, L. y Perez-Santos, M. 2014. Female breast cancer incidence and mortality in Mexico, 2000-2010. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 15(3):1477-9.
- Argolo D.F., Hudis C.A. y Iyengar N.M. 2018. The Impact of Obesity on Breast Cancer. *Current Oncology Reports*. 20:47.
- Assiri, A. M., Kamel, H. F. y Hassanien, M. F. 2015. Resistin, visfatin, adiponectin, and leptin: risk of breast cancer in pre- and postmenopausal saudi females and their possible diagnostic and predictive implications as novel biomarkers. *Disease Markers*, 253519.
- Atoum, M., Al-Hourani, H., Nimer, N., Almuhrub, T. y Raheem, S. 2012. Endogenous estradiol, estrogen and progesterone receptors increase benign and breast cancer risk among non-familial postmenopausal females. *Health Science Journal*. 6: 693-702.
- Azrad, M. y Demark-Wahnefried, W. 2014. The association between adiposity and breast cancer recurrence and survival: A review of the recent literature. *Current Nutrition Reports*. 3: 9-15.
- Babaei, Z., Moslemi, D., Parsian, H., Khafri, S., Pouramir, M. y Mosapour, A. 2015. Relationship of obesity with serum concentrations of leptin, CRP and IL-6 in breast cancer survivors. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 27: 223-9.
- Barakat, R., Oakley, O., Kim, H., Jin, J. y Ko, C. J. 2016. Extragonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMB Reports*. 49: 488-496.
- Benjamin, M. A. y Riker, A. I. 2015. A Case of Male Breast Cancer with a BRCA Gene Mutation. *Ochsner J*, 15: 448-51.
- Bolton, J. L. y Thatcher, G. R. 2008. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. *Chem Res Toxicol*, 21: 93-101.
- Brinton, L. A. 2011. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatrica*. 100: 814-8.
- Brinton, L. A., Cook, M. B., McCormack, V., Johnson, K. C., Olsson, H., Casagrande, J. T., Cooke R., Falk R.T., Gapstur S.M., Gaudet M.M., Gaziano J.M., Gkiokas G., Guénel P., Henderson B.E., Hollenbeck A., Hsing A.W., Kolonel L.N., Isaacs C., Lubin J.H., Michels K.B., Negri E., Parisi D., Petridou E.T., Pike M.C., Riboli E., Sesso H.D., Snyder K., Swerdlow A.J.; European Rare Cancer Study Group, Trichopoulos D., Ursin G., van den Brandt P.A., Van Den Eeden S.K., Weiderpass E., Willett W.C., Ewertz M. y Thomas D.B. 2014. Anthropometric and hormonal risk

- factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *Journal of the National Cancer Institute*. 106(3):djt465.
- Buicko, J. L., Lopez, M. A. y Lesnikoski, B. A. 2017. Breast Cancer in a Male with BRCA2 Mutation: Is Screening Mammography Necessary in Men? *Clinics in Surgery*. 2: 1-3.
- Bulun, S. E., Chen, D., Moy, I., Brooks, D. C. y Zhao, H. 2012. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 23: 83-9.
- Caldon, C. E. 2014. Estrogen signaling and the DNA damage response in hormone dependent breast cancers. *Frontiers in Oncology*. 4: 106.
- Carmichael, A. R. y Bates, T. 2004. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*. 13: 85-92.
- Carroll, J. P., Protani, M. M., Nguyen, L., Cheng, M. E., Fay, M., Saleem, M., Pillay P.S., Walpole E y Martin J.H. 2014. Toxicity and tolerability of adjuvant breast cancer chemotherapy in obese women. *Medical Oncology*. 31: 881.
- Catalano, S., Marsico, S., Giordano, C., Mauro, L., Rizza, P., Panno, M. L. y Andò S. 2003. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *The Journal of Biological Chemistry*. 278: 28668-76.
- Colleoni, M., Li, S., Gelber, R. D., Price, K. N., Coates, A. S., Castiglione-Gertsch, M., y Goldhirsch A. 2005. Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet*. 366: 1108-10.
- Dalamaga M., Sotiropoulos G., Karmaniolas K., Pelekanos N., Papadavid E. y Lekka A. 2013. Serum resistin: a biomarker of breast cancer in postmenopausal women? Association with clinicopathological characteristics, tumor markers, inflammatory and metabolic parameters. *Clinical Biochemistry*. 46:584-90.
- Dawood, S., Broglio, K., Gonzalez-Angulo, A. M., Kau, S. W., Islam, R., Hortobagyi, G. N. y Cristofanilli M. 2008. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 14: 1718-25.
- Dodge, D. J. y Kejel, J. L. 2006. Advances in Breast Cancer Screening and Diagnosis. *The Journal of Lancaster General Hospital*. 1: 47-51.
- El-Tamer, M. B., Ward, B. M., Schiffner, T., Neumayer, L., Khuri, S. y Henderson, W. 2007. Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care. *Annals of Surgery*. 245: 665-71.
- Esquivel-Velazquez, M., Ostoa-Saloma, P., Palacios-Arreola, M. I., Nava-Castro, K. E., Castro, J. I. y Morales-Montor, J. 2015. The role of cytokines in breast cancer development and progression. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 35: 1-16.
- Field, K. M., Kosmider, S., Jefford, M., Michael, M., Jennens, R., Green, M., y Gibbs P. 2008. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: results of a nationwide survey. *Journal of Oncology Practice*. 4: 108-13.
- Fischer, J. P., Nelson, J. A., Kovach, S. J., Serletti, J. M., Wu, L. C. y Kanchwala, S. 2013. Impact of obesity on outcomes in breast reconstruction: analysis of 15,937 patients from the ACS-NSQIP datasets. *Journal of the American College of Surgeons*. 217: 656-64.
- Garofalo, C., Koda, M., Cascio, S., Sulkowska, M., Kanczuga-Koda, L., Golaszewska, J., Russo, A., Sulkowski, S. y Surmacz, E. 2006. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clinical Cancer Research*. 12: 1447-53.
- Gerard, C. y Brown, K. A. 2017. Obesity and breast cancer - Role of estrogens and the molecular underpinnings of aromatase regulation in breast adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. (article in press).
- Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., y Salehiniya, H. 2016. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 17: 43-6.
- Gnerlich, J. L., Deshpande, A. D., Jeffe, D. B., Seelam, S., Kimbuende, E. y Margenthaler, J. A. 2011. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Annals of Surgical Oncology*. 18: 1837-44.
- González-Robledo, M.C., Wong R., Ornelas, H.A. y Knaul, F.M. 2015. Costs of breast cancer care in Mexico: analysis of two insurance coverage scenarios. *Ecancermedicalscience*. 28: 587.
- Grajales-Pérez, E. G., Cazares-Flores, C., Díaz-Amezquita, L. y De Alba-Ramírez, V. 2014. Factores de riesgo para el cáncer de mama en México: revisión de estudios en poblaciones mexicanas y México-americanas. *CES Salud Pública*. 5: 50-58.
- Greenman, C. G., Jagielski, C. H. y Griggs, J. J. 2008. Breast cancer adjuvant chemotherapy dosing in obese patients: dissemination of information from clinical trials to clinical practice. *Cancer*. 112: 2159-65.
- Griggs, J. J., Mangu, P. B., Anderson, H., Balaban, E. P., Dignam, J. J., Hryniuk, W. M., Morrison, V. A., Pini, T.M., Runowicz, C.D., Rosner, G.L., Shayne, M., Sparreboom, A., Sucheston, L.E. y Lyman, G.H. 2012. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 30: 1553-61.
- Gui, Y., Pan, Q., Chen, X., Xu, S., Luo, X., y Chen, L. 2017. The association between obesity related adipokines and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 8:75389-75399.
- Haakinson, D. J., Leeds, S. G., Dueck, A. C., Gray, R. J., Wasif, N., Stucky, C. C., Northfelt, D. W., Apsey, H.A. y Pockaj, B. 2012. The impact of obesity on breast cancer: a retrospective review. *Annals of Surgical Oncology*. 19: 3012-8.
- Hao S., Liu Y., Yu K-D., Chen S., Yang W-T., y Shao Z-M. 2015. Overweight as a Prognostic Factor for Triple-Negative Breast Cancers in Chinese Women. *PLoS ONE*. 10: e0129741.
- Hauck, K. y Hollingsworth, B. 2010. The impact of severe obesity on hospital length of stay. *Medical Care*. 48: 335-40.
- Hourdequin, K. C., Schpero, W. L., Mckenna, D. R., Piazzik, B. L. y Larson, R. J. 2013. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 24: 2952-62.
- Hosney, M., Sabet, S., El-Shinawi, M., Gaafar, K. M., y Mohamed, M. M. 2017. Leptin is overexpressed in the tumor microenvironment of obese patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13: 2235-2246.
- Hovey, R. C. y Aimo, L. 2010. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 15: 279-90.
- Humphries, M. P., Jordan, V. C. y Speirs, V. 2015. Obesity and male breast cancer: provocative parallels? *BMC Medicine*. 13: 134.
- Hung A.C., Lo S., Hou M.F., Lee Y.C., Tsai C.H., Chen Y.Y., Liu W., Su Y.H., Lo Y.H., Wang C.H., Wu S.C., Hsieh Y.C., Hu S.C., Tai M.H., Wang Y.M. y Yuan S.S. 2016. Extracellular Visfatin-Promoted Malignant Behavior in Breast Cancer Is Mediated Through c-Abl and STAT3 Activation. *Clinical Cancer Research*. 22:4478-90.

- IMCO 2015. Kilos De Más, Pesos De Menos - Los Costos De La Obesidad En México. Instituto Mexicano para la Competitividad. 1-47.
- INEGI 2015. Estadísticas A Propósito Del Día Mundial De La Lucha Contra El Cáncer De Mama (19 De Octubre). Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). 1-14.
- INSP 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016) Informe final de resultados. Secretaría de Salud - Instituto Nacional de Salud Pública. 1-149.
- Ishikawa, M., Kitayama, J. y Nagawa, H. 2004. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 10: 4325-31.
- Kaviani, A., Neishaboury, M., Mohammadzadeh, N., Ansari-Damavandi, M. y Jamei, K. 2013. Effects of Obesity on Presentation of Breast Cancer, Lymph Node Metastasis and Patient Survival: A Retrospective Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 14: 2225-2229.
- Kerlikowske, K., Walker, R., Miglioretti, D. L., Desai, A., Ballard-Barbash, R. y Buist, D. S. 2008. Obesity, mammography use and accuracy, and advanced breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 100: 1724-33.
- Kimbung, S., Loman, N. y Hedenfalk, I. 2015. Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases. *Seminars in Cancer Biology*. 35, 85-95.
- Knaul, F. M., Nigenda, G., Lozano, R., Arreola-Ornelas, H., Langer, A. y Frenk, J. 2009. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública de México*. 51: s335-s344.
- Koksals H., Ugras N. S., Kurban S., Harmankaya I., Atay A., Eren Karanis M. I. y Dogru O. 2017. Serum Visfatin Levels and Tissue Visfatin Expression in Patients with Breast Diseases. *Clinics in Surgery*. 2:1-4.
- Korkaya, H., Liu, S. y Wicha, M. S. 2011. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment. *The Journal of Clinical Investigation*. 121: 3804-9.
- Kotsopoulos, J., Olopado, O. I., Ghadirian, P., Lubinski, J., Lynch, H. T., Isaacs, C., Weber B., Kim-Sing C., Ainsworth P., Foulkes WD., Eisen A., Sun P. y Narod SA. 2005. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*. 7: R833-43.
- Lazzeroni M., Dunn B.K., Pruneri G., Jereczek-Fossa B.A., Orecchia R., Bonanni B., y DeCensi A. 2017. Adjuvant therapy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The Pandora's box. *Cancer Treatment Reviews*. 55:1-9.
- Lyon, D. E., McCain, N. L., Walter, J. y Schubert, C. 2008. Cytokine comparisons between women with breast cancer and women with a negative breast biopsy. *Nursing Research*. 57: 51-8.
- McPherson, K., Steel, C. M. y Dixon, J. M. 2000. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 321: 624-8.
- McTiernan, A. 2003. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist*. 8: 326-34.
- Navarro, W. H. 2003. Impact of obesity in the setting of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation*. 31: 961-6.
- 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. y Anderson, G.L. 2015. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncology*. 1: 611-21.
- Niewoehner, C. B. y Schorer, A. E. 2008. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ*. 336: 709-13.
- OECD 2017. Obesity Update 2017. Organisation for Economic Co-operation and Development. 1-13.
- Osman, M. A. y Hennessy, B. T. 2015. Obesity Correlation With Metastases Development and Response to First-Line Metastatic Chemotherapy in Breast Cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 9: 105-12.
- Pi-Sunyer, X. 2009. The medical risks of obesity. *Postgraduate Medical Journal*. 121: 21-33.
- Pollock, N. J. 1995. Cultural elaborations of obesity - fattening practices in Pacific societies. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 4: 357-60.
- Porter, G. A., Inglis, K. M., Wood, L. A. y Veugelers, P. J. 2006. Effect of obesity on presentation of breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 13: 327-32.
- Renehan, A. G., Harvie, M., Cutress, R. I., Leitzmann, M., Pischon, T., Howell, S. y Howell, A. 2016. How to Manage the Obese Patient With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 34: 4284-4294.
- Reynoso-Noveron, N., Villarreal-Garza, C., Soto-Perez-de Celis, E., Arce-Salinas, C., Matus-Santos, J., Ramírez-Ugalde, M.T., Alvarado-Miranda, A., Cabrera-Galeana, P., Meneses-García, A., Lara-Medina, F., Bargalló-Rocha, E. y Mohar, A. 2017. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *American Society of Clinical Oncology*. 3 (6):757-764.
- Segula, D. 2014. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Medical Journal*. 26: 20-4.
- Shouman, S., Wagih, M. y Kamel, M. 2016. Leptin influences estrogen metabolism and increases DNA adduct formation in breast cancer cells. *Cancer Biology & Medicine*. 13: 505-513.
- Sobal, J. 2001. Social and Cultural Influences on Obesity, in *International Textbook of Obesity* (ed P. Björntorp). International Textbook of Obesity, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. 305-322.
- Soto-Molina, H., Ascencio-Pérez, I., Azamar-Alonso, A., Díaz-Martínez, J., Pizarro-Castellanos, M., Fernández-Del Valle Laisequilla, C., Reyes-García, J.G., Botello-Estrada, B., y, A. 2015. Carga económica de la obesidad y sus comorbilidades en pacientes adultos en México. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*. 12: 115-122.
- Tallón-Aguilar, L., Serrano-Borrero, I., López-Porras, M., Sousa-Vaquero, J. y De León-Carrillo, J. 2011. Cáncer de mama en el varón. *Cirugía y Cirujanos* 79: 320-323.
- Telli, M. L. y Carlson, R. W. 2009. First-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 9: S66-72.
- Truswell, A. S. 2013. Medical History Of Obesity. *Nutrition and Medicine*. 1: 1-25.
- Turkoz, F. P., Solak, M., Petekkaya, I., Keskin, O., Kertmen, N., Sarici, F., Arik Z., Babacan, T., Ozisik, Y. y Altundag, K. 2013. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *Journal of BUON*. 18: 335-41.
- Welch, H. G., Prorok, P. C., O'malley, A. J. y Kramer, B. S. 2016. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *The New England Journal of Medicine*. 375: 1438-1447.
- Ye J., Jia J., Dong S., Zhang C., Yu S., Li L., Mao C., Wang D., Chen J. y Yuan G. 2014. Circulating adiponectin levels and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*. 23:158-165.
- Zhu, W. y Nelson, C. M. 2013. Adipose and mammary epithelial tissue engineering. *Biomatter*. 3: e24630-1- e24630-6.