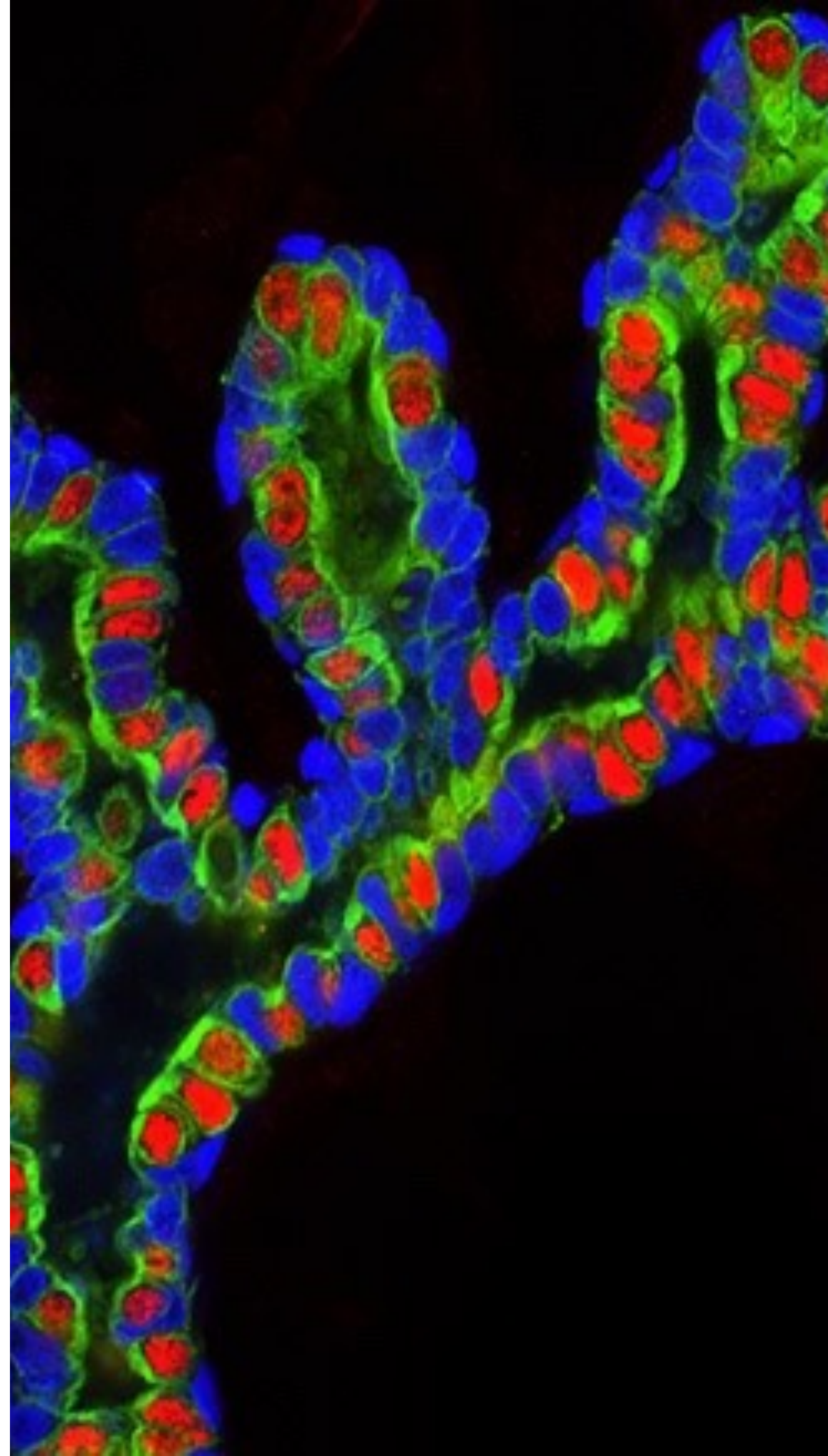


# OBESIDAD Y CANCER DE MAMA

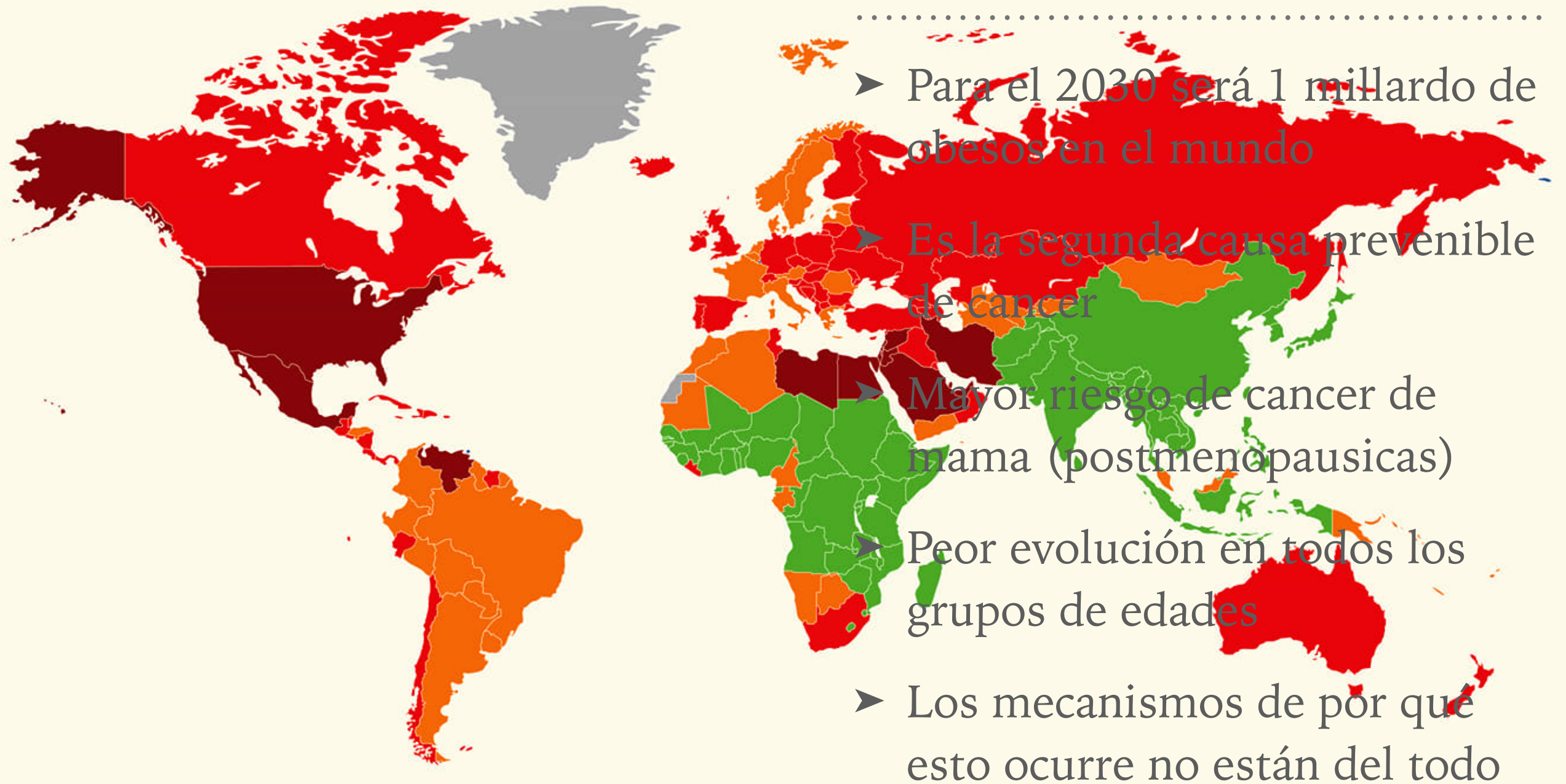
---

*DR FERNANDO  
GODAYOL DISARIO  
@tumastologo @bariatrico*



# MAP OF RATES OF OBESITY

## OBESIDAD



The Percentage of Obesity



No information



< 10%



10-20%



20-30%



30-40%



**2016**

**13%**  
of women

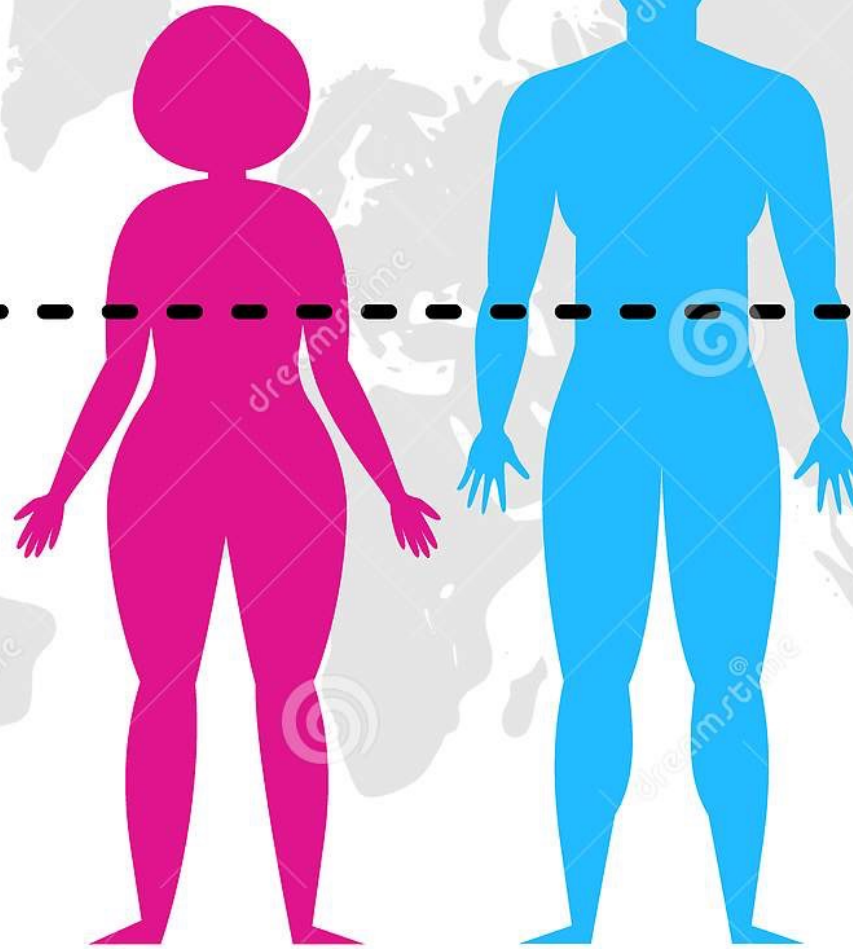
**11%**  
of men



**2020**

**21%**  
of women

**18%**  
of men



# OBESIDAD / CANCER DE MAMA

---

- 1976 Abe et al. Obesas tienen mayor tamaño tumoral, mayor invasión linfática, peor sobrevida
- Disminución de supervivencia de 11% por obesidad
- Mayor causa de muerte factores cardiovasculares en ca temprano
- Menor tiempo de recurrencia, mayor mortalidad en pre y post menopausicas
- IMC >40 kg/mt<sup>2</sup> tienen dos veces más mortalidad
- NSABP B14 mayor mortalidad en obesas por todas las causas
- Menor respuesta a IA y a la quimioterapia

# RIESGO DE CA DE MAMA POR LA OBESIDAD

---

- Obesidad + Menopausia: mayor riesgo
- mayor riesgo de ca LUMINAL B
  - Altos niveles de proliferación (Ki67) y menor supervivencia libre de enfermedad
  - 66% no responden al Tamoxifeno o resistencia temprana
- Obesidad + Pre-Menopausica: protección contra ca de mama RE +
  - Excepto en asiáticas que aumenta el riesgo en la premenopausica
  - Obesidad aumenta el impacto de antecedentes familiares, MAYOR RIESGO DE CA TRIPLE NEGATIVO Y INFLAMATORIO

# OBESIDAD PRODUCE MAYOR RIESGO QUIRÚRGICO

---

- Mayor complicación anestésica, intubación, soporte ventilatorio, comorbilidades
- En conservación de la mamá el resultado estético no es tan bueno
- IMC > 30 kg/mt<sup>2</sup> tiene mayor asimetría post operatorio
- ACS- NSQIP MAYOR COMPLICACIONES, sangrado e infecciones
- Más difícil identificar el ganglio centinela

# RECONSTRUCCION

---

## ➤ COMORBILIDADES

- 2,3 veces más riesgo de infección de la herida
- 2,8 veces mayores complicaciones medicas
- 1,9 veces chance de reintervención.
- Complicaciones: falla del flap, hematomas, seromas, infección, hernias
- IMC > 40 kg/mt<sup>2</sup> es PROHIBITIVO!

# OTRAS

---

- Radioterapia: Mayor dosis por tamaño de la mama, radioterapia en pronación es recomendable, radioterapia hipo fraccionada
- Luego de la Rt: hay 31 % cambios adversos comparados con mujeres no obesas
- Aumenta el riesgo de LINFEDEMA con el IMC
- Tratamiento sistémico: dosis apropiada es difícil en las obesas requieren mayor dosis de quimioterapia



# GANANCIA DE PESO LUEGO DE CA DE MAMA

---

- 50-95% de las mujeres ganan peso durante el tratamiento, y aún hasta 3 años después
- Ganancia de peso es mayor en: pre menopausicas, las que reciben Qt y las que tienen sobrepeso en el momento del Dx
- La ganancia de peso luego del diagnóstico es inversamente proporcional a la sobrevida libre de enfermedad
- >6 kg de ganancia de peso se asocian a aumento de 1,6 veces riesgo de mortalidad
- 13% aumento de mortalidad por ca de mama y 12% aumento de todas las causas de mortalidad
- Mayor incidencia: complicaciones en reconstrucción, mayor fatiga, artralgias, 2 veces mayor frecuencia y severidad de calorones

“

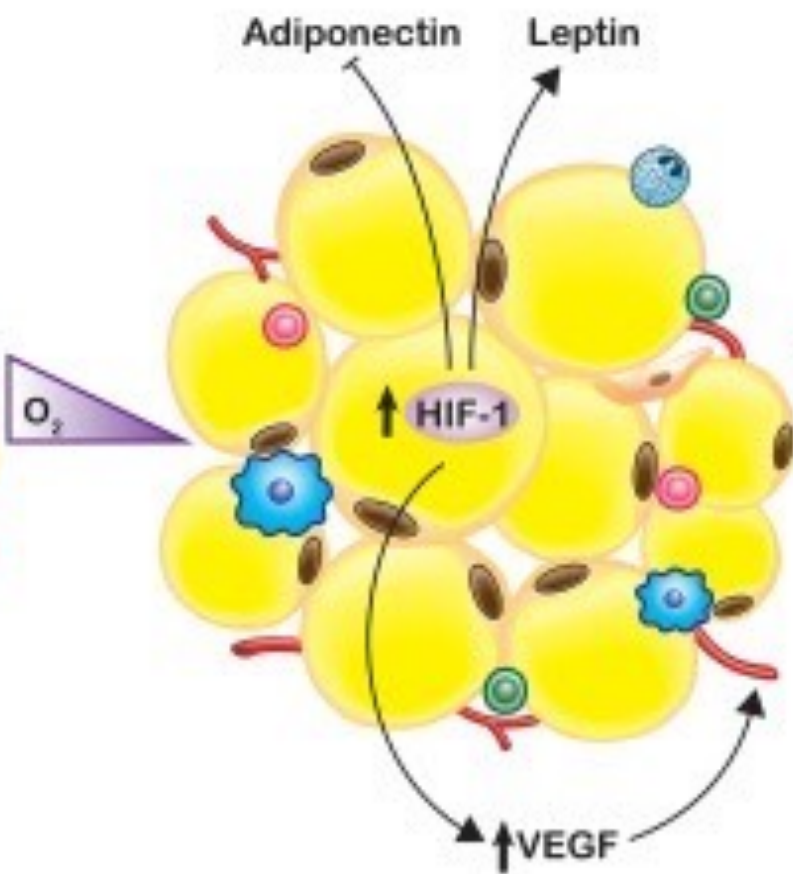
Los datos sugieren una biología tumoral única y agresiva probablemente debido a un microambiente tumoral activado metabólicamente por el tejido adiposo

# LEAN ADIPOSE TISSUE

Anti-inflammatory Profile

↑ Adiponectin  
↓ Leptin  
↑ IL-4  
↑ IL-10  
↑ IL-13  
↑ TGF-β

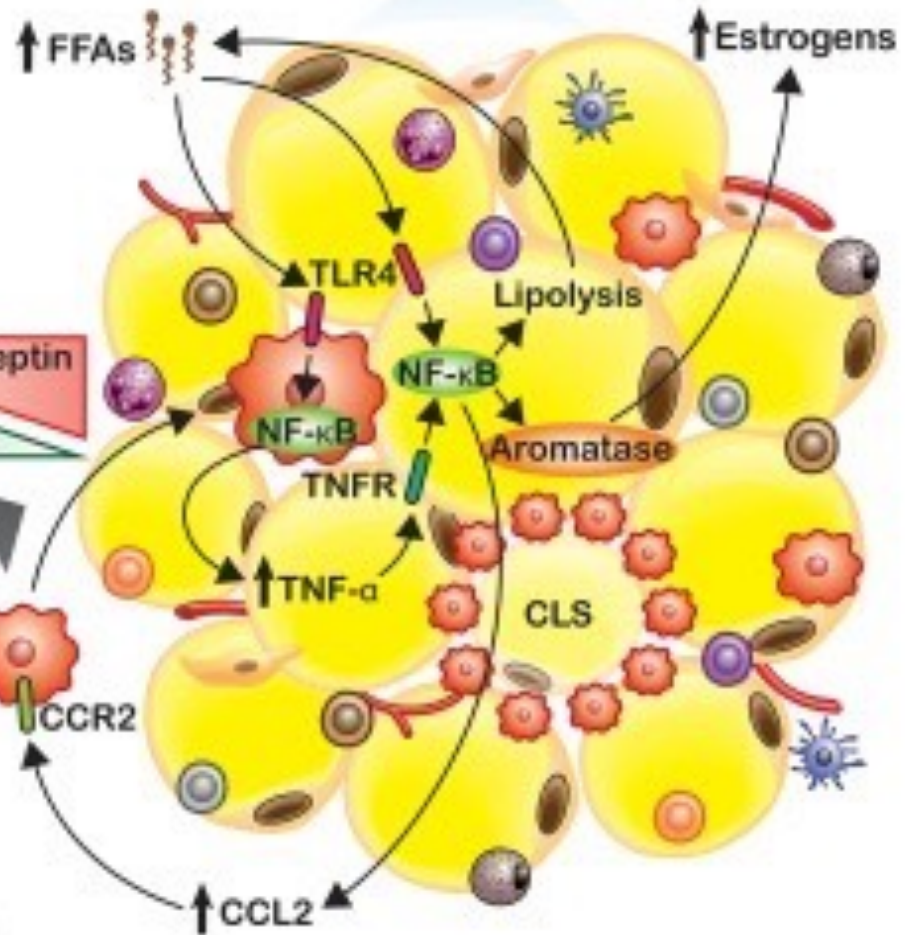
↑ Adiponectin  
↓ Leptin



# OBESE ADIPOSE TISSUE

Pro-inflammatory Profile

↓ Adiponectin  
↑ Leptin  
↑ TNF-α  
↑ IL-1β  
↑ IFN-γ  
↑ IL-6  
↑ IL-8  
↑ IL-17  
↑ CCL2  
↑ CCL5  
↑ Estrogens



- Pre-adipocyte
- Adipocyte
- Blood vessel
- ↑ ↓ High / Low

- ### Anti-inflammatory Immune cells
- M2 Macrophage
  - CD4<sup>+</sup> Th2 cell
  - CD4<sup>+</sup> Treg cell
  - Eosinophil

- ### Pro-inflammatory Immune cells
- M1 Macrophage
  - CD4<sup>+</sup> Th1 cell
  - CD4<sup>+</sup> Th17 cell
  - CD8<sup>+</sup> T cell
  - B cell
  - Neutrophil
  - Mast cell
  - Dendritic cell

WEIGHT GAIN





# Obesidad



Tejido Adiposo

Hipertrofia del tejido adiposo

AGL  
OxLDL  
AGE

Adiponectina

Leptina

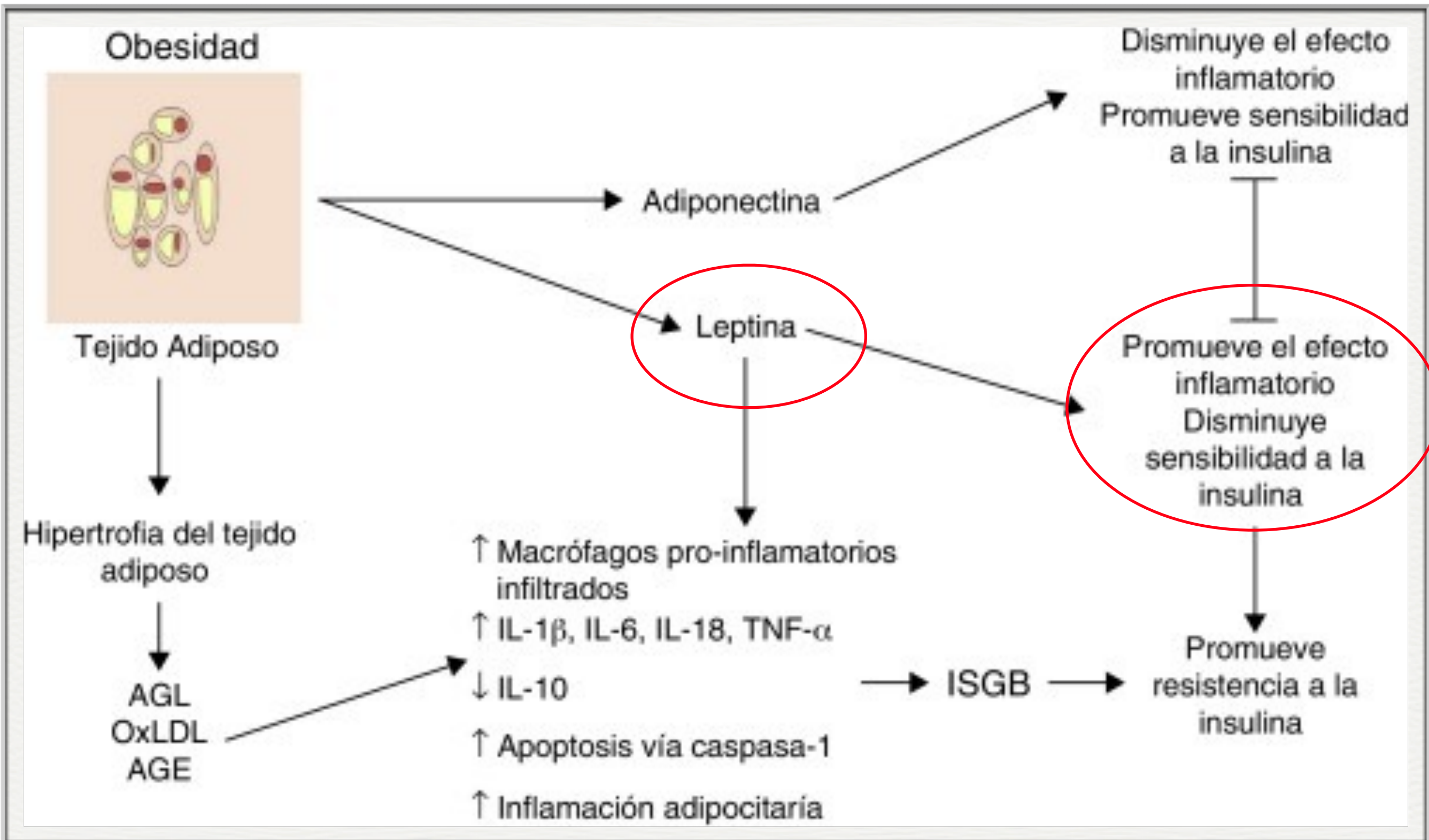
↑ Macrófagos pro-inflamatorios infiltrados  
↑ IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$   
↓ IL-10  
↑ Apoptosis vía caspasa-1  
↑ Inflamación adipocitaria

ISGB

Disminuye el efecto inflamatorio  
Promueve sensibilidad a la insulina

Promueve el efecto inflamatorio  
Disminuye sensibilidad a la insulina

Promueve resistencia a la insulina



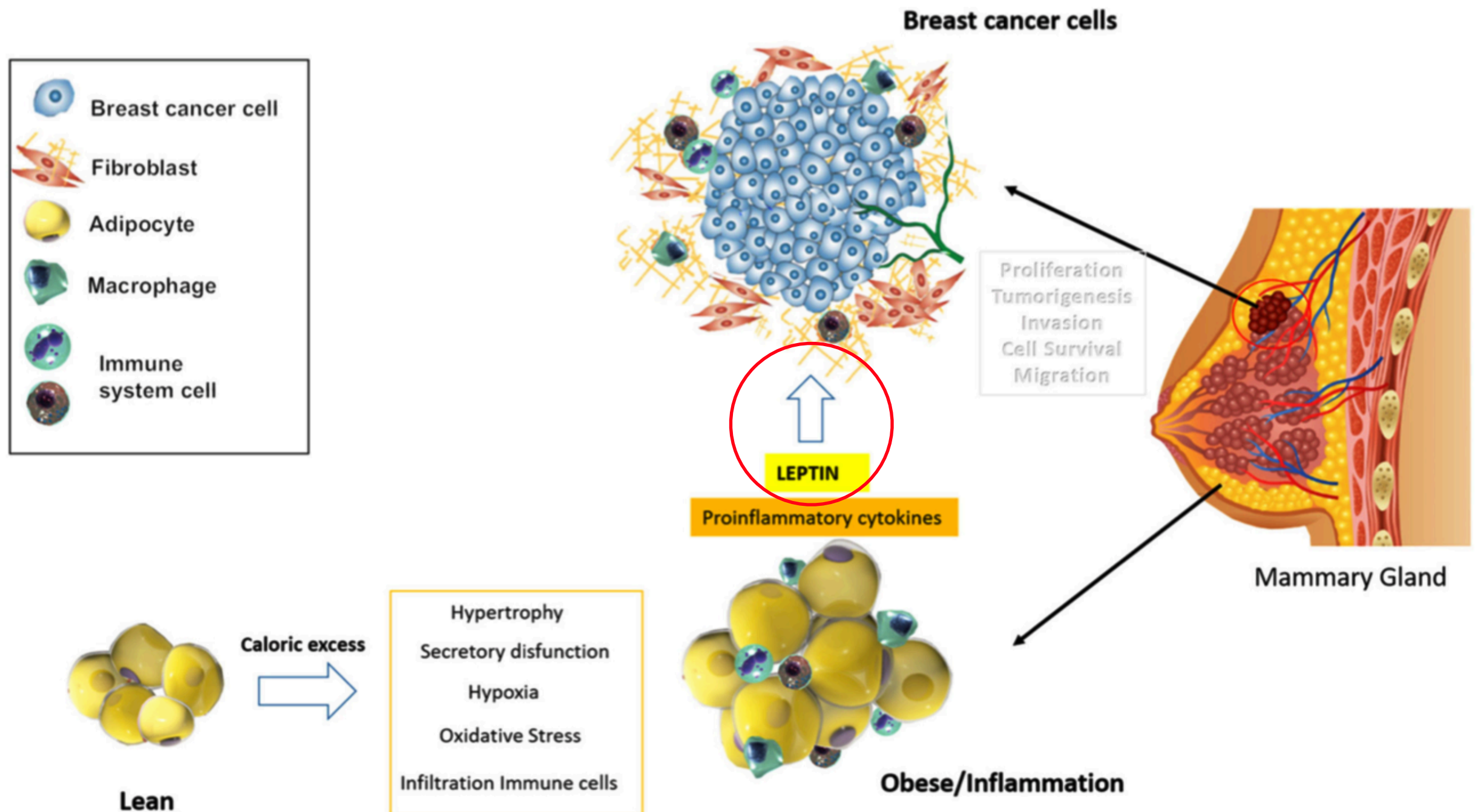


# ROL DE LA LEPTINA

---

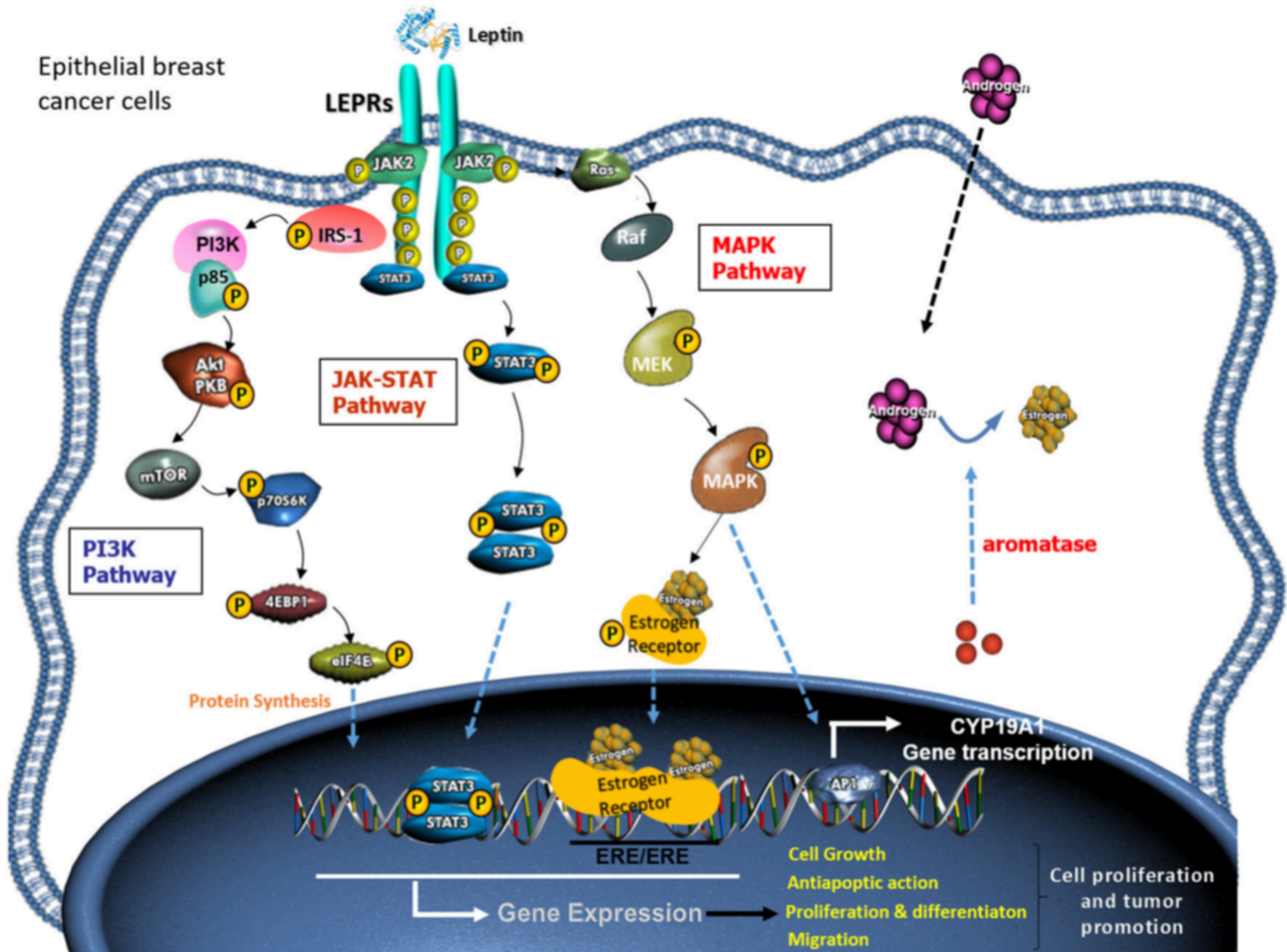
- Es adipoquina producida por el adipocito
- Elevado en mujeres obesas
- Es regulador del metabolismo de la energía
- Se ha sugerido que puede ser marcador asociado al tipo de cancer, estadio, afección linfática, RH y recurrencia
- Efectos en la proliferación celular y en la apoptosis
- Promoción de células madre cancerígenas (cancer stem cells)
- Relacion leptina +/-RH neg: buena respuesta a la Qt y pronostico

# MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA OBESIDAD



**FIGURE 1** | Breast cancer and obesity. The picture summarizes the mechanisms that connect obesity or excess of adipose tissue with the development of breast cancer.





**RE 3** | Mechanisms of leptin action in breast cancer cells. The cartoon shows the signaling pathways that mediate the leptin effects on breast cancer cells.

# RELACION DE ADIPOCITOS EN EL TEJIDO MAMARIO

---

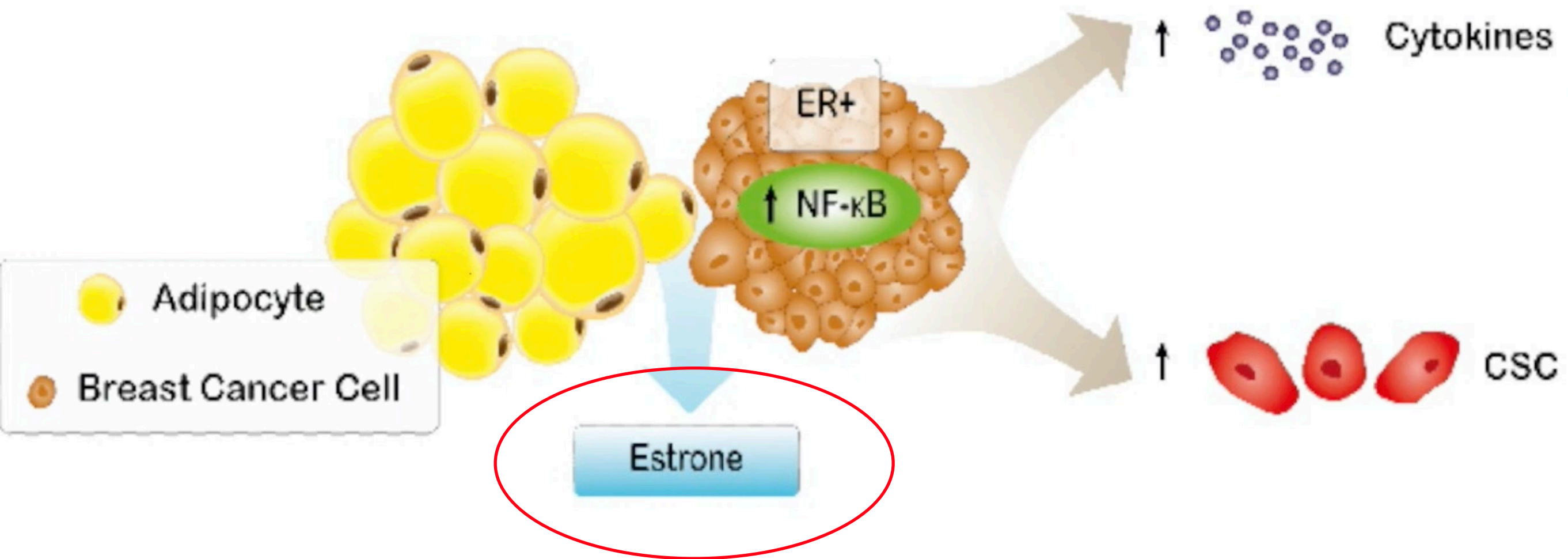
- Adipocitos y ductos mamarios están en proximidad
- Adipocitos aumentan la agresividad del tumor
- Celulas cancerígenas producen lipolisis del adipocito, absorben los ac grasos, les cambia el metabolismo, produciendo: mayor proliferación, migración y invasión
- Adipocitos diferenciados por la obesidad: aumenta 5 veces la secreción de aromatasas (mayor cantidad de estrógenos en el microambiente tumoral)
- Promueven resistencia a la Doxorubicina, adipocitos promueven que las células malignas produzcan vesículas que secuestran la doxorubicina y la expulsan a la matriz extracelular



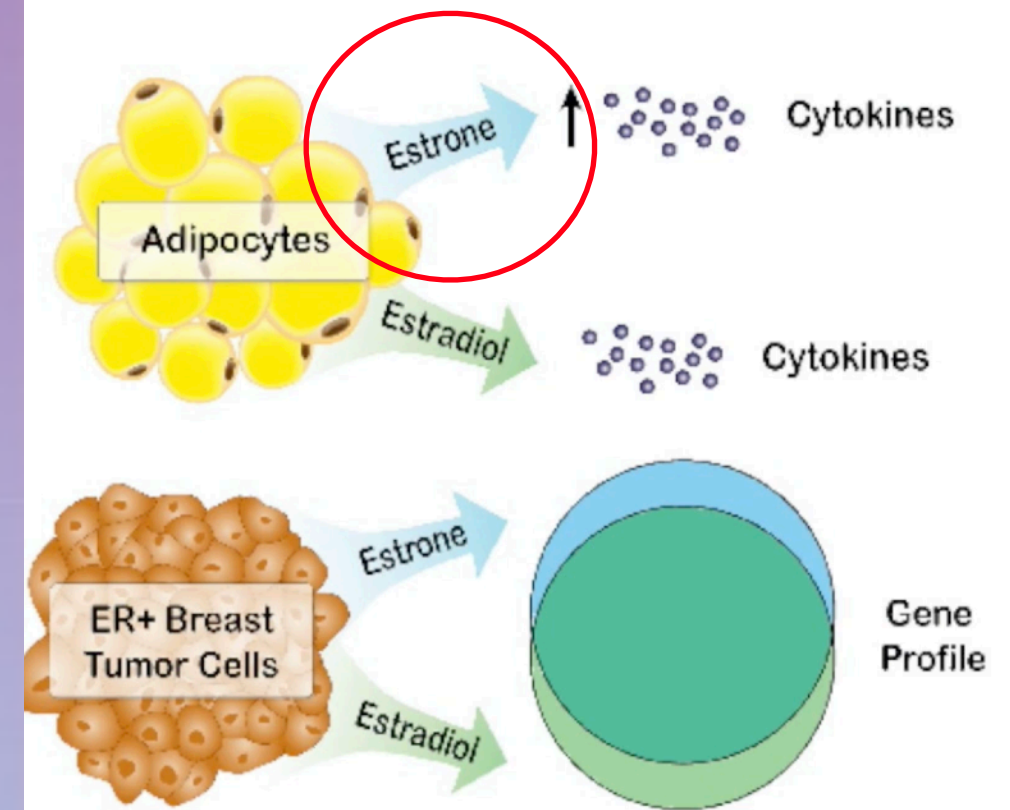
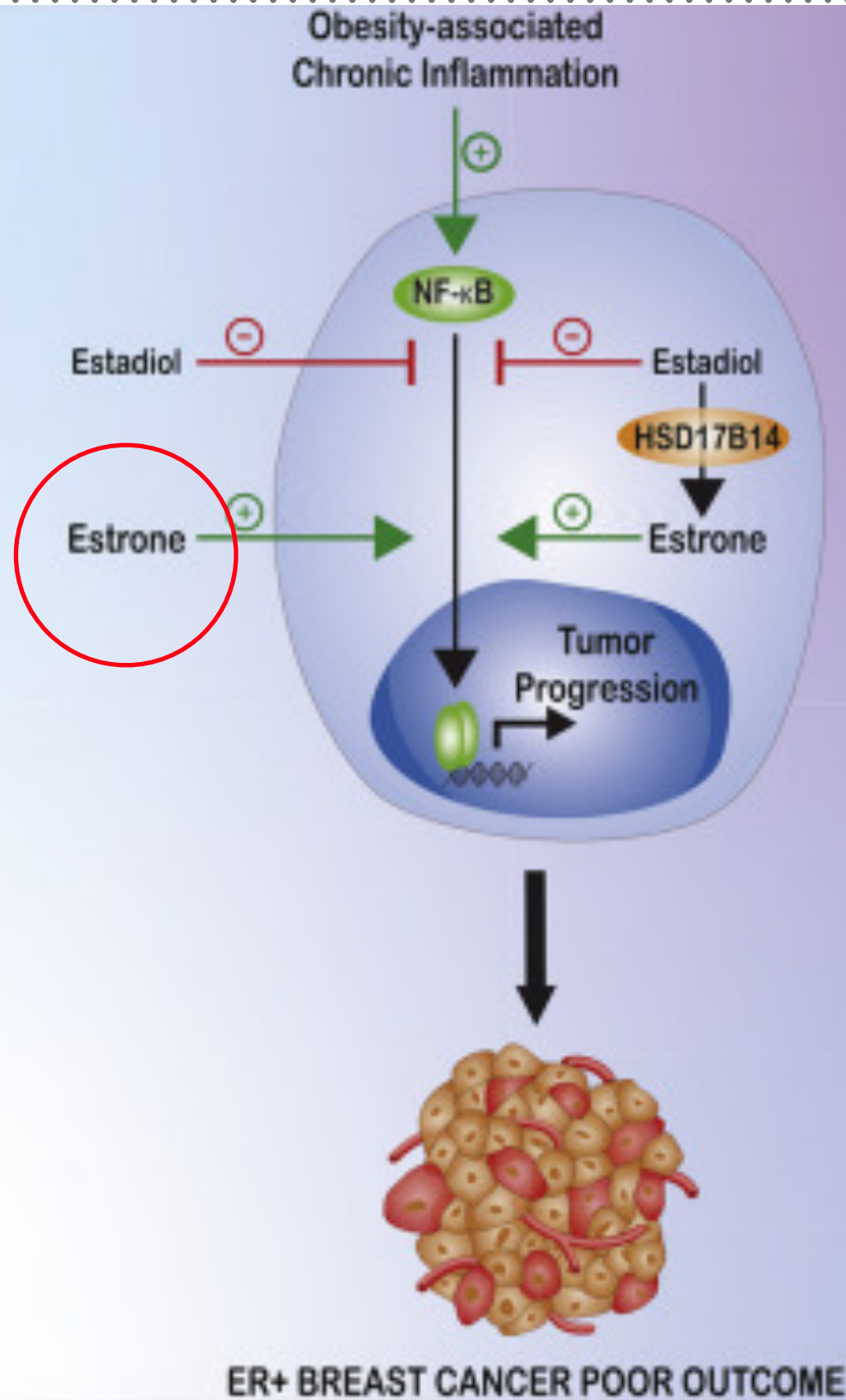
# ADIPOCITOS AUMENTAN LA AGRESIVIDAD DEL CANCER DE MAMA

---

► Post Menopáusica



# IMPORTANCIA DE LA ESTRONA EN EL CA DE MAMA

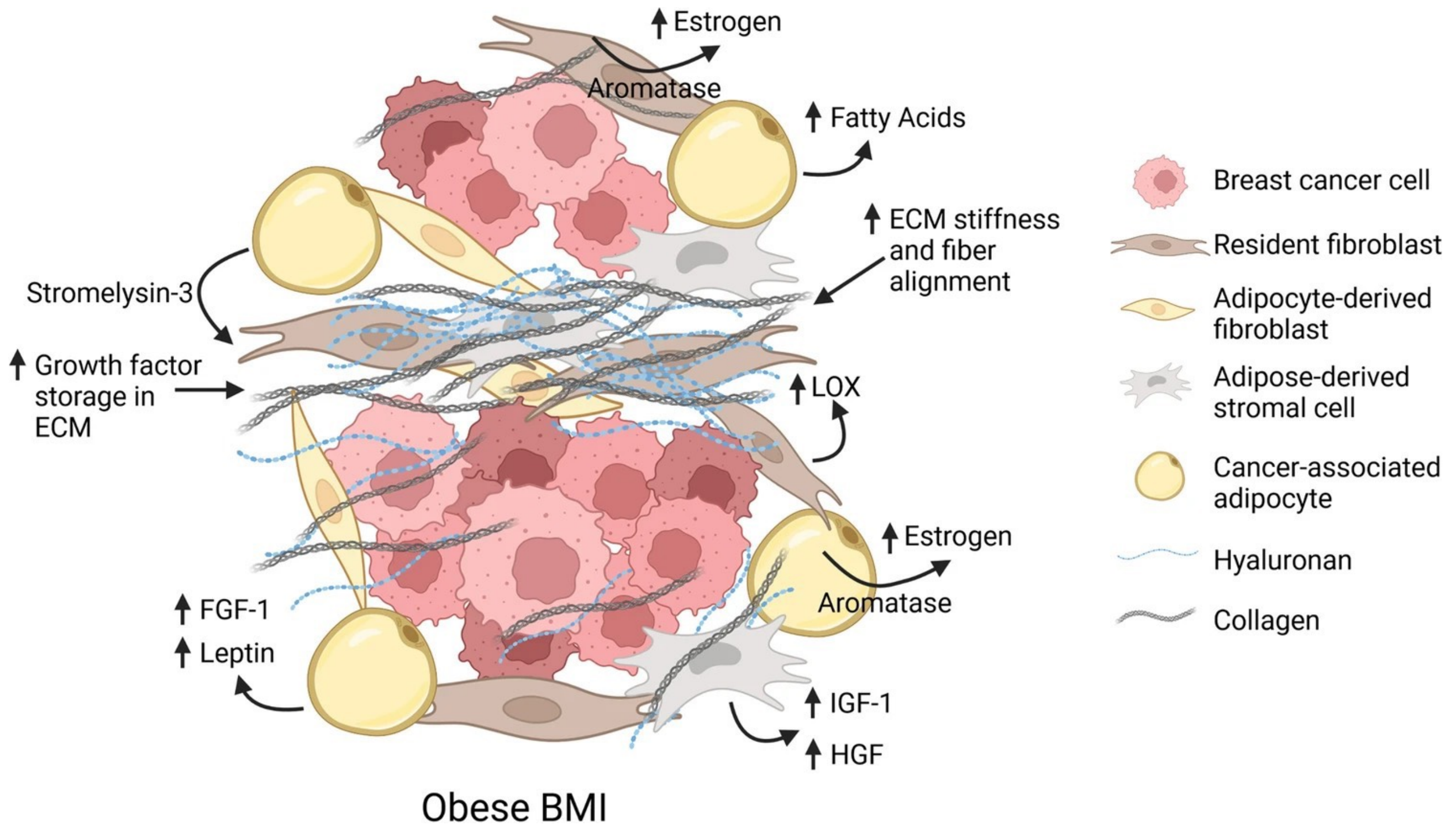


# ADIPOCITOS Y MATRIZ EXTRACELULAR

---

- Fibras de colágeno sirven de *barrera* para la quimioterapia y *corredor* para las células malignas, promoviendo la migración y invasión
- La matriz extracelular promovida por el adipocito diferenciado es más rígida (mayor resistencia a la Qt)
- La Lisil Oxidasa (LOX) produce uniones mas rígidas entre las fibras de colágeno y puede ser una nueva diana terapéutica
- Hialuronan: polisacarido expresado en pac obesas con ca de mama: disminuye la sobrevida
- Heparanasa: aumenta producción aromatasas (mayor crecimiento tumoral)



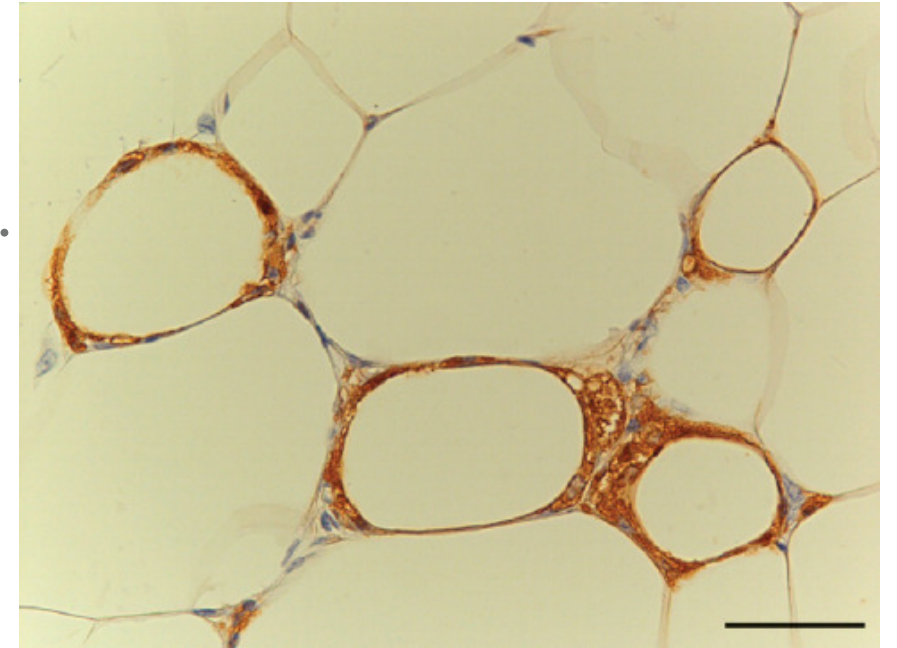




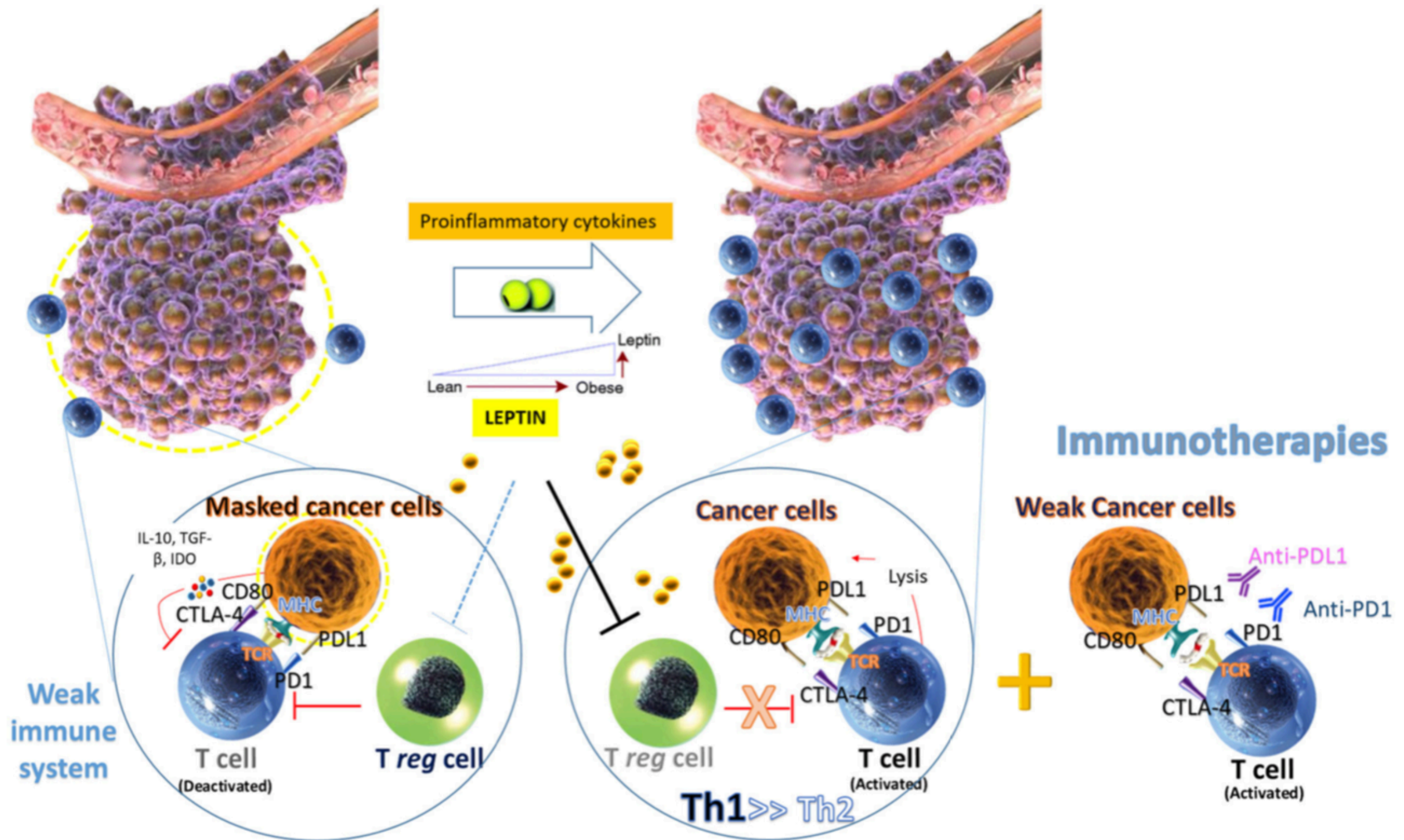
# CÉLULAS INMUNOLÓGICAS Y OBESIDAD

---

- TAM (Macrófagos asociados a tumor)
  - Liberan citokinas inflamatorias
  - Promueve cel malignas tipo stem cell con capacidad para Mt y resistencia a Qt
  - Son la mayor fuente de FNT alfa
  - Aumenta la síntesis y fosforilación de colágeno en Matriz extracelular (promueve recurrencia y Mt)
- Cel T: la obesidad disminuye su capacidad de respuesta ante la cel maligna, disminuir el colesterol circulante con estatinas disminuye la mortalidad por cancer



# BENEFICIO DE INMUNOTERAPIA EN LA OBESIDAD



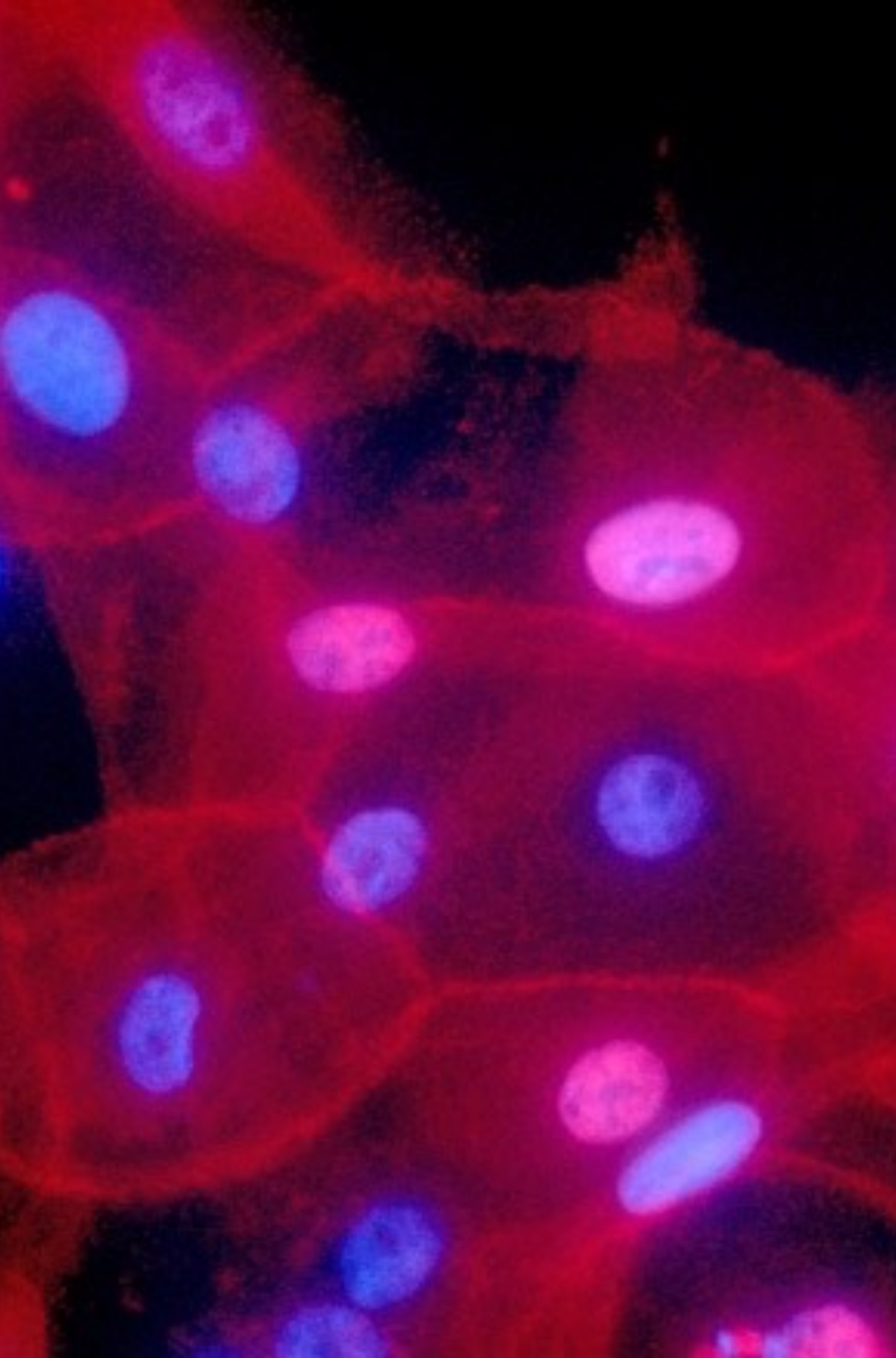
**FIGURE 2 |** Beneficial effect of obesity on the effects of immunotherapy of cancer. Obesity is commonly associated with an “inflammatory” state with increased pro-inflammatory immune cells as well as increased levels of inflammatory cytokines, such as leptin. In this environment, leptin could promote the switch toward T helper 1 (Th1) cell immune responses and could act as a negative signal for the expansion of human regulatory T cells (Treg). Low BMI may be useful for the immune escape, whereas high BMI and obesity, via inflammatory adipokines, such as leptin may help to the immunotherapy of cancer, providing support to the increased immune response of the host to the tumor.

# POSIBLES NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN CA MAMA + OBESIDAD

---

- Pérdida de peso: controversial: disminuye TAM y algo de inflamación, pero permanece elevada el FNT, IL6 y IL1
- **Metformina:** disminuye el crecimiento tumoral, la angiogenesis, menor vascularización y alineamiento de colágeno ↓ Mt pulmonares
- Eje renina-angiotensina: **bloqueadores de angiotensina** disminuyen la desmoplasia y la inflamación tumoral; y mejoran el efecto de la Qt
- Ac monoclonales anti PD-1, PDL-1 (Ca TN y Mt, respuesta 18%)





# CONCLUSIONES

---

- La obesidad es un factor de riesgo para ca de mama
- El cáncer de mama y la obesidad son dos problemas de salud publica relacionados
- Es un factor de mal pronóstico
- Es modificable
- Pérdida de peso disminuye el riesgo
- Un peso sano + ejercicio por 21 minutos al día (150 min/sem) pueden prevenirlo