



Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus y carcinogénesis mamaria

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* Víctor Manuel Vargas-Aguilar,** Mario Adán Moreno-Eutimio,*** Gustavo Acosta-Altamirano,*** Kathy Flores-Barrios,**** José María Tovar-Rodríguez***

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea y progresiva, actualmente se clasifica de acuerdo con su patrón de expresión genética: luminal A, luminal B, tipo basal y HER-2neu + y triple-negativo; 75 a 80% tienen receptores hormonales positivos, 15 a 20% son positivos para HER-2neu y 10 a 20% son triples negativos, con receptores hormonales y HER2-neu negativos; el diagnóstico se realiza por exclusión, el síndrome metabólico se relaciona con mayor incidencia de estos cánceres, donde el eje insulina-leptina-adiponectina está implicado en su carcinogénesis.

Palabras clave: Cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, carcinogénesis, síndrome metabólico, diabetes mellitus, leptina, adiponectina, factores de crecimiento.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease, progressive, currently, are classified according to in pattern of gene expression luminal A, luminal B, basal and HER-2neu + and Triple-negative, 75 to 80% have receptors positive hormonal and 15 to 20% are positive for hER-2neu and 10 to 20% are triple negative, with hormone receptor negative and HER2-neu and their diagnostic is made by exclusion, the metabolic syndrome is related to a higher incidence of these cancers where the insulin-leptin axis-adiponectin are implicated in carcinogenesis.

Key words: Breast cancer, triple negative breast cancer, carcinogenesis, metabolic syndrome, diabetes mellitus, leptin, adiponectin, growth factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) ocupa el primer lugar en frecuencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial, es una enfermedad heterogénea y progresiva que se ha clasificado en dos grupos por aspectos histopatológicos: *in situ* e invasor o carcinoma ductal infiltrante, el más frecuente (70 a 80%), y varios subtipos específicos (tubular, coloide, medular, lobulillar y papilar de pronóstico más favorable. La extensión anatómica de la enfermedad se clasifica de acuerdo con el sistema TNM, se subdivide en diferentes etapas clínicas (EC) que se correlacionan con la tasa de sobrevida (TS). Posteriormente se incorporó el grado de diferencia-

ción histopatológica y nuclear con fines pronósticos, además de otros factores como la invasión linfovascular y marcadores proliferativos, de utilidad moderada.^{1,2} La incorporación de nuevos marcadores pronósticos moleculares como los receptores hormonales, receptor de estrógenos (RE) y la sobreexpresión del gene del receptor epidérmico humano del factor de crecimiento 2 (HER-2neu), junto con el desarrollo de terapias específicas, mejoran la capacidad pronóstica y predictiva al incorporar nuevos factores moleculares. Estos dos marcadores son esenciales para la caracterización del CM de acuerdo con la presencia o ausencia de receptores hormonales de estrógeno y progesterona y HER-2neu, un tipo de receptor de la tirosina cinasa, proteína que participa en el crecimiento normal de las células y se encuentra en algunos tipos de células cancerosas, su presencia ayuda al manejo terapéutico. Del CM 75 a 80% son receptores hormonales positivos, 15 a 20% HER-2neu positivos y 10 a 20% son cáncer de mama triple ne-

* Servicio de Ginecología, Hospital Juárez de México.

** Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

*** Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México.

**** Clínica de Salud Femenina.

gativo (CMTN); se define por receptores hormonales y HER2-neu negativos y su diagnóstico es por exclusión; 85% de los CMTN son de tipo basal o basaloide; los tipos basaloide son triple negativo, pero no todos los triples negativos son tipo basaloide. De los CMTN infiltrantes se reportan, en orden de frecuencia: ductales (68.4-86%), medulares (5.3-5.8%), lobulillares (2.9-1%), cribiformes (0-0.9%), mucinosos (0-2%) y papilares (0.6-0.9%), más de la mitad de los CMTN miden más de 2 cm, lo que se relaciona con un diagnóstico tardío, son agresivos e indiferenciados o grado 3 (G3), con ganglios linfáticos axilares positivos (N+), altas tasas de división mitótica y la mitad de estos tumores presentan mutaciones en el gene supresor de tumores de la proteína 53 (p53); tienen mayor porcentaje de recurrencias, metástasis a distancia (hígado, pulmón y sistema nervioso central) principalmente, mayor tasa de mortalidad (TM);³ cuando se comparan con otros subtipos de CM, son comunes en mujeres premenopáusicas, en especial de ascendencia afroamericana,^{1-3,6} con mutaciones en la sobreexpresión de BRCA-1, que se caracterizan por:

- Regulación positiva de las citoqueratinas 5, 14, y 17; son filamentos intermedios que forman parte del citoesqueleto de las células epiteliales y comprenden una compleja familia multigénica de proteínas expresadas en los epitelios simples (citoqueratinas 7, 8, 18, 19 y 20) y en epitelios estratificados (citoqueratinas 1, 2, 5, 9, 10, 11, 16): están ligadas con la diferenciación celular específica, las células basales normales expresan citoqueratinas de alto peso molecular, como 5, 6, 14, 17 y la proteína p63, muchas de ellas también expresan el receptor CD117 (c-kit), responsables de la protección del epitelio al estrés mecánico, actúan como plataformas de señalización, formando conexiones intra e intercelulares, y con ayuda de los desmosomas participan en la regulación del tamaño y proliferación celular, ya que existen cambios en su expresión en tejidos en diferenciación, lesionados y en metástasis.
- Elevación del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de membrana que juega un papel en la carcinogénesis; cuando se activa controla la proliferación celular, apoptosis, angiogénesis y desarrollo de metástasis en la mayoría de cánceres epiteliales.²

El CMTN predomina sobre el CM de tipo basal (CMBL) y las diferencias entre los dos subtipos son a nivel genético. Otros subtipos moleculares de CM son definidos por sus patrones de expresión genética e incluyen al CM luminal A, CM luminal B y un grupo con mayor sobreexpresión de HER-2neu y las claudinas, familia de proteínas que juegan un papel central en la homeostasis mediada por unio-

nes estrechas que mantienen la función de barrera y polaridad de las células, su expresión y localización correcta de las diferentes claudinas en los epitelios juegan un papel durante la progresión tumoral, son de utilidad en el diagnóstico y tratamiento oncológico, una expresión disminuida de claudina 1 da lugar a aumento de la apoptosis y las claudinas 1, 2, 3, 4 y 5 se incorporan y promueven la activación de metaloproteínas actuando en el desarrollo de la invasión y metástasis en el CMTN.^{1,3-6}

Desde su primera descripción de las características moleculares del CMTN en 2005, se ha convertido en un área activa de investigación.^{7,9} Si bien los estudios iniciales se centraron en la caracterización molecular y clínica de los pacientes con este diagnóstico, los estudios más recientes han identificado subgrupos de pacientes con CMTN, con propuestas sobre mecanismos moleculares que contribuyen a la carcinogénesis e intervenciones terapéuticas para los pacientes. En este trabajo se revisan los estudios sobre el vínculo entre el CM, principalmente el CMTN, y su asociación con síndrome metabólico (SM) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), así como su manejo, que consiste en obesidad central, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica (HAS).⁸

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA

La obesidad asociada con resistencia a la insulina y DM2 son factores de riesgo (FR) para cáncer; un metaanálisis sobre el índice de masa corporal (IMC) se asocia con mayor incidencia de CM en mujeres posmenopáusicas, además de cáncer de colon, cáncer de endometrio (CE), cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer de tiroides, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de próstata y linfoma no Hodgkin,^{8,9} pero disminución del cáncer de pulmón.

En mujeres premenopáusicas con CM es menos clara esta asociación por diferencias en FR, en mujeres asiáticas, sí existe esta asociación (OR, 95% IC, 1.01-1.32), mientras que la relación es inversa en mujeres de América del Norte (OR, 95% CI, 0.85 a 0.98) y mujeres europeas (OR, 95% IC, 0.84-0.94); esto sugiere que el IMC no es una medida ideal para valorar la adiposidad y otras medidas como la relación cintura-cadera (RCC) o circunferencia de la cintura, son medidas específicas para valorar la adiposidad central o abdominal y preferidas para evaluar el riesgo de cáncer. Otro metaanálisis examinó la correlación entre el mayor peso y riesgo de CM en mujeres premenopáusicas, tuvo asociación positiva¹⁰ y otro informe lo asoció con 79% (OR, 95% IC, 1.22-2.62) de mayor riesgo de CM



en mujeres premenopáusicas y 50% (IC 95%, 1.10 a 2.4) en mujeres posmenopáusicas. Del mismo modo, otro estudio informó una pequeña asociación, pero con menor riesgo 37% (IC de 95%, 0.45-0.88) en mujeres premenopáusicas¹⁰ después de ajustar el IMC. Se puede concluir que la obesidad general no modifica el riesgo, pero la obesidad central sí aumenta el riesgo en mujeres premenopáusicas, y la obesidad general y obesidad central no incrementa el riesgo de cáncer en mujeres posmenopáusicas, sugiriendo que la resistencia a la insulina y factores de crecimiento similares a la insulina, que se asocian con obesidad central, juegan un papel más importante en el riesgo de CM en mujeres premenopáusicas y los estrógenos un papel más importante en CM en mujeres posmenopáusicas.¹⁰

La asociación entre la obesidad e incidencia de todos los tipos de CM está establecida cuando el índice de la cintura-cadera se compara en mujeres de talla alta (≥ 0.84) con las de talla baja (< 0.77), relacionados en mujeres con CMBL se incrementa el riesgo (OR = 2.3, IC 95%, 1.4-3.6) en mujeres premenopáusicas (95% CI, 1.0-3.4) y posmenopáusicas (95% CI, 1.3-5.4); las mujeres con mayor peso y la RCC se relacionan con mayor riesgo de desarrollar CM en comparación con mujeres de menor peso

y también las mujeres obesas definidas con $IMC \geq 30$ tienen mayor incidencia de CMTN, 50% de estas pacientes eran obesas, en comparación con 36% de las mujeres con CM no CMTN.

Las mujeres con DM2 tienen 20% mayor riesgo de desarrollar CM¹¹ (IC 95%, 1.12-1.28) (Figura 1) y mujeres con CMTN, 58% tienen diagnóstico de SM en comparación con 37% de mujeres con otros tipos de CM si se utilizan los criterios del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (Cuadro 1) y cuando se compara con los criterios de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos¹² (Cuadro 2); 52% de mujeres con CMTN tienen SM vs. 34% con otros tipos de CM; también se informó un aumento de 75% de mayor riesgo de CM en mujeres posmenopáusicas (IC 95%, 1.37 a 2.22) que tuvieran por lo menos tres de los cuatro componentes del SM; sin embargo, no existe mayor prevalencia de DM2 en el CMTN cuando se compara con otros subtipos de CM (Figura 1).

Recientemente se ha asociado la dislipidemia y HAS con el riesgo de CM y se informó una asociación positiva entre el colesterol total y el riesgo de CM¹³ (OR, 95% IC, 1.03-1.33); se compararon pacientes con colesterol total ≥ 240 mg/dL y < 160 mg/dL, ajustando el uso de tabaco,

Cuadro 1. Criterios para síndrome metabólico NCEP ATP III.

Programa de educación nacional sobre colesterol (NCEP-ATP III)

Al menos tres de los siguientes criterios:

Circunferencia de cintura > 102 cm para hombres, > 88 cm en mujeres.

Triglicericados ≥ 150 mg/dL.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL): < 40 mg/dL para hombres y < 50 mg/dL en mujeres.

T/A ≥ 130 -85 mmHg

Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL

Cuadro 2. Definición de síndrome metabólico AACE.

Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)

Presencia al menos uno de los siguientes factores:

Diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial sistémica, acantosis nigricans.

Historia familiar de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica o enfermedad arterial coronaria.

Historia de diabetes mellitus gestacional o intolerancia a la glucosa, raza no caucásica, vida sedentaria.

Índice de masa corporal > 25 kg/m² y/o circunferencia de cintura > 101.6 cm para hombre > 88.9 cm en mujeres.

Edad mayor de 40 años.

Además; al menos dos de los siguientes criterios:

Triglicéricidos > 150 mg/dL.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL): < 40 mg/dL para hombres y < 50 mg/dL en mujeres.

T/A ≥ 130 -85 mmHg.

Glucosa en ayunas ≥ 110 -125 mg/dL o ≥ 140 mg/dL a < 200 mg/dL después de una carga de glucosa estándar.

Se excluye el diagnóstico de DM.

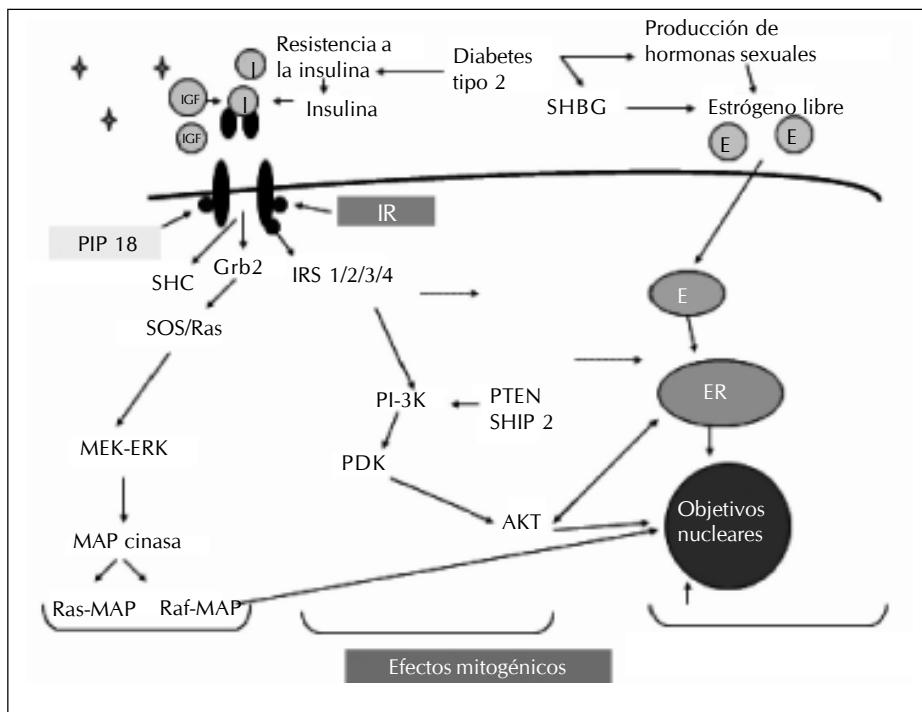


Figura 1. Activación de las vías de señalización intracelular en diabetes tipo 2 que están involucradas en el desarrollo del cáncer de mama. I: insulina. IR: receptor de insulina. IGF: factor de crecimiento semejante a la insulina-1. ER: receptor de estrógenos. PI-3K: fosfatidilinositol 3-Kinasa. MAP-K: proteína mitogénica activada cinasa. Akt: ErK efectores moleculares. E: estrógeno.

consumo de alcohol, IMC, glucemia en ayunas, HAS y ejercicio; sólo la HAS era un FR de CM en mujeres posmenopáusicas comparado con los controles (IC 95%, 1.07 a 1.33) y 23% de las mujeres tiene mayor riesgo de CM si tienen HAS;¹⁴sin embargo, después de ajustar otros factores como IMC el riesgo no fue significativo (IC 95%, 0.93-1.40). Estudios epidemiológicos sugieren una asociación positiva entre SM como un todo, junto con muchos de sus componentes individuales y riesgo de CM. Las múltiples variables de confusión que pueden mediar este efecto deben ser considerados con el fin de determinar si éste es un efecto causal en subpoblaciones de pacientes con CMTN (por ejemplo, premenopáusicas vs. mujeres posmenopáusicas) que tengan características clínicas y moleculares únicas.

RIESGO DE RECURRENCIA Y TASA DE MORTALIDAD EN CÁNCER DE MAMA

Además de los FR que influyen sobre la incidencia del CM (prevención primaria), es esencial comprender los factores que influyen en la recurrencia del CM (prevención secundaria). Cuando se compara el CMTN con otros subtipos de CM, el CMTN tiene indicadores pronósticos adversos que afectan la tasa de morbilidad y mortalidad; además, tiene mayor tasa de recidiva en comparación con otros subtipos de CM, especialmente dentro de los primeros cinco años

después del diagnóstico,¹⁵ aunque después de cinco años el riesgo de recurrencia se reduce drásticamente.

Las pacientes obesas con CM tienen mayor recurrencia y peor pronóstico comparadas con pacientes delgadas; el aumento del IMC se asoció significativamente con incremento en las tasas de mortalidad¹⁶ por CM, comparado con el grupo de mujeres con IMC más bajo (18.5-24.9) aumenta la tasa de mortalidad CM; 34% para un IMC 25.0 a 29.9 (IC 95%, 1.23 a 1.46), 63% para un IMC de 30.0-34.9 (de 95% IC, 1.44-1.85), 70% para un IMC de 35.0 a 39.9 (RR = 1.70, IC 95%, 1.33-2.17) y 112% para un IMC \geq 40.0 (IC 95%, 1.41-3.19); incluso mujeres con CM en EC tempranas, el IMC al momento del diagnóstico se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad y las pacientes con IMC \geq 30 kg/m² tenían 46% mayor riesgo de tener metástasis a distancia (95% CI, 1.11 a 1.92) después de 10 años y 38% más riesgo de morir por CM (95% IC, 1.11-1.71) en comparación con pacientes con IMC (< 25 kg/m²),¹⁷ la quimioterapia (Qt) adyuvante y la hormonoterapia (Ht) son menos eficaces en pacientes con IMC $>$ 30, se desconoce si este efecto es mediado por mala respuesta a la Qt o diferencias en la biología tumoral. A pesar que las pacientes obesas tienen más riesgos de presentar CM avanzados, la obesidad sigue siendo un factor pronóstico independiente después de controlar otros factores. La medición¹⁸ del IMC, número de recurrencias y tasa de mortalidad, después del diagnóstico de CMTN y controlar otros factores de impor-



tancia clínica, no existe relación entre el IMC y la TS (95% CI, 0.54 a 1.64) o periodo libre de enfermedad (95% CI, 0.49 a 1.34). En pacientes diagnosticados con CM la relación entre obesidad en general y respuesta a la Qt neoadyuvante¹⁹ se comparó en grupos con sobrepeso (IMC entre 25 y < 30 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), en grupos de peso normal/bajo peso (IMC < 25) la respuesta patológica completa a la Qt neoadyuvante fue significativa (95% IC, 0.45-0.99) en el grupo normal/bajo peso vs. mujeres con mayor IMC. Los estudios que relacionan el riesgo de recurrencia y tasa de mortalidad en pacientes con CM e HAS son limitados, el uso de beta bloqueadores y el pronóstico de pacientes con CM²⁰ mejoran la TS sin recaída (IC 95%, 0.10 a 0.87) y TS general (IC 95%, 0.12-1.00) en mujeres con CM.

Los estudios epidemiológicos sugieren que el ejercicio, pérdida de peso, nutrición y modificaciones del estilo de vida están inversamente relacionados como FR para CM y su recurrencia.²¹ La realización de ejercicio equivale a caminar 30 min, seis días a la semana, o el consumo de cinco o más porciones diarias de frutas y verduras para disminuir 46% la mortalidad por CM (IC 95%, 0.31 a 0.98), principalmente en CM con RE +, sin efecto significativo para CM con receptores hormonales negativos; sin embargo, el ejercicio no tuvo efecto sobre las muertes por CM, pero después del diagnóstico reduce las muertes en 34% (IC de 95%, 0.57 a 0.77) y la recurrencia en 24% (IC de 95%, 0.66-0.87). Después del diagnóstico el ejercicio sólo proporciona beneficios significativos en pacientes con IMC ≥ 25 kg/m²; y el ejercicio después del diagnóstico de CM reduce las muertes en 50% (IC de 95%, 0.34-0.74) para CM con RE +, con efecto significativo para CM con RE negativos.²²⁻²⁵ La definición de la actividad física o ejercicio varía poco en los estudios, generalmente se define como la actividad recreativa moderada o formas de ejercicio, el equivalente metabólico (MET) que es el valor de medición del gasto de energía a 1.2 kcal/kg/h; donde el gasto de energía en estado de reposo se considera igual a 1 MET. Por lo tanto, una actividad con nivel de 3 MET requerirá un gasto de energía igual a tres veces el gasto en estado de reposo; la unidad de medida es la cantidad emitida por metro cuadrado de piel, por ejemplo, dormir 0.8 MET, estar sentada relajada 1 MET, caminar 3.4 MET, correr 9.5 MET; otros ejemplos de actividad física moderada incluyen caminatas, trotar, correr, ciclismo, natación, tenis, gimnasia o aeróbicos y otros;²² mujeres que realizan el equivalente de caminar a un ritmo promedio de menos de 3 h MET por semana, el riesgo de CM se reduce 20% con 8.9 horas de MET por semana (IC 95%, 0.60 a 1.06) y es más significativa la reducción 50% con 14.9 h MET por semana (IC 95%, 0.31 a 0.82), y 44% con 23.9 h MET por semana (IC 95%, 0.38-0.84) y 40% con 24 h o más de MET por

semana (IC 95%, 0.40 a 0.89); sin embargo, no se encontró un efecto significativo para el ejercicio, incluso para nueve o más horas de MET por semana, en CM con RE y receptor progesterona (RP) negativos; pero la actividad física como adyuvante al tratamiento del CM es potencialmente beneficioso y debe indicarse junto con radioterapia y Qt²²⁻²⁵ porque disminuye las concentraciones de estrógenos a través de la reducción de grasa corporal o disminución de los andrógenos por aumento de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG por sus siglas en inglés *steriod hormone binding globulin*), mejora la resistencia a la insulina, glucosa sanguínea y las modificaciones dietéticas son eficaces para reducir la recurrencia de CM y su mortalidad.^{26,27} Cuando se reducen las calorías de la grasa a 15% sin comprometer la nutrición y se compara con el grupo control, las recurrencias son menores en el grupo con menor ingesta de grasas (IC 95%, 0.60-0.98) y es más importante para mujeres con CM con receptores hormonales negativos (95% CI, 0.37 a 0.91) en comparación con CM con RE + (IC 95%, desde 0.63 hasta 1.14).²⁷ En mujeres con CM en EC tempranas la indicación de una dieta rica en verduras, frutas y fibra, pero baja en grasas, no afecta o disminuye la mortalidad (IC 95%, desde 0.72 hasta 1.15), ni la incidencia de un segundo CM (IC del 95%, 0.80 a 1.14) durante el seguimiento de 7.3 años; cuando se consumen ≥ 5 porciones diarias de frutas y verduras y se hace ejercicio equivalente a 30 min a pie, seis días por semana, se asocia con menor mortalidad.²¹

El consumo de alcohol influye en la recurrencia y mortalidad de las mujeres sobrevivientes al CM. El consumo de tres o cuatro bebidas alcohólicas o más por semana incrementa 35% el riesgo de recurrencia de CM (IC 95%, 1.00-1.83) y 51% (IC 95%, 1.00-2.29) de muerte²⁸ por CM con receptores hormonales negativos o positivos.

CARCINOGENESIS DEL CÁNCER DE MAMA

La insulina se relaciona con la obesidad y riesgo de CM, regula e incrementa directamente la proliferación celular del tejido mamario y células del CM; en mujeres posmenopáusicas con hiperinsulinemia se incrementa la incidencia y tasa de mortalidad por CM 2.22 (IC 95%, 1.39-3.53) cuando se compara con mujeres con cifras bajas o normales de insulina,^{29,30} la mala alimentación, estilo de vida inadecuado y la concentración de péptido C (marcador de la secreción de insulina)³¹ > 1 ng/mL; se asocia con mayor riesgo y muerte por CM en 35% (95% IC, 1.02-1.87). En conjunto, la hiperglucemia e hiperinsulinemia se asocia con mal pronóstico en pacientes con CM. Pacientes con CM³² y DM2 y cifras basales elevadas de hemoglobina

A1c (HbA1c) $\geq 7.0\%$ (esta prueba mide el promedio de glucosa en sangre de los últimos tres meses para saber el control de la diabetes mellitus), estas cifras incrementan la tasa de mortalidad por cualquier causa cuando se compara con cifras $< 6.5\%$ (IC 95%, 1.56-3.54).^{1,8}

Las acciones de la insulina son indirectas a través de la menor disponibilidad de la SHBG, una glicoproteína que se fija a las hormonas sexuales, específicamente a testosterona y estradiol, e inhibe la función de estas hormonas y factores de crecimiento; incrementando la concentración sérica de hormonas sexuales como andrógenos y estrógenos no unidas a la SHBG, factores de crecimiento similar a la insulina (IGF); incrementando el riesgo de CM en mujeres pre y posmenopáusicas, también inhibe la producción de la SHBG e incrementa los niveles sanguíneos de IGF-I (por sus siglas en inglés: *insulin-like growth factor-1*) o factor de crecimiento insulínico tipo 1, también conocido como somatomedina C, aumentando la actividad mitogénica. Este enlace es compatible con 50% del CM que sobreexpresan^{33,34} los receptores de IGF-I, el cual aumenta la proliferación y supervivencia de las líneas celulares de cáncer. Existe una asociación positiva entre DM2 y CM donde la insulina está implicada en el desarrollo de CM y el tratamiento con metformina previene el desarrollo de CM^{8,35,36} en pacientes con DM2; el control de la DM2 con insulina de acción prolongada, aumenta la incidencia de CM, especialmente cuando lo utilizaron en promedio 5.6 años (IC 95%, 01.01 a 06.05).³⁷ En contraste, la metformina inhibe la proliferación y formación de colonias de células de CM³⁸, disminuye el crecimiento tumoral y la incidencia de CM, a través de los siguientes mecanismos:³⁸

- Inhibición del crecimiento en general.
- Reducción del nivel sérico de insulina.
- Reducción del peso corporal.

También se demostró un efecto antiapoptótico en líneas celulares de CMTN, pero sin efecto en CM luminal A, B y subtipos³⁹ de HER-2neu. El uso de metformina se asocia con menor incidencia 38% de CM con receptores positivos, en mujeres posmenopáusicas^{8,36,40} con DM2, sin efectos significativos para CM con receptores negativos.

Papel de la leptina en cáncer de mama

La leptina (del griego *lentos, delgado*), también conocida como proteína ob, es una hormona producida principalmente en los adipocitos y otros órganos como el hipotálamo, ovario y placenta. Es producto de los genes de la obesidad que se sintetiza y secreta en el tejido adiposo, el

incremento de la adiposidad se asocia con mayores niveles séricos de leptina.^{24,35,41} La leptina regula la ingesta de alimentos y su metabolismo a través de sus acciones sobre el núcleo arqueado del hipotálamo. La resistencia a la leptina en personas obesas es análoga a la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos y se reporta una asociación positiva entre el riesgo de CM y los niveles séricos de leptina con elevación de la expresión del RNAm en adipocitos de la periferia del tumor.

A nivel molecular, una elevada expresión de leptina en células epiteliales mamarias promueve la carcinogénesis a través de mecanismos para la proliferación celular: incremento de la aromatización periférica por la aromatasa enzima responsable de la biosíntesis de los estrógenos donde éstos promueven ciertos cánceres y otras enfermedades y los inhibidores de aromatasa son frecuentemente usados para tratar dichas enfermedades; MAPK (*Mitogen-activated protein kinases*) o proteín cinasas activadas por mitógenos; el transductor de señal y activador de la transcripción 3, también conocido como STAT3, es un factor de transcripción codificado en humanos por el gene stat3; miembros de la familia STAT, en presencia de citoquinas y de factores de crecimiento, son fosforilados por un receptor asociado a tirosín quinasa, que forma homo o heterodímeros que se translocan al núcleo, donde actúan como activadores de la transcripción STAT3 para mediar la expresión de diversos genes en respuesta a determinados estímulos celulares en los procesos celulares como la proliferación celular y apoptosis. La ciclina D es miembro de la familia de las ciclinas, proteínas reguladoras del ciclo celular; existen tres tipos de ciclina D estrechamente relacionadas; ciclina D1, ciclina D2 y ciclina D3; éstas ciclinas se expresan en la mayoría de las células proliferativas y regulan la progresión del ciclo celular. La angiogénesis, proceso fisiológico que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los vasos preexistentes, es un proceso normal durante el desarrollo y crecimiento del organismo y la cicatrización de las heridas; sin embargo, también es fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés: *vascular endothelial growth factor*) es una proteína señalizadora implicada en la angiogénesis; la apoptosis es la muerte celular programada, que está regulada genéticamente por el gene o proteína 53 (p53) o tp53, también llamado el guardián del genoma, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) y codifica un factor de transcripción nuclear de 43.7 KDa que es esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del DNA, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. El gene p53 es un gene supervisor de tumores que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular. Las caspasas son un grupo



de proteínas perteneciente al grupo de las cisteína-proteasas, caracterizadas por presentar un residuo de cisteína que media la ruptura de otras proteínas; son mediadores esenciales de los procesos de apoptosis y muerte celular programada (caspasa 9); en la regulación del ciclo celular (p21) un gene localizado en el cromosoma 6 (ubicación 6p21.2), que codifica a un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina, inhibe directamente la actividad de las enzimas de los complejos ciclina-CDK2 y ciclina-CDK4. La proteína codificada por el gen p21 se llama CDKN1A (por sus siglas en inglés *cyclin-dependent kinase inhibitor 1A*: inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 1A), es una proteína que funciona regulando el avance de la fase S del ciclo celular. La expresión de p21 es regulada por el gen supresor de tumores p53 que interviene en la sobrevida celular. Las quininas (Akt) son vías de transducción de señales importantes para la transformación celular y progresión tumoral; todos estos eventos complejos actúan en el proceso celular de la carcinogénesis del CM.⁴²

La función de la leptina participa en procesos fisiológicos como la reproducción, inmunidad o angiogénesis; aumenta directamente el receptor de IGF-I, el receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1, abreviado como IGF1R [unido a su receptor del IGF-1 (receptor tirosina quinasa)], inicia la señalización intracelular y es uno de los activadores naturales más potentes de la transducción de señal PKB, un estimulador del crecimiento y proliferación celular y potente inhibidor de la apoptosis o muerte celular programada; de manera similar, el IGF-I recíprocamente aumenta la actividad del receptor de leptina a través de la fosforilación e inicia la proliferación y migración de las células del cáncer. El uso de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que es el receptor celular de la superficie de la célula de los miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (familia EGF), una subfamilia relacionada con los receptores tirosina quinasa: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). Las mutaciones que afectan la expresión o actividad del EGFR provocan cáncer. Los inhibidores de los EGFR, lapatinib y erlotinib, en el manejo de las metástasis, después de la administración de la leptina y IGF-I reduce la migración de células del CM y son terapéuticas y 70% del CMNT sobreexpresan EGFR.⁴³ El gene BRCA-1 (*breast cancer 1, cáncer de mama 1*) es un gene supresor de tumores que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada. La proteína BRCA-1, producto de este gene, forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del DNA. Las variaciones de este gen están implicadas en algunos tipos de cáncer, especialmente el cáncer de mama. El gen BRCA1 está situado en el brazo largo (q) del cromosoma 17, en células epiteliales mamarias. Las mutaciones del gene BRCA-1 están relacionadas con CMTN y

la inhibición del EGFR con erlotinib en individuos que sobreexpresan BRCA-1, previenen o retrasan el desarrollo de CM con receptores hormonales negativos, pero sin efecto en CM con RE+; ni fue eficaz en reducir el CM después de la carcinogénesis.⁴³

La relación entre la leptina y CM se apoya en estudios de animales obesos que sobreexpresan el factor de crecimiento transformación alfa (TGF- α) y los animales deficientes en leptina no desarrollaron CM, mientras que otros animales heterocigotos y homocigotos desarrollaron CM en 50 y 67% de los casos, respectivamente, siendo útil el tratamiento con antagonistas para el receptor de leptina, ya que 92% del CM expresa receptores de leptina y 86% expresa la leptina.⁴⁴ El péptido Allo-ACA, un antagonista del receptor de la leptina, aumenta la TS hasta 80% en pacientes obesos que sobreexpresan leptina o el uso de cetuximab, anticuerpo IgG1 humanizado anti-EGFR junto con ixabepilona, cisplatino, carboplatino o taxanos. De los pacientes tratados de CM metastásico tratados con paclitaxel o docetaxel con cetuximab semanal,⁴⁵ 82% mostró disminución de las metástasis, pero 27% desarrolló metástasis cerebrales durante el tratamiento.

El valor terapéutico de los inhibidores de EGFR en combinación con Qt incluye: carboplatino más cetuximab e irinotecán y carboplatino, más cetuximab; comparados con cetuximab solo con carboplatino más cetuximab en pacientes con CMTN metastásico, 18% respondió al tratamiento en comparación con 6% que recibió al cetuximab solo; sin mejoría en la tasa de respuesta objetiva (ORR), periodo libre de enfermedad y TS global en todos los pacientes con CM metastásico cuando se comparan cetuximab con irinotecán y carboplatino en comparación con irinotecán más carboplatino, la ORR es mayor en pacientes con CM metastásico cuando se utilizan los tres fármacos (49%) en comparación con irinotecán más carboplatino (30%). Estos hallazgos sugieren un beneficio terapéutico con la utilización de inhibidores de EGFR en paciente con CMTN.^{44,45}

Papel de la adiponectina en cáncer de mama

La adiponectina (también conocida como Acrp30, Adiponectin30, AdipoQ, apM1 o GBP28) es una hormona proteica sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo, participa en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos, sensibilizador de la insulina que se correlaciona inversamente con la obesidad con efectos antioncogénicos a diferencia de la leptina que tiene efectos pro-carcinogénicos. Las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad, DM2 y enfermedad arterial coronaria.

Las mujeres con mayor concentración de adiponectina tienen menor riesgo (65%) de CM.⁴⁶ En mujeres con CM en EC I-IIIA y niveles de adiponectina > 15.5 mg/mL, se asocian con mejor TS (95% CI, 0.15 a 0.95)³⁰ y valor pronóstico en CM con receptores negativos sin efecto para mujeres con CM con receptores hormonales positivos (igual a 0,027).⁴⁷ Los pacientes con bajos niveles de adiponectina definidos como el primer percentil tenían mayor probabilidad de recurrencia del cáncer en comparación con pacientes con cifras en el cuarto percentil (95% IC, 1.03-7.68). Los factores genéticos también se asocian con la adiponectina con CM. El papel de la adiponectina sobre el riesgo de CM vía un haplotipo, que es un conjunto de polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs), polimorfismos de nucleótido único (SNPs), el genotipo 10 haplotipo marcado SNPs de la adiponectina (ADIPOQ) y el tipo I del gene del receptor de adiponectina (AdipoR1); dos polimorfismos funcionales de ADIPOQ y un polimorfismo funcional altera los niveles de mRNA de AdipoR1, se asocian significativamente con mayor riesgo de CM. Cuando se clasifican por señalización de su efecto, la señalización baja de adiponectina aumenta 6.56 veces el riesgo de CM (95% IC, 0.78 hasta 54.89), y señalización intermedia de los efectos de la adiponectina aumenta 4.16 veces el riesgo (95% IC, 0.49 a 35.19) cuando se compara con señalización de efecto alto (tendencia = 0.001); esto indica un papel significativo de la adiponectina en la predicción del riesgo de CM, a través de mecanismos de señalización que están implicados en la carcinogénesis de CM; específicamente, una serie de compuestos relacionados con la proliferación celular (aromatasa, MAPK, y ciclina D1), la apoptosis (Bcl2 y la caspasa 8); son mediadores esenciales de los procesos de apoptosis y muerte celular programada. La cascada de caspasas puede ser activada por la granzima B liberada por los linfocitos T citotóxicos (CD8+) y activa las caspasas-3 y caspasas-7, por receptores de muerte celular como Fas, TRAIL o TNF que activan las caspasas-8 y caspasa-10 o por el apoptosoma, regulado por la familia Bcl-2 y el citocromo c que activa la caspasa-9. Una vez activada esta cascada, procesos de retroalimentación positiva aseguran que la célula inevitablemente sufrirá apoptosis por regulación del ciclo celular (AMPK) y la sobrevida celular (Akt) que están implicadas en la carcinogénesis de CM.⁴² La adiponectina tiene efectos antiproliferativos sobre el crecimiento de las líneas celulares del CM con receptores hormonales positivos y negativos, pero por mecanismos diferentes;⁴⁶ probablemente a través de la inducción de apoptosis,⁴² ya que la división mayor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que son biomarcadores de apoptosis temprana, se detectan en líneas celulares de CM con RE+, también se reportó que la adiponectina inhibe la aromatasa y la activi-

dad de receptores de estrógenos, mecanismos que actúan en CM 42 con RE+. Estos datos sugieren que la adiponectina actúa a través de múltiples vías de señalización con diferentes mecanismos predominantes en líneas celulares de CM con receptores hormonales positivos o negativos.

La sobreexpresión de adiponectina, tanto local como sistémica, reduce el tamaño del CM. En contraste, la reducción en la sobreexpresión de adiponectina acelera el desarrollo y progresión tumoral; los mecanismos propuestos que asocian los bajos niveles de adiponectina y la carcinogénesis mamaria son:

- Interacción con la insulina.⁴¹
- Interacción con leptina.³⁶
- La inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una proteína del grupo de las citosinas que se libera de las células del sistema inmune en los macrófagos.⁴⁸
- La unión al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés *fibroblast growth factor*) es un factor de crecimiento que aumenta el índice de actividad mitótica y síntesis de ADN, facilitando la proliferación de varias células precursoras, como el condroblasto, colágenoblasto, osteoblasto, etc., relacionado con la angiogénesis tumoral en procesos oncológicos y un polipéptido. El factor beta de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés *platelet derived growth factor*) es uno de los numerosos factores de crecimiento o proteínas que regulan el crecimiento celular y la división celular, en especial para la angiogénesis, que implica el crecimiento de vasos sanguíneos a partir de tejido vascular existente, donde la angiogénesis incontrolada es característica del cáncer.⁴⁹
- Inhibición del factor nuclear kappa B (NF κ B) modula la diferenciación de líneas celulares mesenquimales, vía la inhibición postranscripcional de reguladores claves del desarrollo. Así, el NF κ B es uno de los factores celulares transcripcionales vitales, controla y regula la expresión de distintos genes que tienen importancia en la respuesta inflamatoria e inmunitaria, procesos de proliferación y muerte celular, replicación viral, producción de óxido nítrico e interacción celular; controla la supresión de miogénesis mediada por el TNF alfa, a través de un mecanismo que causa inhibición del mRNA de MYD88 y NF κ B que estimula la expresión de genes que codifican citoquinas por ejemplo: TNF-alfa, interleucinas que son un conjunto de citosinas (proteínas que actúan como mensajeros químicos, sintetizadas principalmente por los leucocitos, aunque pueden intervenir en las células endoteliales; la principal función es regular las funciones de las células del sistema inmunitario, como activación, diferenciación o proliferación,



secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citocinas y otros factores y son las IL-1, IL-6, IL-2, IL-12. El interferón gamma (IFN- γ), también llamado interferón de tipo II, es un tipo de citocina producida por los linfocitos T y células asesinas naturales (NK), cuya función más importante es la activación de los macrófagos, tanto en las respuestas inmunitarias innatas como en las respuestas celulares adaptativas. El factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), constituye una familia de glicoproteínas que modulan la hematopoyesis y controlan la sobrevida, proliferación, diferenciación y capacidad funcional de los progenitores hematopoyéticos, con actividades frecuentemente superpuestas. Son reguladores importantes de la respuesta inmunitaria y la homeostasis tisular. Las moléculas de adhesión celular (por ejemplo, las selectinas, que son receptores de adhesión y forman uniones hetero y homotípicas, transitorias y específicas) se han identificado a tres miembros de esta familia, los cuales corresponden a los antígenos de diferenciación leucocitaria CD62L (L-selectina), CD62P (P-selectina) y CD62E (E-selectina); estas tres moléculas reconocen y se unen a través de su dominio en las lectinas, que son proteínas que unen azúcares con elevada especificidad para cada tipo distinto a diversos oligosacáridos, los cuales están usualmente conjugados con proteínas transmembranales. La selectina E (CD62E) no se expresa *de novo* en células endoteliales, como consecuencia de la inducción de la expresión del gene correspondiente durante la activación celular. Las moléculas de adhesión celular (CAMs) son glicoproteínas ubicadas en la superficie celular que constituye receptores celulares, también se encuentran en la matriz tisular y efectúan interacciones específicas célula-célula y célula-matriz; las moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales vasculares activadas, macrófagos, células dendríticas y estroma medular son VCAM-1, y la ICAM-1 la expresan linfocitos, macrófagos, células endoteliales activadas y epiteliales. Las quimiocinas son proteínas de pequeño tamaño pertenecientes a una familia de las citocinas. Se llaman de este modo debido a la capacidad que tienen para inducir la quimiotaxis en las interacciones de las células sensibles, son citocinas quimiotácticas. Algunas quimiocinas promueven la angiogénesis (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos) o guían a células hacia tejidos que proporcionan señales críticas específicas para la maduración celular [por ejemplo: IL-8, MIP-1 (*macrophage inflammatory protein MIP-1 alfa*), MCP1 (*methyl-accepting chemotaxis protein 1*), CCL5 o RANTES que atraen células como lin-

focitos T, eosinófilos y basófilos y la quimiocina eotaxina y receptores, como el complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*). Es una familia de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6, cuyos productos están implicados en la presentación de antígenos a los linfocitos T y enzimas inducibles [por ejemplo, los inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (COX-2)], son antiinflamatorios no esteroides, la óxido nítrico sintasa enzima responsable de transformar la L-arginina en óxido nítrico. Existen tres isoformas conocidas, dos son constitutivas (cNOS) y la tercera es inducible (iNOS); ésta protege al sistema inmunitario contra patógenos y participación en actividades antimicrobianas y antitumorales como parte de la explosión oxidativa de los macrófagos. La subunidad p105 del factor nuclear (NF κ B1) es una proteína codificada en humanos por el gen NF κ B1, es un factor de transcripción que es activado por diversos estímulos intra y extracelulares, tales como citocinas, radicales libres de oxígeno, radiación ultravioleta (UV) y productos bacterianos y virales. Una activación inapropiada de NF κ B se ha asociado con un cierto número de enfermedades inflamatorias, mientras que una inhibición persistente de NF κ B conduce a un desarrollo incorrecto de células del sistema inmunitario o un retraso en el crecimiento celular, también incrementa la expresión de moléculas importantes en la regulación de la proliferación celular, apoptosis y de la progresión del ciclo celular, tales como: IAPs (*cellular inhibitor of apoptosis protein* o proteínas inhibidoras de la apoptosis) existen cinco: XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis*), c-IAP1, c-IAP2, IAP neuronal y survivina. Todos estos poseen una actividad antiapoptótica *in vitro*. El espectro de estímulos apoptóticos que son bloqueados por las proteínas inhibidora de la apoptosis o IAPs es amplio e incluye ligandos y transductores de la familia de receptores del factor asociado al receptor del TNF o TNF-receptor-associated factor (TRAF) 1, TRAF2 (TNF), miembros proapoptóticos de la familia de Bcl-2, el citocromo C y agentes quimioterapéuticos. XIAP tiene una amplia y enorme capacidad antiapoptótica. XIAP, c-IAP1 y c-IAP2 son inhibidores directos de caspasas. Todos ellos se unen e inhiben a las caspasas -3 y -7 activas y también a la procaspasa-9, pero no a las caspasas-1, -6, -8 ni -10. NF κ B también incrementa la expresión de moléculas importantes en la regulación de la proliferación celular, apoptosis y de la progresión del ciclo celular, tales como: c-IAP1, c-IAP2, TRAF 1, TRAF2, Bcl-2 (B-cell lymphocyte/leukemia-2) homólogos (AF1/BFL-1, IEX-IL), Fas, c-myc y cyclin D1.

- Promoción de la angiogénesis.

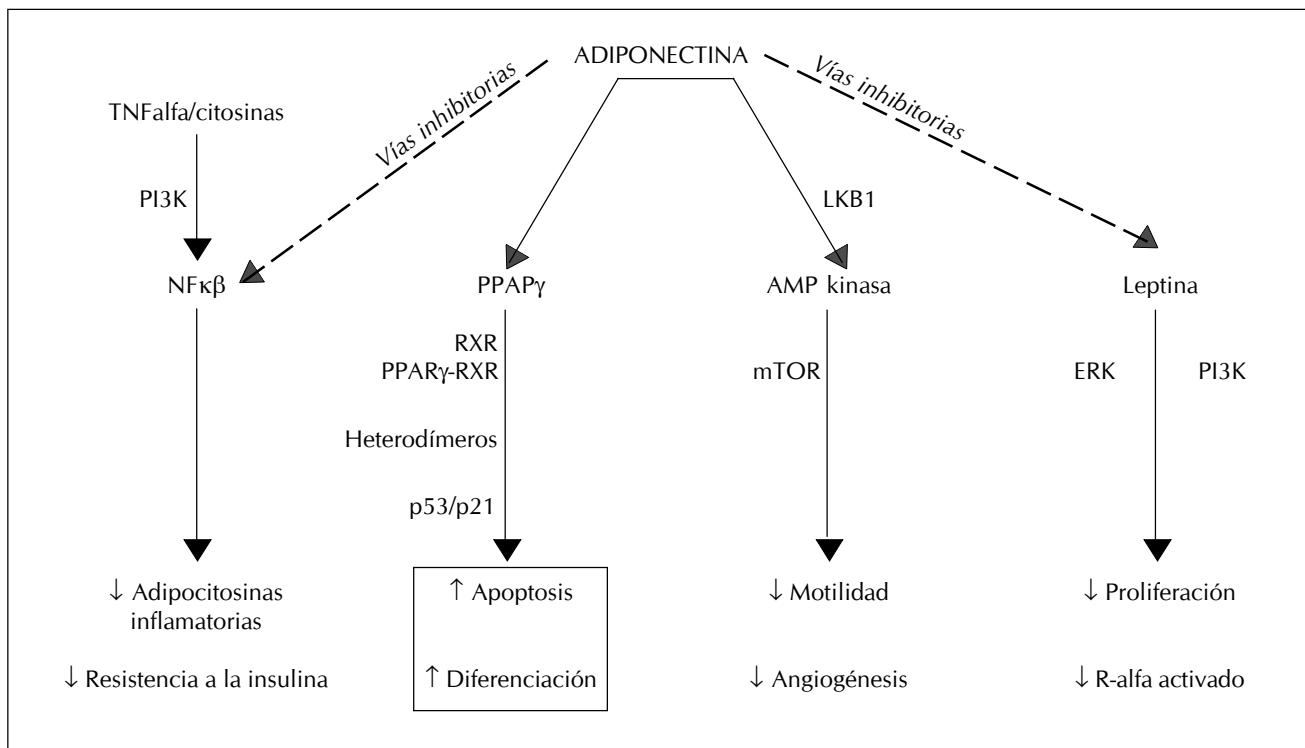


Figura 2. Papel de la adiponectina en la carcinogénesis del cáncer de mama, las vías inhibitorias (líneas discontinuas) y las estimulantes (líneas continuas) que modulan las células y tejidos, y los efectos que potencialmente reducen el riesgo para desarrollar cáncer de mama. Del receptor de estrógeno alfa, regulada por señal extracelular quinasa ERK, mamíferos objetivo de rapamicina mTOR, el factor nuclear- κ B (NF κ B), fosfatidilinositol-3-quinasa P13K; peroxisoma-receptor activado de proliferación y PPAR γ , receptor de retinoide X RXR, factor de necrosis tumoral alfa TNF alfa.

CONCLUSIONES

Los estudios sobre la carcinogénesis del CM y la asociación del SM, obesidad central, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia y HAS, y la carcinogénesis de los diferentes subtipos de CM son limitados, pero existen reportes que proporcionan pruebas de esta asociación y la obesidad abdominal definida por mayor peso, aumenta la incidencia de CMTN. Además, la DM2 y resistencia a la insulina se asocian con mayor incidencia de CM, la progresión del CM en mujeres con obesidad empeora el pronóstico y es mayor la recurrencia en todos los subtipos de CM¹⁶; de manera similar la hiperglucemia e hiperinsulinemia se asocian con mayor incidencia y mal pronóstico,²⁹⁻³² las modificaciones del estilo de vida, ejercicio moderado, dieta rica en frutas, verduras y micronutrientes y menor consumo de alcohol en combinación con Qt mejoran la tasa de sobrevida en CM.

Se han propuesto mecanismos moleculares y diferentes componentes del síndrome metabólico en la modulación de la carcinogénesis y progresión del CM. Los marcadores

inflamatorios tales como citocinas (TNF, IL-1, IL-6 y quimiocinas), enzimas (COX2, 5-LOX, la MMP-9) y moléculas de adhesión (ICAM-1, ELAM-1 y VCAM-1) se han vinculado estrechamente con la carcinogénesis; todos estos productos han demostrado ser regulados por el factor de transcripción nuclear, NF- κ B y éste controla la expresión de productos génicos vinculados, como la supervivencia de células tumorales o antiapoptosis (Bcl-2, Bcl-XL, IAP-1, PAI-2, XIAP, survivin, cFLIP, y TRAF-1), la proliferación (c-myc y ciclina D1), invasión (MMP-9) y angiogénesis (VEGF). La insulina participa en el riesgo de CM a través de efectos directos e indirectos, dando como resultado una mayor concentración^{33,34} de andrógenos, estrógenos y aumento del IGF-I. La leptina y adiponectina, que son secretadas por el tejido adiposo y el CM, actúan a través de vías de señalización baja implicadas en la proliferación celular, apoptosis, regulación del ciclo celular, angiogénesis y sobrevida celular.⁴² Las células normales mantienen un delicado equilibrio entre leptina y adiponectina con la finalidad de mantener la homeostasis celular en los tejidos,



pero los componentes del síndrome metabólico alteran este equilibrio mediante el aumento en los niveles séricos de leptina y disminución de la adiponectina. La insulina, IGF-I y EGFR desempeñan un papel fundamental en la mediación de las interacciones entre estas dos hormonas^{43,50-53} (Figura 2).

Los componentes del síndrome metabólico y el eje insulina-leptina-adiponectina juegan un papel fundamental en la patogenia y progresión del CMTN. En la actualidad, el tratamiento para esta forma de cáncer es limitado en comparación con otros subtipos de CM, ya que estos tumores son resistentes a la hormonoterapia (Ht) y tratamientos dirigidos a blancos como contra la proteína HER-2neu con trastuzumab, aunque la Qt, fármacos anti-EGFR, fármacos antiangiogénicos e inhibidores de PARP son favorables; disminuyen el riesgo de recurrencia de CMTN y la metformina o antagonistas de la leptina, así como otras terapias que modifican el eje de la insulina-leptina-adiponectina son útiles en la prevención y tratamiento del CMTN.^{7,8,50,51}

REFERENCIAS

1. Sasa M, Bando Y, Takahashi M, Hirose T, Nagao T. Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer. *J Surg Oncol* 2008; 97(1): 30-34.
2. Martínez E, Magro A, Chirivella I, Lluch A. Cáncer mamario basal-like. En: Vargas-Hernández VM (ed.). Cáncer en la Mujer. México: Alfil; 2011, p. 1907-1919.
3. Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clinic Cancer Research* 2008; 14(5): 1368-1376.
4. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 2007; 109(9): 1721-1728.
5. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the national cancer institute's surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2007; 110(4): 876-884.
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295(21): 2492-2502.
7. Quirós AJL, Jiménez RY, Jiménez ME, Monge VM, Salazar SL. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. *Acta Med Costarric* 2010; 52(2): 90-95.
8. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012; 35(2): 299-304.
9. Brenton JD, Carey LA, Ahmed A, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application. *J Clin Oncol* 2005; 23(29): 7350-7360.
10. Renéhan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612): 569-578.
11. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obesity Rev* 2003; 4(3): 157-173.
12. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121(479): 856-862.
13. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research Treat* 2010; 121(2): 479-483.
14. Kitahara CM, De González AB, Freedman ND, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol* 2011; 29(12): 1592-1598.
15. Peeters PHM, Van Noord PAH, Hoes AW, Fracheboud J, Gimbrère CHF, Grobbee DE. Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow-up study (the DOM cohort). Diagnostic investigation into mammalian cancer. *J Hypertension* 2000; 18(3): 249-254.
16. Vargas HVM, Vargas AVM, Acosta AG, Miranda FP, Moctezuma Ej. Estudio y manejo de la obesidad en mujeres y su riesgo oncológico. En: Vargas-Hernández VM (ed.). Cáncer en la Mujer. México: Alfil; 2011, p. 1907-1919.
17. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1625-1638.
18. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KA, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(1): 25-31.
19. Ademuyiwa FO, Groman A, O'Connor T, et al. Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2011; 117(18): 4132-4140.
20. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4072-4077.
21. Melhem-Bertrandt A, Chavez-MacGregor M, Lei X, et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2645-2652.
22. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-

- fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007; 25(17): 2345-2351.
23. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293(20): 2479-2486.
 24. Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, et al. Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer. *Cancer* 2006; 107(8): 1777-1785.
 25. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 3958-3964.
 26. Enger SM, Bernstein L. Exercise activity, body size and premenopausal breast cancer survival. *British J Cancer* 2004; 90(11): 2138-2141.
 27. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. *J Nat Cancer Inst* 2006; 98(24): 1767-1776.
 28. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the women's healthy eating and living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007; 298(3): 289-298.
 29. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4410-4416.
 30. Kabat GC, Kim M, Caan BJ, et al. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2009; 125(11): 2704-2710.
 31. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(1): 32-39.
 32. Irwin ML, Duggan C, Wang CY, et al. Fasting C-peptide levels and death resulting from all causes and breast cancer: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2011; 29(1): 47-53.
 33. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, et al. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(1): 54-60.
 34. Shimizu C, Hasegawa T, Tani Y, et al. Expression of insulin-like growth factor 1 receptor in primary breast cancer: immunohistochemical analysis. *Hum Pathol* 2004; 35(12): 1537-1542.
 35. Davison Z, De Blacquière GE, Westley BR, May FEB. Insulin-like growth factor-dependent proliferation and survival of triple-negative breast cancer cells: implications for therapy. *Neoplasia* 2011; 13(6): 504-515.
 36. Gonzalez-Chavez A. Diabetes y cáncer. En: Vargas-Hernández VM (ed.). Cáncer en la Mujer. México: Alfil; 2011, p. 857-862.
 37. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J* 2005; 330(7503): 1304-1305.
 38. Suissa S, Azoulay L, Dell'aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011; 54(9): 2254-2462.
 39. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009; 8(13): 2031-2040.
 40. Alimova IN, Liu B, Fan Z, et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* 2009; 8(6): 909-915.
 41. Chlebowski RT, McTiernan A, Fan Z, et al. Metformin and breast cancer incidence in postmenopausal diabetic women in the Women's Health Initiative (WHI). *J Clin Oncol* 2011; 29(15): supplement, abstract 1503.
 42. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Ferti Steril* 2002; 77(3): 433-444.
 43. Jardé T, Perrier S, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 33-43.
 44. Burga LN, Hu H, Juvekar A, et al. Loss of BRCA1 leads to an increase in epidermal growth factor receptor expression in mammary epithelial cells, and epidermal growth factor receptor-inhibition prevents estrogen receptor-negative cancers in BRCA1-mutant mice. *Breast Cancer Research* 2011; 13(2): R30.
 45. Otvos L Jr, Kovács I, Riolfi M, et al. Efficacy of a leptin receptor antagonist peptide in a mouse model of triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(10): 1578-1584.
 46. Nechushtan H, Steinberg H, Peretz T. Preliminary results of a phaseI/II of a combination of cetuximab and taxane for triple negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl. 15): e12018.
 47. Körner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis T, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 1041-1048.
 48. Oh SW, Park CY, Lee ES, et al. Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study. *Breast Cancer Research* 2011; 13(2): R34.
 49. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. AMP-activated protein kinase signaling stimulates VEGF expression and angiogenesis in skeletal muscle. *Circulation Research* 2005; 96(8): 38-46.
 50. Van der Veldt AA, Lubberink M, Bahce I, Walraven M, de Boer MP, Greuter HN, et al. Rapid decrease in delivery of chemotherapy to tumors after anti-vegf therapy:



- implications for scheduling of anti-angiogenic drugs. *Cancer Cell* 2012; 21(1): 82-91.
51. Macis D, Gandini S, Guerrieri GA, Johansson H, Magni P, Ruscica M, et al. Prognostic effect of circulating adiponectin in a randomized 2x2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide in premenopausal women at risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 30: 151-157.
52. Fabian CJ. Adiponectin: A risk biomarker and attractive target for chemoprevention. *J Clin Oncol* 2011; 30: 124-126.
53. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Taylor SK, Hood N. Insulin and Obesity-Related Variables in Early-Stage Breast Cancer: Correlations and Time Course of Prognostic Associations. *J Clin Oncol* 2011; 30: 164-171.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández
Ginecólogo oncólogo y Biólogo de la
Reproducción Humana
Insurgentes Sur, Núm. 605-1403
Col. Nápoles
C.P. 03810, México, D.F.
Tel.: 5574-6647
Correo electrónico:
vvargashernandez@yahoo.com.mx