

Capítulo X

IMC, niveles de adiponectina e IL-6 como factores interrelacionados en la carcinogénesis mamaria, implicación de la vía de señalización de leptina y adiponectina en la respuesta al tratamiento*

Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez^{1*}

Juan Juventino Torres Juárez²

Hugo Mendieta Zerón^{1,2}

Leobardo Manuel Gómez Oliván¹

1. Introducción

1.1. Cáncer mamario

La mama es una glándula que reposa sobre el músculo pectoral en la pared torácica superior y está formada por epitelio especializado y estroma que da lugar a lesiones benignas y malignas específicas de este órgano. Del pezón se originan de seis a diez sistemas principales de conductos, las ramificaciones sucesivas de los conductos principales finalmente dan lugar a la unidad ductal terminal (Kumar *et al.*, 2010).

La neoplasia maligna no cutánea es más común de glándula mamaria en mujeres. Se dice que conforme envejece el aumento del *baby boom*, se espera que la cifra absoluta de mujeres con cáncer aumente aproximadamente un tercio en los próximos 20 años por efecto de del envejecimiento de la población.

1.2. Carcinogénesis

Un modelo general de carcinogénesis postula que una célula normal debe alcanzar siete nuevas funciones como la inestabilidad genética, pérdida de apoptosis, crecimiento autosuficiente, pérdida de inhibición del crecimiento, replicación ilimitada, angiogénesis e invasión tisular para ser maligna.

En el carcinoma hereditario una o más de estas alteraciones se ven facilitadas por la herencia de mutaciones de línea germinal. Cada una de las nuevas funciones puede alcanzarse por el cambio de uno o muchos genes, por ejemplo, los cambios en Receptor de estrógenos (RE), receptor de factor de crecimiento epidérmico, RAS o HER2/neu pueden producir una autosuficiencia en las señales de crecimiento y la otra línea que se muestra en esta investigación es la de la Leptina. Por otro lado, una alteración celular (p.ej., un cambio en un gen como el p53 con un papel central en el control del ciclo celular, la reparación de DNA y la apoptosis) puede afectar a más de una de estas aptitudes.

Las alteraciones morfológicas de la mama asociadas al aumento de riesgo menor de cáncer son lesiones con un mayor número de células epiteliales (alteraciones proliferativas). Estas alteraciones precoces se relacionan con la evasión de señales inhibitoras del crecimiento, la evasión de la apoptosis y la autosuficiencia de las señales de crecimiento. Existen datos de que incluso en esta fase precoz hay una expresión anormal de receptores hormonales y una regulación anormal de la proliferación asociada a la positividad para los receptores hormonales (Kumar *et al.*, 2010).

1.3. Obesidad y cáncer de mama

El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por la acumulación anormal y excesiva de grasa corporal. Ambas se acompañan de alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo para desarrollar comorbilidades tales como: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, así como algunas neoplasias en mama, endometrio, colon y próstata, entre otras (NOM-008-SSA3-2010).

El Índice de masa corporal es el criterio diagnóstico que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos, entre la talla en metros elevada al cuadrado (IMC) (NOM-008-SSA3-2010). La obesidad es la enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo, la cual se determina cuando en las personas adultas existe un IMC igual o mayor a 30 kg/m² y las personas adultas de estatura baja igual o mayor a 25 kg/m². Asimismo el sobrepeso, ha caracterizado al estado por la existencia de un IMC igual o mayor a 25 kg/m² y menor a 29.9 kg/m² y en las personas adultas de estatura baja, igual o mayor a 23 kg/m² y menor a 25 kg/m² (NOM-008-SSA3-2010).

La obesidad es un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama y los pacientes obesos con esta neoplasia presentan un riesgo mayor de tumores más grandes y de la presencia de metástasis. Además la obesidad, asociada con el síndrome metabólico, se traduce en un aumento del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF), que actúa como mitógeno. Se ha documentado ampliamente que los niveles de leptina están incrementados en caso de obesidad pero el conocimiento del mecanismo por el cual se asociaría a cáncer aún no está esclarecido del todo.

La obesidad es un factor para el desarrollo de cáncer de mama, recientes hipótesis sugieren que las adipocinas adiponectina y leptina están involucradas. Con estos hallazgos investigamos el papel de estas moléculas en pacientes con cáncer de mama (Jardé *et al.*, 2009).

1.4. Adiponectina y Cáncer de mama

También referida como *gelatin-binding protein-28*, adipoQ o proteína complementaria, relacionada con el adipocito de 30 kDa (Maeda *et al.*, 1996). Es una proteína de 244 aminoácidos, producto del gen apM1 el cual es específica y altamente expresada en células adiposas humanas (1996). Tiene homología estructural con el colágeno VIII y X y el factor de complemento C1q (Kishore *et al.*, 2000; Maeda *et al.*, 1996; Takahashi *et al.*, 2000). Se le atribuyen propiedades anti-aterogénicas y anti-inflamatorias (Yokota *et al.*, 2000).

En humanos, la adiponectina actúa a través de dos receptores: AdipoR1 y AdipoR2, que comparten 67% de identidad con el gen de ratón (Yamauchi *et al.*, 2002). AdipoR1 está expresado ampliamente en diversos tejidos, incluyendo músculo, hígado y páncreas y une la forma globular de la adiponectina con gran afinidad (Wu *et al.*, 2003). AdipoR2 se encuentra más abundantemente en hígado (Yamauchi *et al.*, 2003) y une principalmente la forma *full-length*. Recientemente, ambos, AdipoR1 y AdipoR2 se encontraron expresados abundantemente en las células beta pancreáticas de humanos y rata (Karroubi *et al.*, 2003). Por estudios de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) se ha sugerido que mutaciones de AdipoR1 pudieran estar implicadas en el síndrome metabólico al disminuir la sensibilidad a insulina. Las concentraciones de adiponectina correlacionan negativamente con la glucosa plasmática, insulina, triglicéridos, índice de masa corporal (IMC) y positivamente con HDL (Hotta *et al.*, 2000). Se ha reforzado la evidencia de la relación entre hipoadipo-

nectinemia y síndrome metabólico (Matsuzawa *et al.*, 1999). También hay evidencia de que la pérdida de peso induce un incremento en los niveles de adiponectina. Arita *et al.* (1999) demostraron que los niveles promedio de adiponectina plasmática son de 3.7 mg/mL en pacientes obesos, mientras que en no obesos fueron de 8.9 mg/mL.

La adiponectina tiene una respuesta antiproliferativa al unirse a genes involucrados en la regulación del ciclo celular MAPK3 y ATM, mientras que la leptina induce expresión de mRNA del receptor de progesterona.

Los péptidos de leptina derivados de adipocitos actúan a través de uniones específicas a receptores de membrana, de los cuales han sido identificadas 6 isoformas (obRa-obRf) el dominio extracelular de cinco formas es idéntico; hasta ahora se cree que las formas cortas no tienen la capacidad completa de receptor las cuales incluye a obRa, obRc, obRd, obRf. Sólo la isoforma obRb tiene el potencial de señalización completo (Cirillo, *et al.*, 2008).

La expresión de leptina y sus receptores se presenta en líneas celulares de cáncer de mama y en carcinoma de mama humano primario. La leptina es capaz de inducir el crecimiento de las células de cáncer de mama a través de la activación de las vías Jak2/STAT3, ERK1/2 y PI3K, pudiendo mediar la angiogénesis por inducción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La leptina puede afectar también el crecimiento del receptor de estrógenos (ER)-positivo, de las células de cáncer de mama, por estimulación de la expresión de aromatasa, incrementando los niveles de estrógenos a través de la aromatización de andrógenos y por inducción de la activación de MAPK-(ER) dependiente (Oh *et al.*, 2011).

Existe una interacción entre las vías de señalización de leptina y de adiponectina en la línea celular de cáncer de mama MCF-7, en la que se observa que la estimulación de leptina es suprimida por adiponectina (Jardé *et al.*, 2009).

1.4. Interleucina 6 y cáncer mamario

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales involucradas en la activación de linfocitos T, B y células Natural Killer dirigidas a fagocitar células patógenas, además de que la IL-6 produce efectos multifuncionales y pleiotrópicos (Lukaszewicz *et al.*, 2007). Está involucrada en la respues-

ta inmune, estado inflamatorio y de hematopoyesis. La producción de esta interleucina es estimulada por interleucina 1 (IL-1), interferon (INF), Factor de necrosis, lipopolisacárido, virus de ADN y ARN. El papel de esta citocina proinflamatoria en la activación y diferenciación de linfocitos T citotóxicos y NK es bien conocido, la vía de efectos anticancerígenos de IL-6 fue usado en terapia contra cáncer. Algunos investigadores han reportado que esta citocina se sobre expresa e incrementa al antígeno carcinoembrionario y antígenos HLA tipo I en la superficie de células de cáncer colorectal. Esto condujo al uso de IL-6 para inhibición directa de proliferación celular de cáncer. Desafortunadamente, en algunos tumores sólidos, IL-6 puede crecer estimulada vía autocrina y paracrina como por ejemplo en carcinoma mamario.

2. Metodología

2.1. Diseño de estudio

Se planteó un estudio observacional, prospectivo y transversal en el que se seleccionaron por criterios de inclusión, pacientes con mastografía previa, las cuales fueron candidatas a biopsia, previo a la toma de sangre, firmaron consentimiento informado. De la muestra de biopsia se obtuvo reporte histopatológico por tinción de hematoxilina y Eosina, con el cual las pacientes se clasificaron en pacientes con cáncer y sin cáncer. El tamaño de muestra fue por conveniencia, mínimo 30 incluyendo los dos grupos en un período de 6 meses (Diciembre 2010 - Junio 2011). En total fueron 37 pacientes. Como criterios de exclusión fueron pacientes con tratamiento antineoplásico u hormonal y pacientes embarazadas, así como de eliminación: pacientes cuyo seguimiento se pierda. El diseño de estudio fue aprobado por comité de Ética del Hospital y del Centro de Investigación en Ciencias Médicas, sitio donde se realizó el análisis de muestras sanguíneas.

2.2. Determinación de medidas antropométricas IMC y evaluación bioquímica

Evaluación antropométrica: La circunferencia de la cintura se midió con una medición de cero de la cinta en el punto más alto de la cresta ilíaca al final de la expiración normal, a el más cercano 0,1 cm. El peso de los participantes se evaluó sobre un mínimo de ropa con una escala TANI-

TA electrónica previamente calibrada. La estatura se midió con un estadiómetro convencional. El IMC fue calculado como el peso (Kg) dividido por la estatura en metros al cuadrado (m^2). La Evaluación bioquímica se obtuvo mediante concentración de algunos marcadores bioquímicos, se obtuvieron niveles de colesterol, triglicéridos, hemoglobina, glucosa basal, así como de adiponectina.

La química sanguínea y biometría hemática se procesarán de manera automatizada en aparatos Becton **Dickinson**. Los niveles glucosa serán determinados con el método de glucosa oxidasa, mientras que los triglicéridos serán determinados con un método colorimétrico después de la hidrólisis enzimática con una técnica de lipasas y el colesterol HDL por la eliminación de posterior de quilomicrones y catalasa.

2.3. Determinación de Adiponectina

La asociación entre adiponectina y cáncer mamario en este estudio, se midieron en suero de las pacientes por la técnica de inmunoensayo, ELISA la concentración de este biomarcador, en el cual no se aprecia significancia en ambos grupos en la cual se espera un valor normal o menor de la concentración de adiponectina. En este caso se propone medir también la leptina a fin de encontrar la asociación de estos factores en la carcinogénesis mamaria (Ver figura 2).

2.4. Determinación de interleucina 6

Se empleó el equipo Modular Roche, por técnica de electroquimioluminiscencia para la determinación de interleucina 6.

2.5. Análisis estadístico

Para evaluar la interrelación entre los grupos se utilizará la prueba de U de Mann Whitney para pruebas no paramétricas, una vez analizadas por el método kolmogorov-Smirnov, se determinó media, desviación estándar y error. Se obtuvieron Intervalos de Confianza al 95% (I.C. al 95%). Se consideraron como significativos los valores de $p < 0.05$. Todos los análisis serán realizados usando el software SPSS versión 19. Se obtuvieron gráficas tipo bigote para la comparación entre los dos grupos.

3. Resultados y discusión

3.1. Resultados de evaluación antropométrica IMC y bioquímica

La interrelación existente entre varios parámetros antropométricos se ha reportado en distintos estudios, en el presente se encontró que el IMC entre los grupos hay significancia debido al aumento de peso y talla disminuida en las pacientes, a mayor masa corporal aumenta la concentración de adipocitos o el tamaño de éstos, lo cual sugiere el aumento de la leptina y la disminución de la adiponectina; esta última confiere un factor protector. En este grupo de pacientes también se aprecia significancia en los niveles de ácido úrico, lo cual sugiere intervención de algunas otras vías de señalización como de proteínas (ver tabla 1), estos datos muestran la asociación de sobrepeso y obesidad en pacientes con cáncer mamario como se observa en la figura 1.

En este estudio se puede observar que con el análisis estadístico empleado no se observa significancia entre interleucina 6 y adiponectina, por lo que se observó que el valor de p en pacientes sin cáncer es de 0.07 y 0.095 respectivamente. Sin embargo, se sugiere que al aumentar el número de pacientes en estudios posteriores o en un estudio de meta-análisis se podría comprobar que efectivamente existe una interrelación ya que en las gráficas de bigote si se alcanza a observar mínima asociación.

Tabla 1. Descripción de los factores en pacientes con y sin cáncer de mama

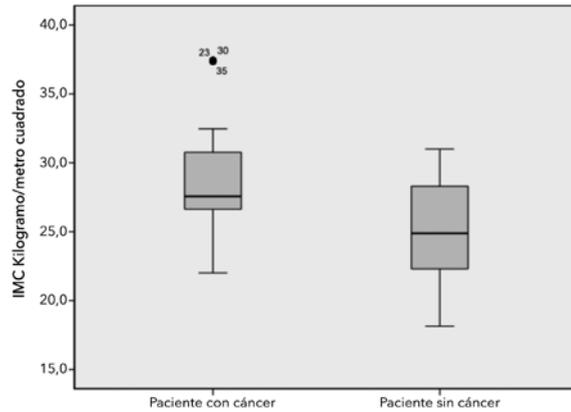
Factor	Diagnóstico	N	Media	Desviación Std.	Media error Std.	P	IC 95%	
IMC (Kg/m ²)	Con cáncer	29	28,70	4,00	0,74	0,010	0,9323	6,3933
	Sin cáncer	13	25,04	4,17	1,16	0,014		
Cintura (cm)	Con cáncer	25	93,98	11,03	2,21	0,021	1,367	15,978
	Sin cáncer	13	85,31	9,46	2,62	0,017		
Glucosa (mg/dL)	Con cáncer	27	93,81	26,23	5,05	0,289	-7,8982	25,8355
	Sin cáncer	13	84,85	20,94	5,81	0,253		
Colesterol (mg/dL)	Con cáncer	28	201,24	37,66	7,12	0,146	-7,4726	48,4199
	Sin cáncer	13	180,77	48,13	13,35	0,192		
Triglicéridos (mg/dL)	Con cáncer	28	164,65	78,22	14,78	0,705	-105,4761	72,0140
	Sin cáncer	13	181,38	204,39	56,69	0,779		

Continúa...

Factor	Diagnóstico	N	Media	Des- viación Std.	Media error Std.	P	IC 95%	
HDLc (mg/dL)	Con cáncer	27	45,76	10,30	1,98	0,940	-7,0377	6,5328
	Sin cáncer	13	46,02	9,08	2,52	0,938		
LDLc (mg/dL)	Con cáncer	27	125,16	26,79	5,15	0,058	-,6506	37,8848
	Sin cáncer	13	106,54	31,03	8,61	0,078		
IL-6 (pg/mL)	Con cáncer	19	4,58	3,59	0,82	0,139	-,5934	4,0250
	Sin cáncer	11	2,86	1,27	0,38	0,071		
Adiponectina (mg/mL)	Con cáncer	20	21,96	11,46	2,56	0,151	-2,2704	13,9734
	Sin cáncer	10	16,11	6,99	2,21	0,095		
Acido úrico (mg/dL)	Con cáncer	27	4,22	1,05	0,20	0,021	0,1409	1,6133
	Sin cáncer	13	3,34	1,14	0,32	0,029		
Peso (Kg)	Con cáncer	29	69,53	11,59	2,15	0,071	-,5920	14,0729
	Sin cáncer	13	62,79	8,98	2,49	0,050		
Talla (m)	Con cáncer	29	1,55	0,06	0,01	0,093	-,07093	,00571
	Sin cáncer	13	1,59	0,06	0,02	0,101		
Edad (años)	Con cáncer	33	51,33	12,061	2,100	0,005	3,395	18,146
	Sin cáncer	16	40,56	11,978	2,994	0,006		

La obesidad en las mujeres posmenopáusicas se asocia con mayor riesgo de cáncer mamario, el desarrollo de los tumores más agresivos y la resistencia a determinados tratamientos contra el cáncer de mama (Rahmati-Yamchi *et al.* 2011). Algunos de estos efectos pueden estar mediados por la hormona leptina, actuando de forma independiente o a través de la modulación de otras vías de señalización. La coexpresión del receptor tipo 2, del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), y del sistema leptina/ObR podrían contribuir a la mayor actividad de HER2 y la sensibilidad disminuida de los tratamientos anti HER2 (Perera *et al.*, 2008). Esto se pudo observar en pacientes con cáncer de alto riesgo o clasificados en estadios avanzados de cáncer mamario, además de estar relacionado con receptores hormonales en las células de estas pacientes como lo son receptores de estrógenos y receptores de progesterona, al igual que el HER2, datos no mostrados.

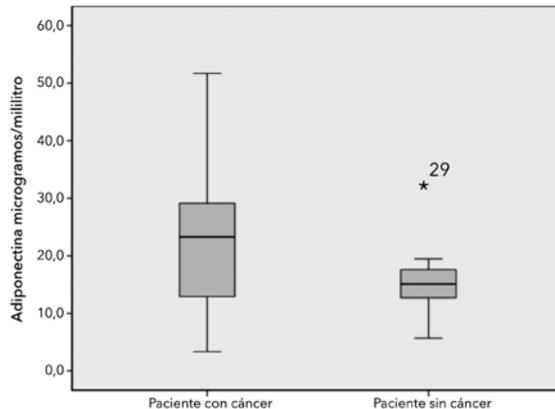
Figura 1. Resultados de IMC pacientes con y sin cáncer



3.2. Resultados de Adiponectina

Los datos disponibles sugieren que la adiponectina podría reducir la gluconeogénesis e incrementar la utilización de la glucosa en el músculo, posiblemente al aumentar la oxidación de los lípidos y por lo tanto, reduciendo los niveles de ácidos grasos no esteroideos y su consecuente acumulación intramiocelular. En los resultados obtenidos de este trabajo no se observa asociación significativa pero, en la figura 2 se aprecia un rango amplio de las variaciones entre los resultados de las pacientes con cáncer en comparación con las que no tienen cáncer lo cual propone también un efecto protector por parte de la adiponectina en las pacientes sin cáncer, como se reporta en estudios recientes (Jardé *et al.*, 2009).

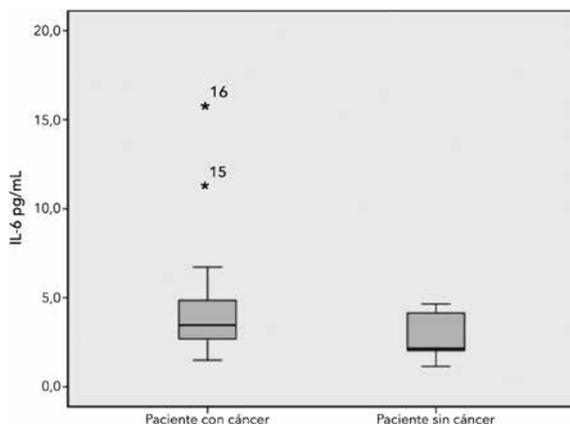
Figura 2. Resultados de Adiponectina en pacientes con y sin cáncer



3.3. Resultados de Interleucina 6

Cuando los niveles séricos de IL-6 aumentan, esto se asocia con estado avanzado, malignidad, tamaño del tumor y corta supervivencia en pacientes con este tipo de cáncer; en nuestra investigación empleamos electroquimioluminiscencia para la medición en suero de pacientes con diagnóstico de cáncer y sin cáncer en la que de acuerdo a los valores de referencia, un valor normal es hasta 7 pg/mL. Nuestras pacientes parecen todas tener buen pronóstico, debido a que no se encuentran valores fuera del límite superior y a que han acudido a tiempo a realizarse estudios exploratorios por imagenología (Abe *et al.*, 2007, Bitterman *et al.*, 2002, Bray, 2004, Lukaszewicz *et al.*, 2007, Purohit *et al.*, 2002, Ravishankaran y Karunanithi, 2011, Zhao *et al.*, 2011, Zhou *et al.*, 2011).

Figura 3. Resultados de IL-6 pacientes con y sin cáncer.



4. Tratamiento empleado en el tratamiento de Cáncer de mama

En este artículo, se analiza también las posibilidades de tratamiento que tienen las pacientes con cáncer mamario el cual está determinado por las siguientes características de acuerdo a lo reportado en la literatura.

El tratamiento tiene un doble objetivo:

- a) Regional (sobre el tumor y áreas ganglionares): En este sentido actúa las radioterapias y la cirugía.

- b) General o sistémico: sobre la enfermedad metastásica visible o subclínica en forma de micrometástasis, con este propósito se administra la quimioterapia y hormonas (Duce *et al.*, 2004).

4.1. Tratamiento Sistémico

Debido a la estructura del estudio nos enfocaremos al tratamiento sistémico el cual consta de fármacos antineoplásicos los cuales destruyen las células tumorales malignas. En general su mecanismo de acción afecta la integridad de las cadenas de los ácidos nucleicos, especialmente el DNA, impidiendo la replicación normal. Desafortunadamente, ciertas células sanas también son destruidas en este proceso, lo cual lleva a que se presenten efectos tóxicos secundarios (Duce *et al.*, 2004).

Si al tratamiento regional operable del cáncer de mama, se añade quimioterapia u hormonoterapia adyuvantes, se aumenta el periodo libre de enfermedad y la supervivencia. Los esquemas más utilizados de quimioterapia para cáncer de mama son: CMF (ciclofosfamida, metrotexate y 5-fluoroacilo), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluoroacilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), combinaciones de taxanos como el Paclitaxel y Docetaxel, y Cisplatino (Duce *et al.*, 2004).

De manera específica, el mecanismo de acción de los fármacos más utilizados en el cáncer de mama son:

Ciclofosfamida: Profármaco perteneciente al grupo de los agentes alquilantes. Es activado por la oxidación del carbono 4 por medio de la vía hepática del citocromo p450 cuyo resultado es el 4-hidroxíciclofosfamida, el cual es rápidamente convertido en el aldehído acíclico aldofosfamida, que espontáneamente se convierte a acroleína y mostaza fosforamida, los cuales son productos activos de la citotoxicidad de células neoplásicas, siendo la mostaza fosforamida el que produce oxidación lipídica y enlaces entre la posición N7 de las guaninas del DNA (Hansen J, 2007). El 4-hidroxíciclofosfamida sufre una deshidratación reversible para generar immuno ciclofosfamida, que es conjugado con glutatión intracelular por medio de la catalización de varias glutatión S-transferasas (GSTA1, GSTM1, GSTT1 y GSTP1) (Zhong *et al.*, 2006). Se sabe que la ciclofosfamida es un agente inmunomodulador y la disminución de GSH y/o el aumento del estrés oxidativo, pudiendo afectar la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, principal factor angiogénico durante la

carcinogénesis en muchos tipos de cáncer y del crecimiento del tejido maligno. (Wu *et al.*, 2009).

Doxorrubicina: Antibiótico del grupo de las antraciclinas producido por el *Streptococo peucetis* con actividad antineoplásica inhibiendo y bloqueando el proceso de transcripción (Gallego-Rubio, 2006).

Metrotexate: Fármaco antineoplásico que interfiere en la síntesis *de novo* de bases púricas y pirimidínicas, altamente dependientes de ácido fólico por inhibición de la enzima dihidrofolato-reductasa, generando imposibilidad de síntesis de ácidos nucleicos. Probablemente la acción principal es acumulación intracelular de derivados tóxicos del ácido fólico. Este fármaco sólo actúa en la fase S del ciclo celular (Quiñones, L., 2000).

5-fluorouracilo: Ampliamente utilizado en el tratamiento de cáncer, se comporta inhibiendo la enzima productora de Timidinmonofosfato y procesos de transformación alterando el proceso de síntesis del DNA y RNA o en su traducción (Longley *et al.*, 2003).

Paclitaxel: Quimioterapéutico altamente utilizado del grupo de los taxanos, proveniente del árbol de tejo pacífico; se une a la β -tubulina de los microtúbulos, que forman el huso mitótico, haciendo que exista la estabilización de los microtúbulos aumentando la polimerización de éstos y creando un efecto antitumoral interrumpiendo la mitosis en la transición de metafase a anafase, induciendo la apoptosis (Flatters *et al.*, 2006).

Docetaxel: Uno de los fármacos antineoplásicos más efectivos, del grupo de los taxanos, su actividad citotóxica se da por la promoción la polimerización y estabilización de la tubulina, dicha estabilización crea detención del ciclo celular en las fases de G2 a M, el cual da como resultado final la apoptosis (Mizumachi, T., 2008; Brunsvig, P., 2007; Rouzier, R., 2005)

Cisplatino: Se han sugerido varios mecanismos por las que el cisplatino produce citotoxicidad, mal proceso de reparación del DNA y el incremento de especies reactivas, las cuales contribuyen a la muerte celular en varias vías. Al ser activado este tipo de fármacos, quedan libres dos valencias del ión platino, que forman dos enlaces estables con componentes del DNA; usualmente con dos moléculas de guanina adyacentes en la misma cadena, pero también formando puentes entre las cadenas. El resultado es la producción de errores de transcripción y la imposibilidad de que las cadenas se separen para generar la replicación celular (Lu, Y., 2007).

La Quimioterapia es utilizada bajo varias modalidades, que son la terapia neoadyuvante, adyuvante y paliativa, las cuales se describen a continuación.

La terapia neoadyuvante, cuyo término se introdujo en 1982 por Frei, se caracteriza por la administración de quimioterapia antes de la cirugía para crear una citoreducción del tumor en pacientes con etapas clínicas avanzadas (Gómez *et al.*, 2003; Inciura A., 2006). Las observaciones de mejoría de supervivencia después de la administración de quimioterapia en su uso neoadyuvante, sugieren que la administración de quimioterapia como tratamiento primario, puede minimizar la emergencia de clones quimiorresistentes y por tanto reducir o erradicar la enfermedad metastásica. Las razones para el uso de tratamiento preoperatorio están basadas en su potencial beneficio clínico, mejorando el control local de la enfermedad y permitiendo la cirugía conservadora de la mama. Este tipo de terapia se ha convertido en el tratamiento estándar para pacientes con tumores iguales o mayores a 3 cm y en cáncer de mama local avanzado T3, T4, N2 (Cortés *et al.*, 2008). La terapia adyuvante está dada por la administración de quimioterapia o terapia endocrina después de la cirugía primaria en etapas tempranas de la enfermedad, con el objetivo de eliminar la posible existencia de la enfermedad residual microscópica y disminuir el riesgo de recidiva local o diseminada a distancia y aumentar la supervivencia en etapas tempranas de cáncer de mama (Hickey *et al.*, 2009).

La hormonoterapia incluye antiestrógenos (tamoxifeno), ablación ovárica, inhibidores de aromatas, progestágenos, etc (Duce *et al.*, 2004) también son fármacos que se pueden utilizar en el terreno neoadyuvante o adyuvante de acuerdo a las características de las pacientes y factores predictivos de respuesta al tratamiento.

La terapia blanco, también llamada terapia biológica, es la herramienta más reciente para el tratamiento para el cáncer. Esta terapia utiliza drogas antineoplásicas especiales que van dirigidas a ciertos receptores que se encuentran activados en una célula maligna. Una de estas drogas es el trastuzumab. Para las mujeres con cáncer de mama positivo para HER2 en etapa IV, el trastuzumab más la quimioterapia han demostrado que funcionan mejor que la quimioterapia sola. Otros estudios también han demostrado que en mujeres con cáncer de mama positivo para HER2, en etapa precoz, al utilizar este medicamento más la quimioterapia adyuvante reducen el riesgo de recaída en un 33% (Duce *et al.*, 2004; Wichester, 2001, Cortés *et al.*, 2008).

5. Conclusiones

Los resultados de este trabajo sugieren que debería emplearse como parte de diagnóstico y seguimiento del cáncer mamario, el IMC y la adiponectina, que podrían funcionar como biomarcadores, si se amplía el tamaño de muestra y se realiza en otros hospitales en los que se atienden a pacientes con estas patologías, lo cual podría ofrecer información en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y el esclarecimiento de las vías de señalización para implementar terapias específicas aúadas al tratamiento estándar.

5.1. Implicación de la vía de señalización de la leptina y adiponectina en el tratamiento

Por otro lado, una vez conocido el tratamiento sistémico empleado para cáncer de mama nos podemos dar cuenta que el objetivo principal estriba en el bloqueo de mecanismos de señalización, tal es el de la leptina, la cual una vez unida a su receptor, activa dos vías según el sustrato que fosforile en este caso, es la cinasa de Janus 2 (JAK-2), esta activa al traductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT-3), en esta vía actúa un mecanismo de supresión el supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS-3) inhibe este mecanismo de señalización. En diferentes estudios se han probado molécula que suprimen esta vía impidiendo que se active MAPK (Murray *et al*, 2007).

6. Referencias

- Abe, H., Schmidt, R.A., Sennett, C.A., Shimauchi, A. y Newstead, G.M. (2007). US-Guided Core Needle Biopsy of Axillary Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer: Why and How to Do It. *Radiographics*. 27: 91-99.
- Arita, Y., Kiharas, S. y Ouchi, N. (1999). Paradoxical Decrease of an Adipose-specific Protein, Adiponectin in Obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257: 79-83.
- Bitterman, A., Bleicher, R.J., Cabot, M.C., Liu, Y.Y. y Giuliano A.E. (2002). Sentinel Lymphadenectomy: A New Alternative for Managing Early Breast Cancer. *Isr. Med. Assoc. J.* 4: 803-809.

- Bray, G.A. (2004). Medical Consequences of Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 2583-2589.
- Brunsvig, P. y Andersen, A. (2007). Pharmacokinetic Analysis of two Different Docetaxel Dose Levels in Patients with Non Small Cell Lung Cancer Treated with Docetaxel as Monotherapy or with Concurrent Radiotherapy. *BMC Cancer.* 7:197.
- Cirillo, D., Rachiglio, A.M., La Montagna, R., Giordano, A. y Normanno, N. (2008). Leptin Signaling in Breast Cancer: An Overview. *J. Cell. Biochem.* 105: 956-964.
- Cortés, A., Morgan, G. y Castro, J.M. (2008). Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Mama Localmente Avanzado. Comparación de dos Esquemas a Base de Doxetacel-Epirrubicina Versus, 5-Fluourouraciloepirrubicina-Ciclofosfamida. *Cirugía y cirujanos.* 76: 23-28.
- Duce, M. (2004). *Patología Quirúrgica*, Editorial Elsevier, España, 41-452.
- Flatters, S. y Bennett, G. (2006). Studies of Peripheral Sensory Nerves in Paclitaxel-Induced Painful Peripheral Neuropathy: Evidence for Mitochondrial Dysfunction. *Pain.* 122: 245-257.
- Gallego-Rubio, O., Montesinos-Muñoz, J. y Loza-Gaspar, F. (2006). Estudio Fase II: Doxorubicina Liposomal Pegilada y Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de ovario avanzado platinoresistentes. *Oncología.* 29:114-123.
- Hansen, R., Ludeman, S. y Paikoff, S. (2007). Role of MGMT in Protecting against Cyclophosphamide-Induced Toxicity in Cells and Animals. *DNA Repair.* 6: 1145-1154.
- Hickey, M., Peate, M. y Saunders, C.M. (2009). Breast Cancer in Young Women and Its Impact on Reproductive Function. *Human reproduction Update.* 15:323-339.
- Hotta, K., Funahashi, T. y Arita, Y. (2000). Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, In Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20:1595-1599.
- Inciura, A., Simavicius, A. and Jouzaityte, E., 2006. Comparison of Adjuvant and Neoadjuvante Chemoterapy in the Managment of Advanced Ovarian Cancer: A Retrospective Study of 547 Patients. *BMC Cancer.* 6: 153.

- Jardé, T., Caldefie-Chézet, F., Goncalves-Mendes, N., Mishellany, F., Buechler, C., Penault-Illorca, F. y Vasson, M. (2009). Involvement of Adiponectin and Leptin in Breast Cancer: Clinical and in Vitro Studies. *Endocrine-Related Cancer*. 16:1197-1210.
- Kharroubi, i., rasschaert, j., eizirik, d.l. y cnop, M. (2003). Expression of Adiponectin Receptors in Pancreatic Beta Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 312: 1118-1122.
- Kishore, U. and Reid, K.B. (2000). C1q: Structure, Function, and Receptors. *Immunopharmacology*. 49: 159-70.
- Kumar, V., Cotran, R.S. y Robbins, S. (2010). *Patología Humana*. 10ª Ed. España: Edit Elsevier.
- Longley, D., Harkin, P. y Johnston, P. (2003). 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nature Reviews Cancer*. 3:330-338.
- Lu, Y. y Cederbaum, A. (2007). The Mode of Cisplatin-induced Cell Death in CYP2E1-overexpressing HepG2 Cells: Modulation by ERK, ROS, Glutathione, and Thioredoxin. *Free Radic. Biol. Med.* 43: 1061-1075.
- Lukaszewicz, M., Mroczko, B. y Szmitekowski, M. (2007). Clinical Significance of Interleukin-6 (IL-6) as a Prognostic Factor of Cancer Disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 117:247-251.
- Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. y Matsubara, K. (1996). cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-like Factor, apM1 (AdiPose Most Abundant Gene transcript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 221: 286-289.
- Matsuzawa, Y., Funahashi, T. y Nakamura, T. (1999). Molecular Mechanism of Metabolic Syndrome X: Contribution of Adipocytokines Adipocyte-derived Bioactive Substances. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892: 146-154.
- Mizumachi, T. y Suzuki, S. (2008). Increased Mitochondrial DNA induces Acquired Docetaxel Resistance in Head and Neck Cancer Cells. *Oncogene*. 27:831-838.
- Murray, P.J. (2007). The JAK-STAT Signaling Pathway: Input and Output Integration. *J. Immunol.* 178: 2623-2629.

- NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
- Oh, S.W., Park, C.Y., Lee, E.S., Yoon, Y.S., Park, S.S., Kim, Y., Sung, N.J., Yun, Y.H., Lee, K.S., Kang, H.S., Kwon, Y. y Ro, J. (2011). Adipokines, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Breast Cancer Recurrence: a Cohort Study. *Breast Cancer Res.* 13: R34.
- Perera, C.N., Chin, H.G., Duru, N. and Camarillo, I.G. (2008). Leptin-regulated Gene Expression in MCF-7 Breast Cancer Cells: Mechanistic Insights into Leptin-regulated Mammary Tumor Growth and Progression. *J. Endocrinol.* 199: 221-233.
- Purohit, A., Newman, S.P. y Reed, M.J. (2002). The Role of Cytokines in Regulating Estrogen Synthesis: Implications for the Etiology of Breast Cancer. *Breast Cancer Res.* 4:65-69.
- Quiñones, L., Lee, K., Varela, F. y Nelson (2006). Farmacogénica del cáncer: Estudio de Variaciones Genéticamente Determinadas en la Susceptibilidad a Cáncer por Exposición a Xenobióticos. *Rev. Med. Chile.* 134: 459-515.
- Rahmati-Yamchi, M., Zarghami, N., Rahbani, M. y Montazeri, A. (2011). Plasma Leptin, hTERT Gene Expression, and Anthropometric Measures in Obese and Non-Obese Women with Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 5: 27-35.
- Ravishankaran, P. y Karunanithi, R. (2011). Clinical Significance of Preoperative Serum Interleukin-6 and C - reactive protein Level in Breast Cancer Patients. *World J. Surg. Oncol.* 9:18.
- Takahashi, M., Arita, Y. y Yamagata, K. (2000). Genomic Structure and Mutations in Adipose-Specific Gene, Adiponectin. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24: 861-8.
- Wu, X., Motoshima, H., Mahadev, K., Stalker, T.J., Scalia, R. y Goldstein, B.J. (2003). Involvement of AMP-Activated Protein Kinase in Glucose Uptake Stimulated by the Globular Domain of Adiponectin in Primary Rat Adipocytes. *Diabetes.* 52: 1355-1363.
- Yamauchi, T., Kamon, J. e Ito, Y., 2003. Cloning of Adiponectin Receptors that Mediate Antidiabetic Metabolic Effects. *Nature.* 423: 762-769.

- Yamauchi, T., Kamon, J. y Minokoshi, Y., 2002. Adiponectin Stimulates Glucose Utilization and Fatty-acid Oxidation by Activating AMP-activated Protein Kinase. *Nat Med.* 8: 1288-95.
- Yokota, T., Oritani, K. y Takahashi, I. (2000). Adiponectin, a New Member of the Family of Soluble Defense Collagens, Negatively Regulates the Growth of Myelomonocytic Progenitors and the Functions of Macrophages. *Blood.* 96: 1723-1732.
- Zhao, X., Sun, X., Gao, F., Luo, J. y Sun, Z. (2011). Effects of Ulinastatin and Docataxel on Breast Tumor Growth and Expression of IL-6, IL-8, and TNF-alpha. *J. Exp Clin Cancer Res.* 30: 22.
- Zhong, S., Huang, M. y Yang, X. (2006). Relationship of glutathione S-transferase genotypes with side-effects of pulsed cyclophosphamide therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 62:457-72.
- Zhou, W., Guo, S. y Gonzalez-Perez, R.R. (2011). Leptin Pro-angiogenic Signature in Breast Cancer is linked to IL-1 signalling. *Br. J. Cancer.* 104: 128-137.

Capítulo XI

Farmacología de la nicotina y sus efectos en sistema nervioso central*

Patricia Vieyra Reyes¹
Clementina Jiménez Garcés¹
Margarita Hernández González¹
Leobardo Manuel Gómez Oliván² *