

La obesidad como factor de riesgo a cáncer de mama y sus implicaciones terapéuticas

Obesity as a risk factor for breast cancer and its therapeutic implications

RAÚL D. DE SANTIAGO-ARRIAGA¹, ALBERTO GONZÁLEZ-ZAMORA²  Y REBECA PÉREZ-MORALES^{1*} 

¹Facultad de Ciencias Químicas, Laboratorio de Biología Celular y Molecular; ²Facultad de Ciencias Biológicas, Laboratorio de Biología Evolutiva. Universidad Juárez del Estado de Durango, Gómez Palacio, Dgo., México

RESUMEN

El ambiente obesogénico se define como la suma de las influencias del entorno y del estilo de vida, tales como la alta ingesta calórica y el sedentarismo, que fomentan la obesidad. Esta última es uno de los principales problemas de salud pública en México y el mundo, y se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa. En la obesidad, la abundancia de lípidos conduce a un proceso de hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, lo que incrementa la masa corporal. Este trabajo presenta una revisión descriptiva y actualizada de los factores implicados en la obesidad y de los mecanismos del microambiente disfuncional que favorecen los procesos de iniciación, promoción y progresión del cáncer. Actualmente, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, además de un factor pronóstico en las pacientes. Las alteraciones metabólicas propias de la obesidad, como la hiperglucemia y la hiperlipidemia, proporcionan grandes cantidades de lípidos que sustentan la proliferación tumoral. Además, las moléculas inflamatorias promotoras de mutaciones contribuyen a la heterogeneidad del cáncer. Identificar estas características del tumor permitirá dirigir mejores tratamientos terapéuticos enfocados en mejorar la calidad de vida y la sobrevida de las pacientes mexicanas con cáncer de mama.

Palabras clave: Ambiente obesogénico. Microambiente obesogénico. Tejido adiposo. Alteraciones metabólicas. Cáncer de mama. Tratamiento.

ABSTRACT

The obesogenic environment is defined as the sum of environmental and lifestyle influences, such as high caloric intake and sedentary behavior, which promote obesity. Obesity is one of the main public health issues in Mexico and worldwide, characterized by an excessive accumulation of fat. In obesity, the abundance of lipids leads to a process of adipocyte hypertrophy and hyperplasia, which increases body mass. This paper presents an updated descriptive review of the factors involved in obesity and the mechanisms of the dysfunctional microenvironment that favor the initiation, promotion, and progression of cancer. Currently, obesity is a risk factor for the development of breast cancer, as well as a prognostic factor in patients. Metabolic alterations characteristic of obesity, such as hyperglycemia and hyperlipidemia, provide substantial amounts of lipids that sustain tumor proliferation. Additionally, inflammatory molecules that promote mutations contribute to cancer heterogeneity. Identifying these tumor characteristics will help guide better therapeutic treatments focused on improving the quality of life and survival of Mexican patients with breast cancer.

Keywords: Obesogenic environment. Obesogenic microenvironment. Adipose tissue. Metabolic alterations. Breast cancer. Treatment.

***Correspondencia:**
Rebeca Pérez-Morales
E-mail: rebecapms@ujed.mx

Fecha de recepción: 27-06-2024
Fecha de aceptación: 01-11-2024
DOI: 10.24875/RME.24000036

Disponible en internet: 10-04-2025
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2025;12:1-14

2462-4144 / © 2024 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad multifactorial resultado de la interacción entre el genotipo y el ambiente. Implica factores sociales, conductuales, culturales, psicológicos y fisiológicos que se acumulan desde la concepción y pueden llevar al deterioro de la homeostasis a lo largo de la vida. La obesidad se desarrolla con el tiempo y depende de factores como la ingesta calórica, la calidad y el procesamiento de los alimentos consumidos, el ejercicio y el gasto energético del individuo. Además, la composición del microbioma intestinal e incluso la transmisión intergeneracional del riesgo son importantes contribuyentes a la epidemia de obesidad^{1,2}.

México presenta tasas muy elevadas de sobrepeso y obesidad tanto en niños como en adultos, lo cual se debe en gran medida al ambiente obesogénico al que está expuesta la población. La prevalencia de obesidad abdominal en personas de 20 años o más es del 81.0%, lo que contribuye a que quienes presentan esta condición desarrollen frecuentemente enfermedades crónicas degenerativas como diabetes, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. La prevalencia de obesidad en adultos es del 40.2% en mujeres y del 30.5% en hombres, mientras que la prevalencia de sobrepeso es del 42.5% en hombres y del 36.6% en mujeres^{3,4}.

La transformación social que llevó a la sustitución de la dieta tradicional mexicana incluye la incorporación de alimentos altamente procesados con bajo valor nutrimental, elevadas cantidades de grasas saturadas y azúcares. Además, la adición de conservadores y potenciadores de sabor son elementos importantes que aumentan la demanda de estos productos, ya que proporcionan una recompensa emocional al consumir alimentos ultraprocesados. Adicionalmente, los ingresos familiares son un factor relevante, ya que un gran porcentaje de la población mexicana vive con escasos recursos económicos y destina una fracción significativa de su presupuesto a la compra de alimentos baratos y de baja calidad. Esta conducta es aprendida y heredada por las siguientes generaciones, afectando incluso a las poblaciones indígenas, quienes anteriormente no consumían estos productos y que actualmente presentan problemas de salud relacionados con el sobrepeso y la obesidad⁵.

AMBIENTE OBESOGÉNICO

El ambiente obesogénico es el entorno que favorece el desarrollo de la obesidad, incluye la promoción de malos hábitos alimenticios como el alto consumo de bebidas azucaradas y comida rápida, el sedentarismo debido al alto consumo de programas de televisión y el uso de dispositivos electrónicos, además de la publicidad excesiva y agresiva que incita al consumo de alimentos ultraprocesados, todos estos son factores determinantes en la consolidación del entorno obesogénico⁶. Los factores de riesgo que se relacionan con el incremento de peso en niños mexicanos, menores de 2 años, se presentan en mayor medida en el ámbito familiar, donde las madres con obesidad suelen subestimar el peso de sus hijos, los niños adquieren preferencia por los productos ultraprocesados y el estilo de crianza permite el libre acceso a estos alimentos de pobre calidad nutrimental y bajo costo económico⁷. Adicionalmente, los niños y adolescentes con obesidad tienen mayor probabilidad de sufrir aislamiento social y depresión, por lo que es importante generar estrategias de tratamiento y prevención de la obesidad a través de la promoción de la salud. Actualmente, la eficacia de las intervenciones para prevenir la obesidad en niños y adolescentes mexicanos es heterogénea e inconclusa, por lo que los esfuerzos de promoción y prevención de la salud deben tener en cuenta los resultados previos para construir intervenciones basadas en evidencias, replantear estrategias metodológicas, abarcar el ámbito educativo y la inclusión familiar; así como la prestación de servicios de salud preventivos con aplicación a largo plazo en todo el sistema de salud mexicano⁸.

OBESIDAD Y ALTERACIONES METABÓLICAS

El índice de masa corporal (IMC) se ha utilizado como una herramienta para detectar individuos con sobrepeso (IMC 25-29.9 kg/m²) y con obesidad (IMC > 30 kg/m²). La obesidad representa uno de los principales problemas de salud pública mundial y

es particularmente importante porque se asocia con otras enfermedades como dislipidemias, síndrome metabólico, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes e incluso algunos tipos de cáncer, por lo que en la práctica clínica la obesidad y sus complicaciones asociadas son útiles para estimular la morbilidad y mortalidad en las poblaciones⁹.

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica inducida principalmente por el desequilibrio de la ingesta calórica y el mínimo gasto energético, dando lugar a una acumulación excesiva de lípidos en el tejido adiposo subcutáneo y visceral. Los adipocitos son capaces de acumular grandes depósitos de lípidos y al diferenciarse funcionan como células autocrinas, paracrinas, endocrinas e inflamatorias al secretar sustratos metabólicos, agonistas de lípidos, factores de crecimiento y moléculas proinflamatorias¹⁰. El tejido adiposo se divide en pardo o marrón y blanco: los adipocitos marrón contribuyen al gasto energético por medio de la termogénesis, tienen poca capacidad para el almacenamiento de lípidos, están vascularizados y poseen un gran número de mitocondrias; mientras que en el tejido adiposo blanco tienen una vacuola expansiva de lípidos y escasas mitocondrias, también funcionan como un órgano endocrino que secreta adipocinas y citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, las cuales tienen importantes funciones en la regulación de la homeostasis energética y la respuesta inmunitaria¹¹.

El tejido adiposo blanco también contiene células inmunitarias como células T reguladoras, células T ayudantes tipo 2, células asesinas naturales, eosinófilos, además de fibroblastos y células endoteliales que se conocen colectivamente como la fracción vascular estromal. Todos estos tipos celulares son importantes en el establecimiento del microambiente que conduce a la desregulación del tejido adiposo blanco. Los procesos de hipertrofia e hiperplasia del adipocito dan lugar a cambios significativos en las adipocinas generando un cambio hacia adipocinas proinflamatorias, niveles elevados de leptina y resistina; así como niveles reducidos de adipocinas antiinflamatorias como adiponectina y zinc-alfa 2-glucoproteína, además de establecer progresivamente una condición de hipoxia y estrés oxidante¹². El tejido adiposo blanco en expansión genera una inflamación persistente de bajo grado que con el tiempo y al aumentar

la intensidad contribuye a la inflamación sistémica que conduce a diversas complicaciones como el síndrome metabólico. Las evidencias sugieren que el mantenimiento de la homeostasis implica un mayor número de adipocitos y no una ampliación de este que produce células más grandes pero disfuncionales, esta desregulación inicial del tejido adiposo modifica el perfil de expresión génica requerido para la síntesis de proteínas involucradas en la captación de glucosa, asimilación de lípidos, lipogénesis y lipólisis, este fenotipo permite que el exceso de energía se deposite eficientemente en el tejido adiposo blanco en forma de triglicéridos cuando el aporte de energía al organismo es excesivo y/o el gasto energético disminuye¹³. También se desencadena una cascada proinflamatoria que conduce a la resistencia sistémica a la insulina y alteraciones en los niveles de glucosa y lípidos, esta condición sigue promoviendo el aumento en el almacenamiento de ácidos grasos, resultando en mayor hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, hipoxia celular y un incremento de la apoptosis, lo que causa un aumento progresivo en la expansión del tejido adiposo, lo que implica un aumento sostenido de la obesidad subcutánea y visceral¹⁴.

El incremento en el IMC aumenta el riesgo de sufrir dislipidemias, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes tipo 2, hígado graso no alcohólico y algunos tipos de cáncer como el de endometrio, mama, ovario, próstata, hígado, vesícula biliar, riñón y colon¹⁵. En condiciones normales los adipocitos secretan leptina, una adipocina responsable de regular el equilibrio energético, suprimir el apetito, reducir la ingesta de alimentos y al mismo tiempo aumentar el gasto energético, contribuyendo así a la pérdida de peso. En un estado de obesidad los niveles de leptina aumentan, sin embargo la función reguladora no es ejercida, por lo que se establece la resistencia a la leptina, hiperglucemia y acumulación de ácidos grasos libres, también se observa menor oxidación de lípidos en los músculos y un aumento de su acumulación en vísceras, como el hígado, el corazón y el bazo¹⁶. Por lo tanto, la obesidad se relaciona con las hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, ya que al existir un incremento de grasas debido a la ingesta calórica en la dieta, estas se procesan en el intestino y se transportan como quilomicrones a los vasos quilíferos,

posteriormente pasan al torrente sanguíneo, donde son captados por el tejido muscular y el tejido adiposo blanco; mientras que los quilomicrones remanentes se incorporan en el hígado, mediante el reconocimiento de receptores específicos, donde se procesan en colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), colesterol vinculado a lipoproteínas de densidad intermedia (c-IDL), colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y colesterol vinculado a lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL)¹⁷. En las paredes arteriales la oxidación de los lípidos forma la placa de ateroma, la cual es una masa de grasa con c-VLDL y c-LDL, además de otras moléculas inflamatorias, lo cual restringe el flujo sanguíneo causando hipertensión, y en casos de arteriosclerosis inestable puede haber desprendimiento de la placa aterogénica, formando trombos que son causantes de infartos en las enfermedades cardiovasculares. Bajo este escenario de obesidad, dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión, aterogénesis e inflamación sistémica se establece el síndrome metabólico, que está asociado al riesgo y complicaciones de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2¹⁸.

En conjunto, estos factores crean un ambiente favorable para el desarrollo, crecimiento y supervivencia de células cancerígenas en personas con obesidad. Esta relación entre obesidad y cáncer destaca la importancia de la prevención de la obesidad y la promoción de estilos de vida saludables como herramientas esenciales para reducir el riesgo de cáncer y mejorar la eficacia de los tratamientos en pacientes con obesidad y cáncer, estas asociaciones se describen a continuación.

MICROAMBIENTE OBESOGÉNICO PROMOTOR DE CÁNCER

El desarrollo del cáncer implica la iniciación, promoción y progresión que se refiere a los mecanismos que generaron mutaciones en protooncogenes y supresores de tumores capaces de iniciar una célula cancerosa, seguido del establecimiento de un microambiente idóneo que permite la ganancia de nuevas mutaciones que promueven la expansión

clonal del tumor, por lo tanto su crecimiento depende del tipo de tumor y el sitio de inicio. Finalmente, en la progresión el tumor es muy heterogéneo y adquiere la capacidad de invasión en la que puede migrar a otros órganos (Fig. 1)¹⁹. Entre las características que se han descrito para las células cancerosas se encuentran: evasión de los supresores de tumores, resistencia a la muerte celular, proliferación sostenida, inmortalidad, inducción de angiogénesis, invasión y metástasis, desregulación del metabolismo energético, modulación del sistema inmunitario, inflamación sostenida e inestabilidad genómica^{20,21}.

La obesidad visceral se ha asociado con una desregulación metabólica e inflamatoria que crea un microambiente propicio para el desarrollo de cáncer, esto se debe a que el perfil de expresión del tejido adiposo marrón y blanco varía significativamente. Durante la expansión de los adipocitos, estos alteran su perfil de expresión génica hacia uno disfuncional, lo que induce cambios en las concentraciones séricas de glucosa, insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), lípidos, leptina, estrógenos, resistina y citocinas inflamatorias como las interleucinas (IL) 1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF). En consecuencia, la obesidad visceral, como componente del síndrome metabólico, se caracteriza por una inflamación tanto local como sistémica²².

Recientemente, ha surgido el término «metainflamación», que se refiere a un estado de inflamación crónica de bajo grado en condiciones de esterilidad, es decir, sin signos de infección, traumatismo, tumor o autoinmunidad. Durante este proceso de metainflamación, causado por la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, se incrementa la infiltración de monocitos y macrófagos, donde el interferón gamma y los lipopolisacáridos inducen la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M1, lo que lleva a la secreción de citocinas inflamatorias como IL-6, TNF e IL-1 β . En este microambiente inflamatorio se ha observado desregulación de la autofagia, hipoxia local y necrosis, así como la activación de inflamasomas y la modulación de diversas vías de señalización, tales como NLRP3/caspasa-1/IL-1 β , NF- κ B, p38 MAPK, IL-6/STAT3 y PI3K/AKT, que influyen en la regulación metabólica sistémica. Estas vías de señalización frecuentemente se encuentran alteradas en el cáncer, lo que subraya la relación entre la obesidad visceral y el riesgo oncogénico²³.

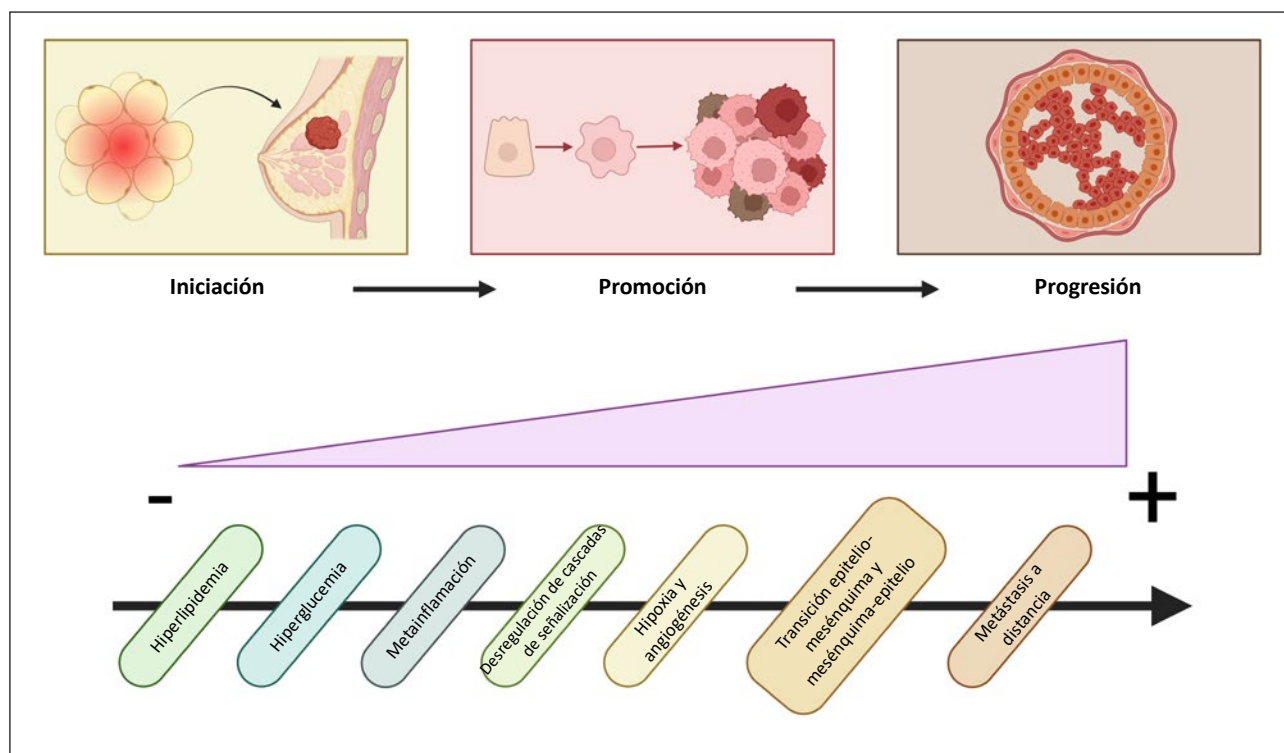


Figura 1. Microambiente obesogénico que promueve la iniciación, promoción y progresión carcinogénica. *Figura de elaboración propia.*

La hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia producen disfunción mitocondrial y un aumento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) capaces de dañar lípidos, proteínas y el ADN; además de generar estrés en el retículo endoplasmático y senescencia celular²⁴. Las evidencias indican que una dieta rica en grasas induce la metainflamación que afecta a diversos procesos celulares inducidos por las ERO, el estrés oxidante y la hipoxia, entre ellos la reprogramación metabólica de la mitocondria y la vía UPR (respuesta a proteínas mal plegadas) en el retículo endoplasmático, ambas condiciones modifican los procesos de autofagia, senescencia y apoptosis, que son de gran importancia en el desarrollo carcinogénico²⁵.

Los cambios asociados con la promoción y progresión del cáncer incluyen a las células circundantes al tumor, que también sufren reprogramación metabólica para respaldar la alta demanda de biogénesis de las células tumorales, su proliferación y además brindan soporte para sobrevivir en condiciones de tensión genética o ambiental. Es particularmente importante el ambiente hipóxico, en el que se activa

la señalización por el factor inducible por hipoxia 1α (HIF- 1α), este fenotipo metabólico sostiene la biosíntesis de macromoléculas que requiere el tumor para continuar su crecimiento y establecer la metástasis. Los metabolitos y la disponibilidad de oxígeno regulan diferentes pasos de la metástasis, cuando existe una concentración suficiente de metabolitos se favorece la proliferación de células cancerosas, mientras que la escasez induce la migración de células cancerosas a otros órganos con mayor disponibilidad de metabolitos y oxígeno²⁶. Por otro lado, el HIF- 1α es un factor de transcripción sensible a oxígeno que induce la expresión de muchos genes (factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], VEGF derivado de glándulas endocrinas, factor de crecimiento similar a la insulina-2 [IGF-2], proteínas P53 y P21, factor de crecimiento transformante β , transportador de glucosa 1,3, lactato deshidrogenasa A, metaloproteinasas de matriz y óxido nítrico sintetasa) que están relacionados con el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas como la angiogénesis, metástasis, reprogramación del metabolismo y el mantenimiento de las células madre²⁷.

La metástasis es la principal causa de mortalidad por cáncer, se caracteriza por un crecimiento celular sostenido y su invasión a órganos distantes. Para que ocurra la metástasis es necesario la transición epitelio-mesénquima (TEM) y la transición mesénquima-epitelio (TME), en este proceso se alteran proteínas de unión como la E-cadherina y ocurre una reorganización del citoesqueleto que culmina en la pérdida de la unión célula-célula y célula-matriz extracelular generando un cambio de morfología epitelial a morfología mesenquimatosa. El metabolismo y la disponibilidad de oxígeno asociado al tumor, como el microambiente obesogénico, son determinantes en la TEM y la TME, por lo que la heterogeneidad molecular en el microambiente del tumor ayuda a sostener el crecimiento de las células metastásicas durante su cambio de supervivencia de sitios metabólicos con poca disponibilidad a sitios ricos en metabolitos y oxígeno que refuerzan los eventos metastásicos^{28,29}.

CÁNCER DE MAMA Y OBESIDAD

En 2022 México reportó 23,790 nuevos casos de cáncer de mama en la población de 20 años o más. La incidencia nacional fue de 27.64 casos por cada 100,000 habitantes en este grupo de edad. El total de muertes por tumores malignos en el país ascendió a 87,880, de las cuales 7,888 (9%) fueron debido a cáncer de mama, con 7,838 casos en mujeres y 50 en hombres³⁰.

La glándula mamaria está compuesta por conductos y lóbulos formados por tejido epitelial fibroso y glandular, rodeados de tejido adiposo. Su función principal es la producción y secreción de leche, la cual contiene elementos transportados desde el plasma sanguíneo, como proteínas, grasas, carbohidratos, electrolitos, anticuerpos y agua. Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, entre ellos la edad, menarca y menopausia temprana, antecedentes familiares de cáncer, nuliparidad y la falta de lactancia. Sin embargo, en las últimas décadas se ha destacado el papel de la obesidad en el desarrollo de este tipo de cáncer (Fig. 2)³¹.

El tipo de cáncer de mama más común es el de origen epitelial, que afecta el tejido que rodea los conductos

y lóbulos de la glándula mamaria. Como se mencionó anteriormente, la disfunción del tejido adiposo, especialmente su transición de tejido marrón a blanco, genera inflamación que puede contribuir significativamente al desarrollo del cáncer de mama y facilitar la metástasis hacia tejidos adyacentes y órganos distantes³². El tejido adiposo desempeña un papel importante en la glándula mamaria femenina desde la pubertad, pasando por el embarazo y la lactancia, hasta la involución. Por lo tanto, existe una estrecha relación entre el desarrollo del cáncer de mama y la obesidad, este vínculo se debe al aumento de adipocinas, insulina, estrógenos, mediadores inflamatorios y ácidos grasos libres que reprograman el microambiente tumoral, favoreciendo la progresión del cáncer y su metástasis^{33,34}.

El cáncer de mama se clasifica en subtipos moleculares según la expresión de receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), HER2 y el marcador de proliferación Ki67. Estos subtipos incluyen: luminal A (RE+, RP+, HER2-, Ki67-), luminal B (RE+, RP+, HER2+/-, Ki67+), HER2 positivo (RE-, RP-, HER2+), tipo basal (RE-, RP-, HER2-, Ki67-) y tipo normal (RE+, RP+, HER2-, Ki67-), el cual es muy similar al luminal A, pero se distingue por diferencias en la expresión de ARN largos no codificantes. En cuanto al pronóstico, los subtipos normal y luminal A tienen un pronóstico más favorable en comparación con el tipo basal, que es triple negativo (TN) al no expresar los receptores ER, PR y HER2. La elección de terapia para el cáncer de mama se basa en las características morfológicas según el sistema TNM, que considera el tamaño del tumor (T), la afectación de los nódulos linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M), además toma en cuenta el tipo histológico (ductal o lobulillar) y el subtipo molecular.

Diversos estudios han reportado un mal pronóstico en mujeres con cáncer de mama y obesidad, ya que estas pacientes tienden a presentar tumores de mayor tamaño, mayor resistencia al tratamiento y recurrencia a corto plazo, lo que resulta en un rápido deterioro de su calidad de vida³⁵⁻³⁹. Es importante destacar que la obesidad es una condición patológica compleja que va más allá del IMC, y es necesario considerar las alteraciones metabólicas sistémicas presentes, ya que estas pueden contribuir a la progresión del cáncer^{40,41}.

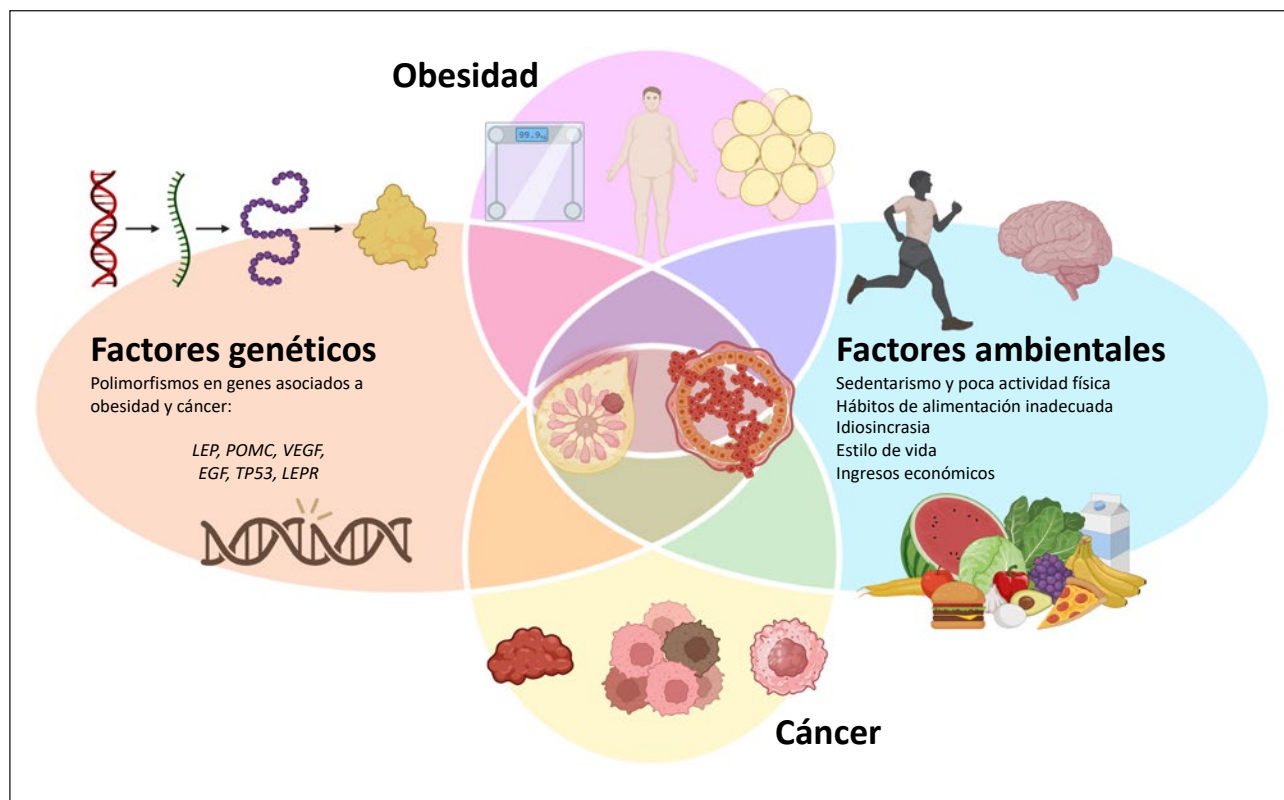


Figura 2. Factores de riesgo asociados con la obesidad y el cáncer de mama: a) los factores genéticos intrínsecos del individuo que no puede modificar, y b) los factores ambientales a los que se expone el individuo y que puede modificar por medio de un estilo de vida saludable. La interacción entre ambos tipos de factores determina un estado de obesidad y el desarrollo de enfermedades asociadas, como el cáncer de mama. *Figura de elaboración propia.*

Algunos esquemas de tratamiento sugieren que es fundamental otorgar igual importancia a la quimioterapia y a las alteraciones metabólicas e inflamatorias para ofrecer un abordaje más efectivo que limite el crecimiento tumoral. Comprender el papel del tejido adiposo mamario en el microambiente tumoral permitiría predecir la resistencia a la terapia tradicional, incorporar tratamientos complementarios para modificar dicho microambiente y/o identificar nuevos candidatos terapéuticos contra el cáncer de mama.

OBESIDAD Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Actualmente, existen varios tratamientos disponibles para pacientes con cáncer de mama, entre ellos la resección radical mediante cirugía, especialmente

en estadios tempranos; la terapia neoadyuvante, que se administra inicialmente para reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía; y la terapia adyuvante, que es un tratamiento complementario posterior a la cirugía para disminuir el riesgo de recidiva. En los esquemas neoadyuvante y adyuvante se puede incluir la quimioterapia combinada, que utiliza agentes alquilantes como la ciclofosfamida, el cisplatino y el carboplatino; antraciclinas como la doxorubicina, la epirubicina y la mitomicina C; taxanos como el paclitaxel y el docetaxel; antimetabolitos como el 5-fluorouracilo y el metotrexato; además de otros compuestos como los alcaloides derivados de la vinca y el etopósido. En la terapia hormonal se emplean comúnmente tamoxifeno, prednisona y fluoximesterona, así como anastrozol y letrozol en mujeres posmenopáusicas. La terapia dirigida incluye fármacos como abemaciclib, capivasertib, everolímús, voxalisib, bevacizumab y niraparib; mientras que en la inmunoterapia

se utilizan durvalumab, pembrolizumab, pertuzumab y trastuzumab. Dependiendo del diagnóstico de la paciente, también puede indicarse radioterapia⁴².

En mujeres con obesidad se ha observado que la quimioterapia sistémica es menos efectiva, y la terapia hormonal, que se enfoca en la inhibición de estrógenos, también muestra una eficacia reducida. Además, en estas pacientes existe un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas y efectos adversos de la radiación. Las evidencias indican que el microambiente generado por el tejido adiposo proporciona condiciones que favorecen la progresión tumoral y aumentan la resistencia al tratamiento, ya que contiene elementos que promueven el crecimiento del cáncer como altos niveles de glucosa, ácidos grasos y glutamina que obtienen de diferentes vías para aumentar su proliferación y sobrevivir a las condiciones de estrés que representan la metástasis, la radiación o la quimioterapia⁴³.

Debido a lo anterior algunos estudios han incorporado medicamentos para reducir y controlar la hiperglucemia, las dislipidemias y la respuesta inflamatoria con el fin de limitar los metabolitos en el microambiente que promueven la metástasis. La combinación de terapias contra el cáncer y el manejo de alteraciones metabólicas podría ser una opción efectiva para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con cáncer de mama.

MÉTODO

El presente artículo de revisión se ha elaborado de acuerdo con las guías de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). El objetivo principal fue investigar la literatura sobre la relación entre cáncer de mama y obesidad y su impacto en los esquemas terapéuticos. Para identificar literatura relevante, se realizaron búsquedas en bases de datos como PubMed y Google Scholar entre diciembre de 2023 y abril de 2024, limitando los resultados a artículos publicados en los últimos 10 años. Las palabras clave utilizadas fueron ("breast cancer" OR "breast neoplasm") AND "obesity" AND ("treatment" OR "chemotherapy") AND ("Mexico" OR "Mexican population").

Los criterios de inclusión fueron: publicaciones en inglés y español con texto completo disponible, estudios que incluyeran alteraciones metabólicas y obesidad, investigaciones que discutieran esquemas de tratamiento para cáncer de mama y/o sus respuestas en esquemas experimentales, y estudios sobre el tratamiento en mujeres mexicanas con cáncer de mama y obesidad. Los artículos con texto completo disponible se seleccionaron después de la identificación de los resultados de búsqueda. La estrategia de búsqueda de artículos se presenta en la figura 3, de acuerdo con la declaración PRISMA.

Una búsqueda preliminar mostró un gran número de artículos que detallan las características de la obesidad y otras patologías asociadas con el cáncer de mama, lo que hizo necesaria una investigación exhaustiva para identificar estudios que reportaran dificultades en los esquemas terapéuticos para pacientes con sobrepeso y/o obesidad y cáncer de mama. La información se seleccionó cuidadosamente con base en la calidad de las discusiones de los artículos, ya que, aunque se mencionaba en varias ocasiones la correlación entre un IMC alto o exceso de peso con un mal pronóstico en cáncer, en la mayoría de los casos no se discutía la asociación en profundidad. Cuando surgieron desacuerdos en la extracción y selección de los estudios, estos se resolvieron mediante discusiones entre los autores de esta revisión, finalmente todos los artículos incluidos fueron seleccionados en consenso por los autores.

DISCUSIÓN

La población mexicana presenta una alta prevalencia de obesidad y de comorbilidades asociadas, como síndrome metabólico, hipertensión y diabetes, las cuales aumentan considerablemente el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En México existen campañas de prevención del cáncer de mama enfocadas en la detección temprana, sin embargo el país enfrenta un entorno obesogénico muy agresivo que limita la adopción de un estilo de vida saludable. Esto ha llevado a una alta incidencia y prevalencia de complicaciones relacionadas con la obesidad, lo que representa elevados costos para el sistema de salud,

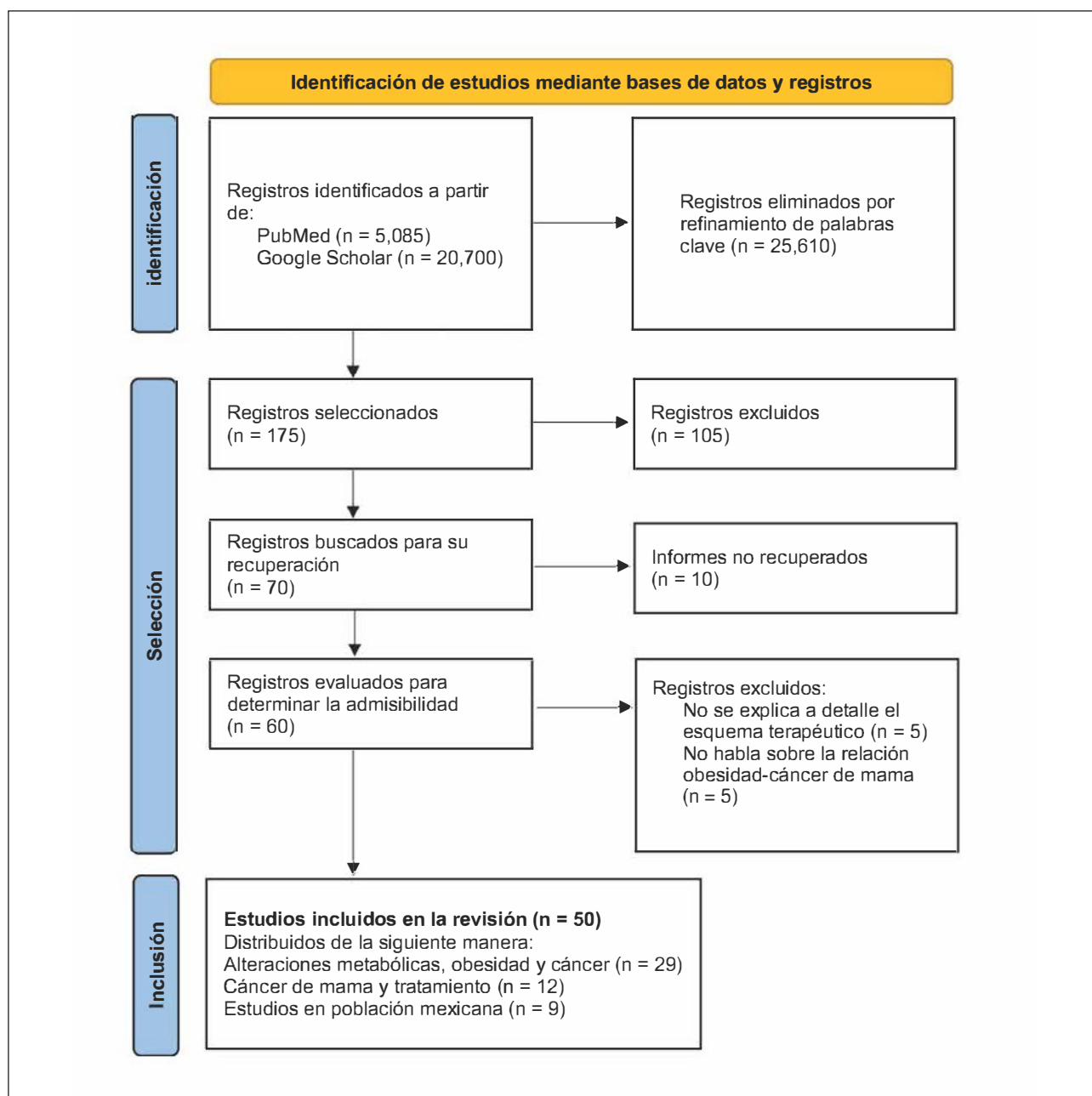


Figura 3. Estrategia de búsqueda basada en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

desde el diagnóstico hasta el tratamiento específico. En la tabla 1 se presentan estudios relacionados con la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres mexicanas⁴⁴⁻⁴⁷, mientras que en la tabla 2 se incluyen estudios sobre el tratamiento del cáncer de mama en mujeres con obesidad⁴⁸⁻⁵². Esta información destaca la importancia de la obesidad tanto en el riesgo de aparición como en la respuesta al tratamiento del cáncer de mama.

CONCLUSIONES

La población mexicana está constantemente expuesta a un entorno obesogénico que favorece alteraciones metabólicas, las cuales conducen a enfermedades asociadas con la obesidad y crean un microambiente propicio para el desarrollo de cáncer. Existe un vínculo significativo entre la obesidad,

Tabla 1. Obesidad y riesgo a cáncer de mama en población mexicana

Referencia	Descripción del estudio	Descripción de los resultados
Alarcón-Rojas et al., 2018 ⁴⁴	Estudio transversal que incluyó a 1,446 mujeres con cáncer de mama atendidas en el Centro Estatal de Cancerología de Veracruz. Las participantes fueron mujeres diagnosticadas con cáncer de mama e inscritas entre 2012 y 2016. El objetivo fue identificar la asociación entre los subtipos moleculares de cáncer de mama en una población de mujeres con sobrepeso, tanto premenopáusicas como posmenopáusicas	El 75% de la población presentó sobrepeso, obesidad u obesidad mórbida, mientras que el 58% se encontraba en un estadio avanzado de cáncer de mama. La relación entre las variables clínicas, histopatológicas y reproductivas con el IMC mostró una asociación positiva con la presencia de ganglios linfáticos metastásicos, obesidad (OR: 1.55; IC 95%: 1.14-2.10) y obesidad mórbida (OR: 1.51; IC 95%: 1.03-2.22). Entre las variables reproductivas analizadas, la nuliparidad se asoció tanto con obesidad (OR: 2.2; IC95%: 1.84-4.64) como con obesidad mórbida (OR: 2.69; IC 95%: 1.46-4.94)
Peña-Cano et al., 2019 ⁴⁵	Estudio retrospectivo de casos y controles, incluidos 50 pacientes con cáncer de mama y 50 sujetos sanos (Estado de México) Hospital Regional 251. Todos los participantes se encontraban en estado de posmenopausia. El objetivo fue determinar las expresiones de miR-17-5p, miR-195-5p y miR-221-3p en muestras séricas de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y evaluar su correlación con parámetros antropométricos, adipocinas, IGF y características tumorales mamarias	Las características principales de la población fueron edad ($p = 0.007$), masa muscular ($p = 0.036$), glucosa ($p = 0.017$) y adiponectina ($p = 0.002$), entre el grupo de cáncer de mama y el grupo control. La clasificación de grasa visceral se relacionó con el estadio tumoral al momento del diagnóstico ($p = 0.042$) y el estado del receptor hormonal ($p = 0.021$). Se encontraron niveles altos de miR-17-5p y miR-195-5p en el suero de las pacientes con cáncer de mama en comparación con los controles sin cáncer
Cárdenas et al., 2021 ⁴⁶	Estudio retrospectivo, incluidas 154 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama operable (Ciudad de México) Instituto de Enfermedades de la Mama. Todas las pacientes eran nacidas en México con ancestros mexicanos y originarias del centro del país. El objetivo fue investigar la expresión de <i>LEP</i> y <i>LEPR</i> en mujeres mexicanas posmenopáusicas con cáncer de mama y diferente IMC	La expresión proteica de leptina fue significativamente mayor en mujeres con sobrepeso u obesidad, en comparación con mujeres con IMC normal ($p = 0.032$ y $p = 0.013$, respectivamente). Se observó una expresión mayor de <i>LEPR</i> en las células tumorales de las mujeres con obesidad (58.8%), en comparación con las mujeres con IMC normal (32.7%) ($p = 0.007$). La tasa de supervivencia a cinco años, con respecto a la expresión de <i>LEPR</i> , fue del 82.4% cuando fue positiva y del 94% cuando fue negativa ($p = 0.024$). La expresión de <i>LEPR</i> representó un factor de riesgo de recidiva de la enfermedad después del ajuste por factores de confusión (HR: 4.67; IC95%: 1.13-19.31; $p = 0.033$)
González-Zamora et al., 2024 ⁴⁷	Estudio transversal de casos y controles, las pacientes fueron diagnosticadas en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Atención Ambulatoria N.º 53, Gómez Palacio, Durango. Se analizaron medidas antropométricas, parámetros bioquímicos, niveles de leptina, IGF-1 y VEGFA, además de los polimorfismos genéticos <i>LEP</i> rs7799039, <i>LEPR</i> rs1137101 y <i>VEGF</i> rs699947	La edad promedio de las mujeres fue de 54.7 y 50.3 años en los casos y controles. Se asoció la obesidad y diabetes con el riesgo de padecer cáncer de mama: obesidad (OR: 1.71; $p = 0.015$), obesidad abdominal (OR: 2.62; $p = 0.001$) y diabetes (OR: 2.63; $p = 0.0001$). Se encontraron altos niveles séricos de glucosa ($p = 0.0001$), IGF-1 ($p = 0.02$) y VEGFA ($p = 0.013$) en las mujeres con cáncer de mama. Se realizó un análisis discriminante con variables metabólicas y el modelo indicó que el 28% de los controles y el 46% de los casos deberían recibir un seguimiento más detallado en el riesgo de desarrollar cáncer y el tratamiento terapéutico

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; VEGFA: factor de crecimiento endotelial vascular A.

Tabla 2. Tratamiento contra el cáncer de mama en población mexicana

Referencia	Descripción del estudio	Descripción de los resultados
Arce-Salinas et al., 2014 ⁴⁸	Estudio de casos: mujeres con cáncer de mama localmente avanzado, con sobrepeso y obesidad que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 819 pacientes diagnosticadas entre enero de 2004 y diciembre de 2008, en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México. La quimioterapia neoadyuvante estuvo basada en antraciclinas, taxanos o ambos, seguida de cirugía. Para la comparación, las pacientes se dividieron en el grupo de peso normal y el grupo de sobrepeso/obesidad	La prevalencia de sobrepeso/obesidad fue del 74%. La edad, tamaño del tumor, estadio clínico, grado nuclear, receptores hormonales y expresión de <i>HER2</i> fueron similares entre ambos grupos. Se realizó seguimiento durante 28 meses y se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos de peso normal y sobrepeso/obesidad. El análisis multivariante de Cox demostró que la obesidad fue un factor independiente de mal pronóstico, con OR: 1.79 (IC95%: 1.09-2.96; $p = 0.022$).
Ramírez-Torres et al., 2015 ⁴⁹	Estudio retrospectivo. Se incluyeron 126 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (Ciudad de México) del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS. Se incluyeron mujeres menores de 75 años con diagnóstico clínico de cáncer de mama en estadio IIIa, IIIb y IIIc sin metástasis a distancia. El objetivo fue evaluar la efectividad y tolerabilidad de docetaxel secuencial a epirubicina como tratamiento sistémico neoadyuvante en mujeres de mama con cáncer de mama localmente avanzado	Las pacientes recibieron 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de docetaxel. El análisis de dicho esquema por grupos mostró un significativo incremento de respuestas clínicas completas ($p = 0.019$). Se obtuvo una tasa de respuesta patológica completa del 30.2% (IC95%: 22.2-38.2). En el grupo con respuesta patológica completa, los tumores con etapa IIIa, menor grado nuclear y RE-positivos exhibieron mayores respuestas al tratamiento sistémico neoadyuvante (71.1, 84.2 y 61.7%, respectivamente). La proporción de pacientes con ganglios negativos fue del 51.6% (IC95%: 42.9-60.3). Los autores concluyen que el esquema quimioterapéutico es exitoso en todas las pacientes, incluyendo el valor de IMC y el estado menopáusico
Méndez-Hernández et al., 2017 ⁵⁰	Estudios de casos y respuesta al tratamiento terapéutico. Pacientes atendidas en el IMSS Guadalajara, Jalisco, México. Se incluyeron 177 pacientes con cáncer de mama primario (estadio I-III) que recibieron terapia neoadyuvante. Se analizaron los polimorfismos de <i>LEP</i> rs7799039 y <i>LEPR</i> rs1137101, se cuantificaron las concentraciones séricas de leptina	La mediana de edad de las pacientes fue de 53.1 años, la frecuencia de sobrepeso y obesidad fue de 57 y 84 pacientes, respectivamente, 117 eran posmenopáusicas y 64 de las pacientes no respondieron a la quimioterapia. Se encontró una asociación de los polimorfismos <i>LEP</i> rs7799039, <i>LEPR</i> rs1137101 y <i>ADIPOQ</i> rs1501299 con sobrepeso/obesidad. Las pacientes que no respondieron al tratamiento fueron con mayor frecuencia obesas, en estadio clínico III, con metástasis y con niveles elevados de glucosa. Los autores encontraron una asociación directa entre los polimorfismos en <i>LEP</i> rs7799039 y <i>ADIPOQ</i> rs1501299 con el sobrepeso/obesidad, y estos genotipos afectaron la respuesta al tratamiento quimioterapéutico, lo que sugiere que un microambiente obesogénico es más favorable para la progresión tumoral.

(Continúa)

Tabla 2. Tratamiento contra el cáncer de mama en población mexicana (continuación)

Referencia	Descripción del estudio	Descripción de los resultados
Santuario-Facio et al., 2017 ⁵¹	Estudios de solo casos de CMTN y nCMTN. Se analizó el perfil de expresión de 25 tumores CMTN vs. 25 nCMTN en una población homogénea del noreste de México (Nuevo León), nueva firma genética para CMTN. Hasta donde sabemos, esta es la primera firma de CMTN que describe genes involucrados en el metabolismo general. Los hallazgos pueden ser pertinentes para pacientes mexicanos y requieren ser evaluados en otros grupos étnicos y poblaciones	Los parámetros edad, niveles de glucosa e IMC fueron similares en ambos grupos. En el análisis de expresión 40 genes mostraron un patrón de expresión diferencial en tumores CMTN, de los cuales 9 fueron sobreexpresados (<i>PRKX/PRKY</i> , <i>UGT8</i> , <i>HMGA1</i> , <i>LPIN1</i> , <i>HAPLN3</i> y <i>ANKRD11</i>) y un gen subexpresado (<i>ANX9</i>). Los genes expresados diferencialmente están involucrados en el metabolismo celular, mientras que <i>BCL11A</i> y <i>FOXC1</i> están involucrados en el crecimiento tumoral y la metástasis, respectivamente. Estos hallazgos resaltan la importancia del microambiente tumoral en la agresividad del tumor
Cejudo-Arteaga et al., 2022 ⁵²	Estudio retrospectivo de 653 pacientes con cáncer de mama atendidas en un hospital de tercer nivel (Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío). Se analizó histopatología, receptores hormonales, grado, estadio clínico, análisis de biometría clínica, antígenos CEA y CA 15.3. Los análisis se realizaron al diagnóstico y al final de los tratamientos oncológicos	El IMC de las pacientes fue de 29 desde el diagnóstico y al final de sus tratamientos oncológicos. La edad promedio fue de 52 ± 12 años. La recurrencia del cáncer se presentó en cualquier tipo molecular; sin embargo, el factor común fue el sobrepeso y la obesidad con 73 vs. 21% en pacientes con peso normal. El tejido tumoral más frecuente en la población fueron receptores hormonales positivos de tipo luminal (65%), HER2 (15%) y TN (15%). Los análisis de macrófagos/linfocitos (M/L), antígenos CEA y CA 15.3 se encontraron elevados al final de los tratamientos oncológicos. Los autores sugieren una relación entre obesidad y recurrencia del cáncer con baja respuesta al tratamiento por elevación de antígenos CEA y CA 15.3. La relación L/M podría ser un indicador de inflamación relacionada con tejido adiposo desde el diagnóstico

CA 15.3: antígeno carbohidratado 15.3; CEA: antígeno carcinoembrionario; CMTN: cáncer de mama con tipo triple negativo; nCMTN: cáncer de mama no triple negativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; OR: odds ratio.

la disfunción del tejido adiposo, el desarrollo de cáncer de mama y su respuesta al tratamiento. Por ello es crucial comprender los mecanismos moleculares involucrados, desde la transición del tejido adiposo hasta su disfunción, que facilita la creación de un microambiente capaz de sostener el crecimiento tumoral, incluso en condiciones de bajos nutrientes y oxígeno, contribuyendo al pronóstico desfavorable observado en estas pacientes. Abordar las causas y complicaciones de la obesidad mejora la calidad de vida de la población al reducir las comorbilidades. En pacientes con cáncer de mama

también puede mejorar su pronóstico y calidad de vida, aumentando la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Wójcik M, Alvarez-Pitti J, Koziol-Kozakowska A, Brzeziński M, Gabbiane-Illi R, Herceg-Cavrak V, et al. Psychosocial and environmental risk factors of obesity and hypertension in children and adolescents - a literature overview. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1268364.
- Zhang L, Wang P, Huang J, Xing Y, Wong S, Suo J, et al. Gut microbiota and therapy for obesity and type 2 diabetes. *Front Endocrinol*. 2024;15:1333778.
- Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solis C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publ Mex*. 2023;65(1):238-47.
- Shamah-Levy T, Vielmá-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu J, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020.
- Santiago García M, Santiago LE. Análisis espacial del ambiente alimentario no-saludable en municipios con alta prevalencia de obesidad en México. *Economía Sociedad Territorio*. 2023;23(73):723-51.
- Martínez Espinosa A. La consolidación del ambiente obesogénico en México. *Rev Estud Soc*. 2017;27(50).
- Castro-Sifuentes D, Cárdenas-Villareal V, Zepeda-Ríos P, Rueda-Sánchez C, Hernández-Martínez N, Guevara-Valtier M. Ecological determinants of obesity risk in Mexican infants: a scoping review. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2023;80(4):223-34.
- Aceves-Martins M, López-Cruz L, García-Botello M, Gutiérrez-Gómez Y, Moreno-García C. Interventions to prevent obesity in Mexican children and adolescents: systematic review. *Prev Sci*. 2021;23(2022):563-86.
- Jiménez Franco L, Gutiérrez Pérez D, León Regal M, González Martínez C, Leyva L, Olivero A. Mecanismos fisiopatológicos de asociación entre síndrome metabólico e hipertensión arterial: una actualización. *Rev Finlay*. 2023;13(1):95-103.
- Pan R, Chen Y. Latest advancements on combating obesity by targeting human brown/beige adipose tissue. *Front Endocrinol*. 2022;13:884944.
- Reyes-Farías M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*. 2021;192:114723.
- Habanjar O, Diad-Assaf M, Caldefie-Chez F, Delort L. The impact of obesity, adipose tissue, and tumor microenvironment on macrophage polarization and metastasis. *Biology*. 2022;11(2):339.
- Liao X, Zeng, Q, Xie L, Zhang H, Hu W, Xiao L, et al. Adipose stem cells control obesity-induced T cell infiltration into adipose tissue. *Cell Rep*. 2024;43:113963.
- Marcelin G, Gautier E, Clément K. Adipose tissue fibrosis in obesity: etiology and challenges. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:135-55.
- Liu X, Pedersen L, Halberg N. Cellular mechanisms linking cancers to obesity. *Cell Stress*. 2021;5(5):55-72.
- Kojta I, Chacinska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305.
- Blagov A, Rufanov K, Irina K, Sukhorukov V, Goncharov A, Pleshko E, et al. The significance of lipoproteins in the development of obesity. *Front Biosci*. 2024;16(1):8.
- Li H, Meng Y, He S, Tan X, Zhang Y, Zhang X, et al. Macrophages, chronic inflammation, and insulin resistance. *Cells*. 2022;11(19):3001.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Xiong P, Zhang F, Liu F, Zhao J, Huang X, Luo D, et al. Metainflammation in glucolipid metabolic disorders: Pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114545.
- Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
- Kawai T, Autieri M, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-C391.
- Lega I, Lipscombe L. Review: Diabetes, obesity, and cancer - pathophysiology and clinical implications. *Endocr Rev*. 2020;41 1):33-52.
- Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(6):2403-24.
- Perry R, Shulman G. Mechanistic links between obesity, insulin and cancer. *Trends Cancer*. 2020;6(2):75-8.
- Bisht V, Giri K, Kumar D, Ambatipudi K. Oxygen and metabolic reprogramming in the tumor microenvironment influences metastasis homing. *Cancer Biol Ther*. 2021;22(10-12):493-512.
- Rashid M., Zadeh L, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, et al. Up-down regulation of HIF-1α in cancer progression. *Gene*. 2021;798:145796.
- Lin Y, Wu K. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF-β signaling. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):39.
- Bouche C, Quail D. Fueling the tumor microenvironment with cancer-associated adipocytes. *Cancer Res*. 2023;83(8):1170-2.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas a propósito del Día internacional de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Ciudad de México: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática; 2023.
- Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351:987-97.
- Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright C, Mortimer J. The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(5):41.
- Devericks E, Carson M, McCullough L, Coleman M, Hursting S. The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer Metastasis Rev*. 2022;41:607-25.
- Quail D, Dannenberg A. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;15(2019):139-54.
- Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and endothelial function. *Biomedicines*. 2022;10(7):1745.
- Kim DS, Scherer P. Obesity, diabetes, and increased cancer progression. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):799-812.
- Brown K. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(6):350-63.
- Hillers-Ziemer L, Kuziel G, Williams A, Moore B, Arendt L. Breast cancer microenvironment and obesity: challenges for therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2022;41:627-47.
- Mubtaism N, Moustaid-Moussa N, Gollahon L. The complex biology of the obesity-induced, metastasis-promoting tumor microenvironment in breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2480.
- Micaily I, Hackbart H, Butryn M, Abu-Khalaf M. Obesity in early onset breast cancer in African American patients. *J Breast Cancer*. 2021;27(7):603-7.
- Naaman S, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar N. Obesity and breast cancer risk: the oncogenic implications of metabolic dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):2154-66.

42. Wang Y, Minden A. Current molecular combination therapies used for the treatment of breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11046.
43. Zhao H, Li Y. Cancer metabolism and intervention therapy. *Mol Biol.* 2021;2(1):5.
44. Alarcón Rojas CA, Alvarez-Bañuelos MT, Morales-Romero J, Suárez-Díaz H, Hernández-Fonseca JC, Contreras-Alarcón G. Breast cancer: metastasis, molecular subtypes, overweight and obesity in Veracruz, Mexico. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(1):e166-e171.
45. Peña-Cano MI, Saucedo R, Morales-Avila E, Valencia J, Zavala-Moha JA, López A. et al. Deregulated microRNAs and adiponectin in postmenopausal women with breast cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(4): 369-77.
46. Cárdenas E, Tenorio-Torres A, Méndez JP, Orozco-Arguëlles L, Leal-García M, Coral-Vázquez RM, et al. Leptin and its receptor are overexpressed in breast cancer tissue of postmenopausal Mexican-Mestizo women with obesity. *Ann Diagn Pathol.* 2021;60:151705.
47. González-Zamora A, Astorga AM, González-Delgado MF, Pérez-Morales R. Obesity biomarkers and leptin, IGF-1, VEGFA levels are associated with breast cancer risk in Mexican women. *J Dis Markers.* 2024;9(1):1059.
48. Arce-Salinas C, Aguilar-Ponce JL, Villarreal-Garza C, Lara-Medina FU, Olvera-Caraza D, Alvarado Miranda A, et al. Overweight and obesity as poor prognostic factors in locally advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(1):183-8.
49. Ramírez-Torres N, Moctezuma-Meza C, Asbun-Bojalil J, Valenzuela-Martínez L, Victoria-Ayala R, Ortiz-Rodríguez K, et al. Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante al añadir docetaxel secuencial a fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado; resultados preliminares de respuesta tumoral. *Gac Mex Oncol.* 2015;14(1):3-12.
50. Méndez-Hernández A, Gallegos-Arreola MP, Moreno-Macías H, Espinosa Fematt J, Pérez-Morales R. LEP rs7799039, LEPR rs1137101, and ADIPOQ rs2241766 and 1501299 polymorphisms are associated with obesity and chemotherapy response in Mexican women with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(6):453-62.
51. Santuario-Facio SK, Cardona-Huerta S, Pérez-Paramo YX, Trevino V, Hernández-Cabrera F, Rojas-Martínez A, et al. A new gene expression signature for triple negative breast cancer using frozen fresh tissue before neoadjuvant chemotherapy. *Mol Med.* 2017;23:101-11.
52. Cejudo-Arteaga S, Guerrero-Ramos M, Kuri-Exome R, Martínez-Cordero E, Farias-Serratos F, Maldonado-Vega M. et al. Epidemiology of breast cancer in Mexican women with obesity as a risk factor. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10742.