



Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo

María T. Arceo-Martínez, Joel E. López-Meza, Alejandra Ochoa-Zarzosa y Zoraya Palomera-Sanchez*

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., México

Resumen

Tanto en el mundo como en México el cáncer representa un problema de salud grave debido a la gran cantidad de fallecimientos asociados a este. En las mujeres mexicanas, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, representando el 25% de los casos. No obstante, la falta de información que ayude a prevenir y detectar oportunamente esta neoplasia constituye un reto substancial para la sociedad mexicana, por lo que el objetivo de este artículo es hacer una revisión actualizada de los tipos de cáncer de mama más frecuentes en las mujeres mexicanas, así como los principales factores de riesgo asociados a su aparición. Diversos estudios han encontrado que en nuestro país predomina el carcinoma de mama ductal invasivo y el subtipo molecular luminal A (ER+, PR+ HER2-), siendo los Estados del norte los que presentan la mayor incidencia. Este fenómeno se ha asociado principalmente a la transición de hábitos de vida como cambios en la alimentación, disminución en la cultura de lactancia materna y la falta de ejercicio físico. Actualmente, con el empleo de técnicas moleculares, se puede dar un diagnóstico más preciso y, con ello, un tratamiento más efectivo contra esta enfermedad.

Palabras clave: Cáncer de mama. Incidencia y mortalidad. Marcadores moleculares. Factores de riesgo.

Current state of breast cancer in Mexico: Main types and risk factors

Abstract

Cancer is a health problem in global and national levels because of high rates of mortality. In Mexican women, breast cancer is the main type of cancer with 25 % of cases. However, disinformation about prevention and detection of breast cancer represents a crucial challenge for Mexican society. Therefore, the aim of this work is the review of the most prevalent breast cancer types in Mexican women as well as investigate the main risk factors associate with incidence of this disease. Diverse studies show that carcinoma ductal invasive and molecular subtype luminal A (ER+, PR+, HER2-) are the more common breast cancer in Mexico; and the highest incidence is located in the north of country. This could be related to transference of lifestyles as changes in diet, decrease in breastfeeding culture and lack of physical exercise. Nowadays, molecular tools can offer a more precise diagnosis to improve breast cancer treatment and prognosis.

Key words: Breast cancer. Incidence and mortality. Molecular markers. Risk factors.

Correspondencia:

*Zoraya Palomera-Sanchez

E-mail: zoraya.palomera@umich.mx

2565-005X/© 2021 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-07-2020

Fecha de aceptación: 14-06-2021

DOI: 10.24875/j.gamo.21000134

Disponible en internet: 26-07-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(3):101-110

www.gamo-smeo.com

Introducción

El cáncer es un término que comprende un conjunto de enfermedades caracterizadas por presentar una masa de células con crecimiento y replicación sin control, las cuales son capaces de invadir otras partes del cuerpo diferentes a las de su origen¹. En 2018, el Proyecto de Estimación de Incidencia y Mortalidad en Cáncer del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), registró al cáncer de mama como el tipo de cáncer más común en el mundo, con una incidencia mayor a 45 casos por cada 100,000 habitantes, siguiendo el cáncer de próstata y de pulmón². En México se registró al cáncer de mama como el segundo tipo de cáncer más común en la población, después del cáncer de próstata. Sin embargo, en la población femenina es el cáncer que presenta mayor incidencia (Fig. 1), representando el 25% de los casos^{2,3}. Durante el periodo de 2011 a 2016, se observó una tendencia al alza en las defunciones por esta enfermedad, cerrando con una mortalidad de 16 personas por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años⁴. Por ello, esta neoplasia se considera la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres en México, siendo las más afectadas aquellas de entre 50 y 59 años de edad⁵. Geográficamente, durante la década de 2000-2010, los Estados que presentaron las mayores tasas de mortalidad y morbilidad de cáncer de mama fueron Sonora, Sinaloa, Tamaulipas, Coahuila, Baja California, Nuevo León y Ciudad de México⁶. Esta incidencia se mantuvo en el año 2015, según un estudio realizado por el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (CNEGSR) (Fig. 2)⁷.

Con base en ello, en este estudio se pretende recopilar información actualizada sobre los principales tipos de cáncer de mama en las mujeres mexicanas, así como sobre los factores de riesgo más importantes asociados a su aparición.

Principales tipos de cáncer de mama en México

Tipificación por origen

De acuerdo con su origen, el cáncer de mamá puede ser ductal o lobular, siendo ductal cuando las células proliferan en el revestimiento de los conductos mamarios, y lobular cuando las células crecen en los lóbulos de las glándulas productoras de leche⁸. El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) se considera un tumor benigno no invasivo, ya que las proliferaciones celulares son

confinadas a los ductos lácteos y no se propagan a los tejidos circundantes. Por ello se le denomina la etapa cero. No obstante, las lesiones de CDIS pueden progresar a cáncer ductal invasivo (CDI) si las células traspasan la base de la membrana ductal e invaden el parénquima adyacente. En este punto, las células pueden viajar a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo y hacer metástasis a otras partes del cuerpo⁹.

Por otro lado, el carcinoma lobular *in situ* (CLIS) comprende un grupo de lesiones benignas originadas en los lóbulos productores de leche, principalmente la hiperplasia atípica lobular. No es muy común, sin embargo, se considera un precursor de un carcinoma lobular invasivo (CLI), aumentando el riesgo de desarrollar esta patología entre 9-10 veces¹⁰. Las células que constituyen el CLI tienen la capacidad de migrar hacia los ductos mamarios y a otros órganos cercanos como los ganglios linfáticos¹¹.

En nuestro país, en un estudio retrospectivo sobre los tipos de cáncer de mama reportados entre el 2005 al 2014 y respaldado por el IEM-FUCAM (Instituto de enfermedades de la mama, Fundación de cáncer de mama), reportaron que el 79.7% de las pacientes diagnosticadas presentaron lesiones de origen ductal, mientras que el 7.8% fueron de origen lobular y el 4.2% de origen mixto. De estos casos, el 41.2% presentó invasión linfocelular. La mayoría de las pacientes de este estudio se encuentran dentro del programa ahora extinto del Seguro Popular (Comisión Nacional de Protección Social en Salud), y el resto de ellas están afiliadas al IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) y al ISSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado)¹². Otro estudio realizado en el Hospital Ángeles Pedregal mostró que en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mamá en la Ciudad de México, el tipo de tumor más común fue el CDI (80.13%), seguido del CLI (11.68%) y el mixto (8.19%)¹³. Este tipo de clasificación se diagnostica mediante estudios histológicos^{11,12}. Adicionalmente, en conjunto con la clasificación por origen, se realizan estudios de imagen como mamografía, ultrasonido o resonancia magnética, esto con la finalidad de determinar el tamaño y diseminación del tumor mediante el sistema TNM (tumor, nódulos y metástasis)¹⁴.

Tipificación por marcadores moleculares

Actualmente, el cáncer de mama también es clasificado empleando marcadores moleculares, los cuales son proteínas que se encuentran en el núcleo celular

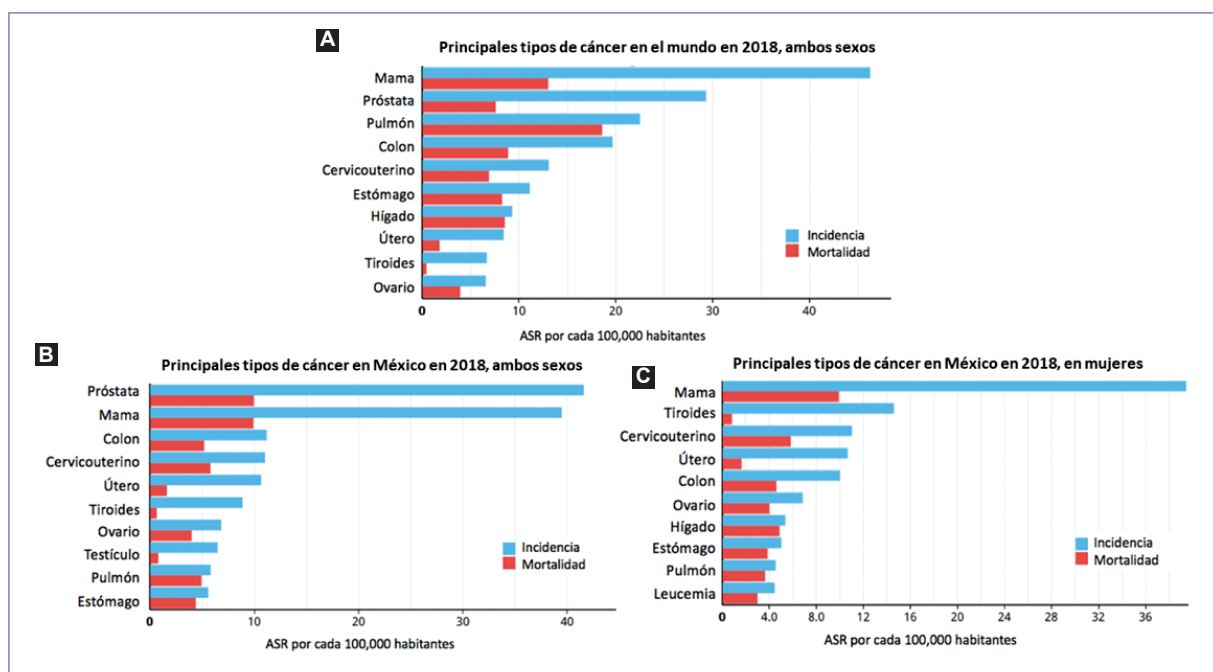


Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad estimadas por los principales tipos de cáncer en 2018 en: el mundo para ambos sexos (A), México para ambos sexos (B) y México para mujeres (C).
 ASR: tasa estandarizada por edad con base en la población mundial.
 Fuente: Cancer Today, 2018².



Figura 2. Estados de la República Mexicana que presentaron mayor mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 25 años en 2015.
 Fuente: Dirección General de Información en Salud con base en las defunciones de INEGI, 2015⁷.

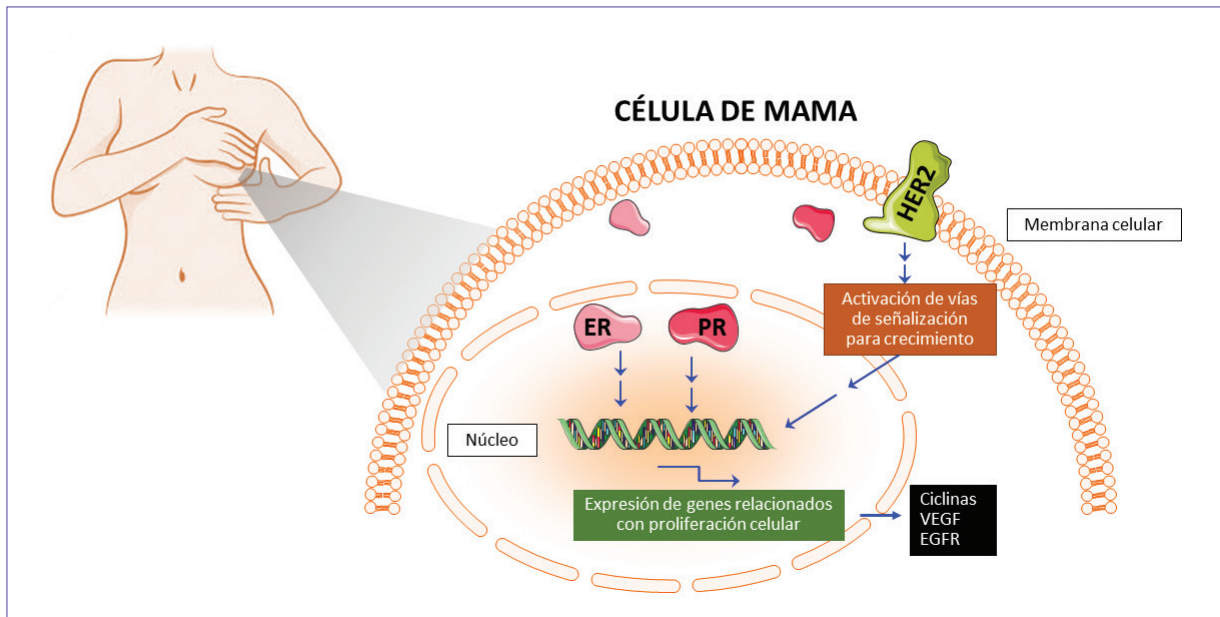


Figura 3. Célula de mama que muestra los tres marcadores moleculares más usados en la tipificación del cáncer de mama. Se observa el receptor de estrógenos (ER) y el receptor de progesterona (PR), los cuales, tras activarse por la unión a su ligando, se traslocan al núcleo celular, funcionando como factores de transcripción en genes relacionados con la proliferación celular como las ciclinas y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). También se muestra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que cuando se une a su ligando activa diferentes vías de señalización que conllevan a la expresión de genes relacionados con proliferación, entre los que se encuentran el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (*adaptada de Parise, et al., 2014*¹⁵).

o en la superficie de las células, principalmente el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR) y la proteína HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*) (Fig. 3), ya que en cáncer de mama estas proteínas sobrepasan los niveles fisiológicos¹⁵.

En condiciones normales o fisiológicas, el ER se expresa en varios órganos reproductivos femeninos, como el útero, el ovario y la mama¹⁶. Se localiza principalmente en el núcleo o en el citoplasma celular y funciona como un factor de transcripción en respuesta a su unión con la hormona estradiol, propiciando la expresión de sus genes blanco, entre los que se encuentran las ciclinas D, A y E, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el PR¹⁷.

La progesterona, por su parte, es esencial en el desarrollo mamario durante la pubertad y el embarazo. Su unión con el PR conduce a la expresión de genes blanco como C-myc, ciclina D1 y la síntesis de ácidos grasos¹⁸. En el tejido mamario normal, el ER y PR se expresan solo en una pequeña fracción de las células epiteliales de los ductos y de los lóbulos, y su cantidad varía durante el ciclo menstrual y la etapa reproductiva. Por ejemplo, al inicio de la pubertad, el ER es crucial para la maduración de los órganos sexuales¹⁹,

mientras que durante el embarazo, el PR presenta un pico de expresión debido a su participación en la ramificación ductal y en la alveologénesis, lo cual es requerido para la posterior producción y secreción de leche²⁰.

En cáncer de mama, la presencia descontrolada de ER influye en gran medida la malignidad de la enfermedad, así como la capacidad de metástasis y la respuesta a terapia endocrina²¹. Estos carcinomas se asocian con un mejor pronóstico y una mejor respuesta a terapias hormonales²². En función de ello, en el cáncer de mama se han implementado diferentes terapias hormonales que antagonicen la señalización estrogénica.

Por otro lado, HER2 es una proteína receptora de factores de crecimiento. Los tejidos normales tienen un bajo nivel de expresión, ya que cuando HER2 se une a su ligando, se desencadena una cascada de señalización que conduce a la expresión de genes involucrados en la proliferación, migración y diferenciación celular²³. La sobreexpresión de este receptor se ha asociado con la aparición de cáncer de mama. La mayoría de los cánceres que presentan este receptor, no poseen receptores hormonales, es decir, son: HER2+

ER- PR-. Este tipo de cáncer tiene un pronóstico pobre, ya que tiende a crecer más rápidamente y solo se puede usar la terapia dirigida a HER2²⁴. El cáncer de mama triple negativo (ER- PR- HER2-) se caracteriza por presentar un mal pronóstico, debido a que los pacientes no son candidatos a terapias dirigidas²⁵.

La presencia combinada de los marcadores moleculares antes mencionados da como resultado la generación de diferentes subtipos moleculares de los tumores de mama que favorecen un mejor diagnóstico, y por consiguiente, un tratamiento más preciso en función de sus características clínicas. Actualmente, la tipificación por subtipo molecular es la más usada en la mayoría de los hospitales a nivel global, ya que se basa en técnicas de detección inmunohistoquímicas y no representa costos tan elevados como lo son los perfiles de expresión génica, sobre todo en países en vías de desarrollo como México y la mayoría de América Latina²⁶. La clasificación por subtipos moleculares de cáncer de mama se describe a continuación.

SUBTIPO LUMINAL

Los tumores luminales tienen perfiles de expresión similares al epitelio luminal de la mama. Dentro de estos perfiles se incluyen las citoqueratinas luminales 8/18, los receptores hormonales (ER, PR) y genes asociados con la activación de la vía de ER²⁷. Los tumores luminales más comunes son luminal A (ER+ PR+ HER2-), los cuales presentan mayor expresión de genes relacionados al ER, mientras que los tumores luminales B (ER+ PR- HER2+) presentan menor expresión de receptores hormonales y mayor expresión de genes asociados a proliferación, por lo que se definen como el siguiente grado de los tumores luminal A²⁸.

SUBTIPO BASAL

El subtipo basal se caracteriza por expresar perfiles similares a las células basales presentes en otras partes del cuerpo y en el mioepitelio normal mamario, como las queratinas 5, 6, 14 y 17 y varios genes proliferativos²⁹. Este subtipo está constituido principalmente por los tumores triple negativo (ER- PR- HER2-), aunque también puede haber tumores basales que expresen alguno de los receptores, así como también pueden presentarse tumores triple negativos que no tienen características basales. Existen dos tipos de tumores basal: el basal 1, que sobre expresa genes del ciclo celular, reparación del ADN y proliferación; y el basal 2, caracterizado por una sobreexpresión de

genes relacionados con la señalización por factores de crecimiento como WNT y β -catenina. Por su parte, algunos cánceres triple negativo, además del basal, también pueden tener un origen mesenquimal o luminal, considerándose estos una subclasificación del tumor triple negativo³⁰. Los tumores basales son más agresivos y tienen un pronóstico pobre, con un tiempo de supervivencia menor a cinco años, así como una alta probabilidad de metástasis, principalmente a órganos viscerales³¹.

En lo que respecta a México, de acuerdo con los casos atendidos en el FUCAM, InCan (Instituto Nacional de Cancerología) e ISSEMyM (Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios) bajo el esquema del extinto Seguro Popular, el 65% de los casos son del subtipo luminal A, hormona positivos (ER+ PR+), mientras que el 21% son HER2+ (ER- PR- HER2+) y el 16% corresponde a subtipo triple negativo (ER- PR- HER2-)³². Resultados similares se observaron en otro estudio del Hospital General de México, donde se encontró una mayor frecuencia del subtipo luminal A (65%), seguido del subtipo basal triple negativo (14%). El subtipo luminal B obtuvo el 12% de los casos, mientras que HER2+ tuvo un 9%³³. Aunado a lo anterior, un estudio realizado en el Instituto de Enfermedades de la Mama (IEM) del FUCAM muestra datos muy similares en los porcentajes, agregando además el subtipo triple positivo ER+ PR+ HER2+ con el 10.91% de los casos¹² (Tabla 1).

Factores de riesgo asociados al cáncer de mama en mujeres mexicanas

Ante el incremento constante del número de casos de cáncer de mama en el país, se han identificado algunos factores de riesgo asociados a su aparición, entre los que se incluyen la etnia, el historial familiar, historial personal e historial reproductivo; la presencia de mutaciones en BRCA1/2 y el estilo de vida³⁴.

Etnia

Se ha evidenciado que la población mexicana presenta un menor índice de cáncer de mama comparado con las mujeres de países desarrollados. Además de las diferencias en las condiciones de vida, estos datos también van ligados al grupo étnico. Dentro de los grupos hispanos residentes en EE.UU., las mujeres mexicanas mostraron el menor índice de riesgo de contraer cáncer de mama respecto a las mujeres cubanas, dominicanas, centroamericanas y sudamericanas³⁵.

Tabla 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama más frecuentes en la población mexicana

Subtipo	Frecuencia (%)	Datos del estudio	Referencia
Luminal A (ER+ PR+ HER2-)	65	Hospital General de México 1,380 pacientes	Pérez-Rodríguez, 2015 ³³
Luminal B (ER+ PR- HER2+)	12		
HER2+ (ER- PR- HER2+)	9		
Basal o triple negativo (ER- PR- HER2-)	14		
Triple positivo (ER+ PR+ HER2+)	10.91	IEM-FUCAM 3,780 pacientes	Maffuz-Azis, et al., 2017 ¹²

IEM-FUCAM: Instituto de Enfermedades de la Mama, Fundación de Cáncer de Mama.

En las mujeres que residen en México se debe considerar que es una población compleja genéticamente hablando, compuesta principalmente por ascendencia indígena, europea y africana. En comparación con las mujeres que tienen un ancestro europeo del 0-25 %, el riesgo de padecer cáncer de mama se incrementa en aquellas mujeres con 51-100 % de ascendencia europea³⁶. La proporción de estos ancestros varía notablemente en las regiones del país, siendo los Estados del norte los que tienen un mayor porcentaje de ancestro europeo, comparado con las regiones sur, en las cuales predomina el ancestro indígena, mientras que el ancestro africano es más común en regiones costeras³⁷. Dado que el ancestro europeo tiene mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, estos patrones étnicos pueden estar relacionados con las diferencias en la distribución de la enfermedad entre una zona y otra³⁸.

Historial familiar

Existen diversas evidencias de que el riesgo de padecer cáncer de mama se duplica si un familiar directo lo ha padecido. En un estudio realizado en la región fronteriza de México-EE.UU. se estimó que el 10.9% de las hispanas que presentaban la enfermedad tenían antecedentes familiares de cáncer de mama³⁹.

Otro estudio con muestras de la Clínica del Cáncer Hereditario del InCan mostró que el 80% de las pacientes con cáncer de mama y de ovario tenían historial familiar, sobresaliendo los familiares de primer y segundo grado con cáncer de mama⁴⁰.

Historial personal

Las mujeres que han sufrido cáncer en una mama tienen el doble de probabilidades de que lo desarrollen en la otra. De igual forma, las mujeres con antecedentes de hiperplasia atípica o patologías benignas en la mama como papiloma intraductal o papilosis múltiple tienen hasta cinco veces más riesgo de desarrollar cáncer⁴¹.

Historial reproductivo

En un estudio realizado en el ISSEMyM se observó una relación inversamente proporcional entre la lactancia materna y la aparición de cáncer de mama, por lo que se sugiere que la lactancia materna es un agente protector contra esta neoplasia, al disminuir los niveles séricos de estrógenos y progesterona, y aumentar la prolactina. En el mismo estudio, se encontró que la nuliparidad en las mujeres puede favorecer la aparición de enfermedades mamarias, lo cual podría también estar relacionado con los desequilibrios en la cantidad de prolactina sérica⁴². Se ha evidenciado que la prolactina activa al ER, conduciendo a la transcripción de diversos factores mitogénicos, por lo que la desregulación en los niveles de esta hormona en aquellas mujeres que no han tenido hijos podría aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama⁴³. En otro aspecto, el uso de terapias hormonales como anticonceptivos o como terapias de reemplazo también se ha vinculado con el cáncer de mama. En México no se encontró una asociación significativa entre esta neoplasia y el uso de anticonceptivos hormonales, pero sí con la terapia de reemplazo hormonal, incrementando el riesgo solo en las mujeres que la habían tomado en la posmenopausia, sin presentar riesgo las que habían adoptado esta terapia al menos dos años antes de la menopausia⁴⁴.

Por otro lado, algunos autores han asociado la menarquía temprana (antes de los 12 años) con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama; no obstante, en un trabajo realizado con muestras del Hospital Juárez de México no se encontró una asociación significativa entre estos factores para la población mexicana⁴⁵.

Presencia de mutaciones genéticas

En condiciones normales, los genes *BRCA1* y *BRCA2* son expresados en la mayoría de los tejidos y su función se relaciona con procesos de respuesta de daño al ADN, progresión del ciclo celular, regulación de la transcripción génica y ubiquitinación⁴⁶. Se ha

observado una asociación entre la presencia de variantes mutadas de estos genes y la aparición de diferentes cánceres, especialmente el de mama; en mujeres, la susceptibilidad de padecer esta enfermedad se incrementa hasta un 80% para las portadoras de variantes tumorogénicas de *BRCA1* y *BRCA2*⁴⁷. En nuestro país se ha estimado que el 15% de las mujeres con cáncer de mama portan mutaciones de *BRCA1/2*. El 13% de estas mutaciones se encontraron en pacientes menores de 50 años, mientras que el 23% se detectaron en pacientes menores de 45 años. Adicionalmente, se ha reportado una proporción del 27% de los casos de cáncer de mama triple negativo y la portación de mutaciones de *BRCA*⁴⁸. Sin embargo, las pruebas genéticas para detectar mutaciones en *BRCA1/2* en los hospitales públicos mexicanos están limitadas debido a su alto costo y al tiempo de espera de resultados, que puede durar varios meses. Por ello, es más común que este tipo de exámenes se realicen en laboratorios comerciales costeados por el propio paciente^{49,50}.

Otro estudio examinó los casos de cáncer de mama en los Estados de Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Durango, y demostró un incremento en la susceptibilidad genética relacionada con la mutación *G119T* en la variante *CYP1B1* del citocromo P450, la cual está ligada al metabolismo de los estrógenos⁵¹.

Edad

En México, la aparición de los casos de cáncer de mama se registra más frecuentemente en el grupo de 50-59 años⁵². No obstante, desde 2012, el InCan reconoció un incremento en el ingreso de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años, lo cual se asocia principalmente a la adopción de estilos de vida que son factores de riesgo como alta ingesta de carbohidratos y consumo excesivo de alcohol y cigarro⁵³.

Estilo de vida

En México, la diferencia demográfica en las estadísticas del cáncer de mama entre el norte y el sur del país es muy marcada, lo cual puede estar relacionado con una acelerada transición demográfica ligada a los cambios en los hábitos de vida y a la contaminación ambiental asociada a la industrialización; no obstante, se debe de tomar en cuenta que los pocos registros de incidencia y mortalidad en las regiones sur del país también se han asociado a la limitada accesibilidad geográfica y cultural de las zonas marginadas que obstaculizan la detección oportuna de las neoplasias

y la pobre educación en salud sobre estos temas (Fig. 2)⁵⁴. A continuación, se describen los principales factores de riesgo ligados al estilo de vida.

SOBREPESO Y OBESIDAD

En un estudio en el Estado de Sonora no se identificó una relación entre el cáncer de mama invasivo y el sobrepeso y obesidad en mujeres premenopáusicas⁵¹. Sin embargo, de acuerdo con las bases de datos de 12 hospitales de la Ciudad de México, Monterrey y Veracruz, la obesidad y la inactividad física mostraron una alta prevalencia en las pacientes con este cáncer. Este fenómeno puede estar asociado con la migración poblacional hacia EE.UU. o ciudades industrializadas, donde se adquieren hábitos como alto consumo de alcohol y tabaco, dietas ricas en grasas saturadas y disminución en la cultura de la lactancia materna⁵⁵. Curiosamente, en otro estudio realizado en la frontera de México-EE.UU. se encontró mayor predisposición al cáncer de mama en las mujeres hispanas nacidas en EE.UU. que en las mujeres que migraron después de haber tenido hijos y que han adoptado el estilo de vida estadounidense³⁹.

En otro reporte, la exploración histopatológica de muestras de carcinomas mamarios diagnosticados por el Servicio de Especialidad Clínica para Mujeres (Clínica de Especialidades de la Mujer de la SEDENA) arrojó que el 72.9 % de los casos presentaban alguna enfermedad cardiovascular como diabetes o presión alta, mientras que los altos niveles de colesterol se relacionaron con la aparición de subtipo luminal B⁵⁶.

DIETA

Respecto a los cambios en la dieta, un análisis de casos reportados en el norte del país muestra que el exceso en el consumo de carbohidratos simples (tortillas de harina, arroz, cereal, pan y soda) aumenta el riesgo de desarrollar tumores mamarios de tipo luminal A, tipo HER2+ y tipo triple negativo. Es importante recalcar que en México más del 64% de los adultos exceden la recomendación diaria de carbohidratos⁵⁷. Otro estudio encontró una asociación positiva entre el alto consumo de carbohidratos y el riesgo de padecer cáncer de mama solo en las mujeres con sobrepeso. Es necesario considerar que en las mujeres mexicanas el consumo promedio es de 322 g de carbohidratos al día, equivalente al 62% del consumo calórico total diario⁵⁸.

Por otro lado, en la misma zona de estudio, se encontró que los flavonoides presentes en las frutas y en los aceites de semillas de leguminosas ejercen un efecto protector contra el cáncer de mama asociado a carcinógenos como el BB₂P, el cual es un plastificante usado en la fabricación de contenedores de comida y de productos de cuidado personal⁵⁹.

CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO

Existe evidencia de que el consumo crónico de bebidas alcohólicas incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres mexicanas, ya que el alcohol es antagonista del folato (ácido fólico), un metabolito necesario para la reparación del ADN⁶⁰. De forma adicional, en la población mexicana se encontró una asociación positiva entre el polimorfismo rs2981582 del gen *FGFR2* (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y la aparición del cáncer de mama en pacientes con consumo regular de alcohol. Por el contrario, no se encontró una relación entre esta variable genética y el historial familiar⁶¹.

En el caso del tabaco, un estudio encontró que el hábito de fumar es menos frecuente en las mujeres mexicanas que viven en México que en las mujeres hispanas y no hispanas que residen en EE.UU.; sin embargo, las mujeres mexicanas y las hispanas que han sido fumadoras activas por más de 30 años son más susceptibles a padecer cáncer de mamá antes de la menopausia, comparadas con las fumadoras sin ascendencia hispana⁶². Otros datos muestran que las hispanas diagnosticadas con cáncer de mama invasivo que han estado expuestas al humo del tabaco como fumadoras pasivas en niveles moderados-altos tienen el doble de riesgo de morir por esta enfermedad respecto a las no fumadoras⁶³.

CICLO CIRCADIANO

De acuerdo con diferentes autores, las alteraciones del ciclo circadiano se han asociado con la aparición de diferentes desordenes carcinogénicos, entre los que destaca el cáncer de mama⁶⁴. Datos tomados de un estudio en pacientes de nuestro país sin antecedentes familiares de cáncer mostraron que las mujeres que trabajan en turnos nocturnos (9 pm - 7 am) fueron casi nueve veces más propensas a desarrollar cáncer de mamá con respecto a aquellas que nunca lo hicieron⁶⁵. Por otro lado, en la comunidad mexicana residente en EE.UU. se observó que las mujeres que duermen menos de 6 h diarias incrementan significativamente el

riesgo de padecer cáncer de mama comparadas con aquellas que duermen de 8-9 h por noche⁶⁶.

Conclusiones

En nuestro país el cáncer de mama constituye un problema de salud pública importante, debido al incremento constante de los valores de incidencia y mortalidad. A pesar de ello, no se tiene un registro actualizado de los casos, sobre todo en Estados del sur del país, lo cual contribuye a la desinformación de las mujeres respecto a la prevención y detección temprana de patologías mamarias, ya que la mayoría de las pacientes acuden a las instalaciones de salud en etapas muy avanzadas cuando las posibilidades de un tratamiento exitoso son mínimas. No obstante, el empleo de herramientas moleculares ha contribuido en gran medida a una caracterización y tipificación más precisa de los tumores mediante el uso de marcadores como el ER, PR y HER2; así como a la identificación de mutaciones genéticas que constituyen un factor de riesgo en una población específica de mujeres.

Finalmente, es importante notar que los casos se diagnostican en mujeres cada vez más jóvenes debido a la adopción de hábitos de vida como el sedentarismo, el consumo excesivo de grasas, carbohidratos, bebidas alcohólicas y tabaco, y la falta de cultura sobre la importancia de lactancia materna. Aunque muchos de los factores que predisponen a esta enfermedad no se pueden evitar, sí se puede reducir el riesgo modificando aquellos ligados al estilo de vida.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades 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 de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- Cancer Today [Internet]. Global Cancer Observatory; 2018 [fecha de acceso: 3 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multibars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group=5B%5D=0&ages_group=5B%5D=17&nb_items=10&
- Tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención [Internet]. México: Coordinación Técnica de Excelencia Clínica IMSS; 2017 [fecha de acceso: 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.cenotec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.htm>
- Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer [Internet]. México: Instituto Nacional de Geografía y Estadística; 2018 [fecha de acceso: 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_Nal.pdf
- Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre) [Internet]. Instituto Nacional de Geografía y Estadística; 2016 [fecha de acceso: 4 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ues.mx/Docs/avisos/diamundialcancerdemama.pdf>
- Castrezana MR. Geografía del cáncer de mama en México. *Investigaciones Geográficas*. 2017;2017(93):140-57.
- Defunciones de mujeres de 25 años y más por tumor maligno de mama, 2000-2015 [Internet]. México: Dirección General de Información en Salud con base en las defunciones de INEGI 1990-2015. Secretaría de Salud; 2015 [fecha de acceso: 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/269549/MortalidadCa-Ma2000a2015.pdf>
- Oliveira NCS, Gomig THB, Milioli HH, Cordeiro F, Costa GG, Urban CA, et al. Comparative proteomic analysis of ductal and lobular invasive breast carcinoma. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):1-10.
- Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*. 2019;121:285-92.
- Wen H, Brogi E. Lobular carcinoma in situ. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(1):123-45.
- McCart A, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: Morphology, biomarkers and omics. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):1-11.
- Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendares S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clínicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir*. 2017;85(3):201-7.
- Hernández-Álvarez C, Romo-Aguirre C, Ortiz-de Iturbide C. Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2017;15(4):269-74.
- Exámenes de detección del cáncer de seno (mama) (PDQ®) - Versión para pacientes [Internet]. National Cancer Institute; 2020 [fecha de acceso: 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/deteccion-seno-pdq>
- Parise CA, Caggiano V. Breast cancer survival defined by the ER/PR/HER2 subtypes and a surrogate classification according to tumor grade and immunohistochemical biomarkers. *J Cancer Epidemiol*. 2014;2014:469251.
- Lee YJ, Won AJ, Lee J, Jung JH, Yoon S, Lee BM, et al. Molecular mechanism of SAHA on regulation of autophagic cell death in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Int J Med Sci*. 2012;9(10):881-93.
- Renoir JM, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(4):449-65.
- Candanedo-González F, Pérez-Salazar E. El papel de la progesterona en cáncer de mama. *Gac Mex Oncol*. 2012;11(3):182-8.
- Hua H, Zhang H, Kong Q, Jiang Y. Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:24.
- Leehy K, Truong T, Mauro L, Lange C. Progesterone receptors (PR) mediate STAT actions: PR and prolactin receptor signaling crosstalk in breast cancer models. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;176(3):88-93.
- Lumachi F, Santeufemia D, Basso S. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):231-9.
- Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: A dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;51(1):55-67.
- Gutierrez C, Schiff R. HER 2: Biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:55-62.
- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389:1134-50.
- Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017;50(1):1-23.
- Navarro JM, Castro CS. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. *Medisur*. 2017;16(1):209-13.
- Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*. 2015;5(10):2929-43.
- Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, De Azambuja E, et al. Luminal B breast cancer: Molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2794-803.
- Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: A critical review. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2568-81.
- Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(4):649-56.
- Alexandrou S, George SM, Ormandy CJ, Lim E, Oakes SR, Caldon E. The proliferative and apoptotic landscape of basal-like breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):1-30.
- Cárdenas-Sánchez J, Erazo Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. *Colima 2019*. *Gac Mex Oncol*. 2019;18(3):141-231.
- Pérez-Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72 del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir*. 2015;83(3):193-8.
- Pérez Zumano SE, Sandoval Alonso L, Tapia Martínez H. Factores de riesgo para cáncer de mama. Revisión de la literatura: Rol potencial de Enfermería. *Enfermería Universitaria*. 2009;6(3).
- Banegas MP, Leng M, Graubard BI, Morales LS. The risk of developing invasive breast cancer in Hispanic women: a look across Hispanic subgroups. *Cancer*. 2013;119(7):1373-80.
- Fejerman L, Romieu I, John EM, Lazcano-Ponce E, Huntsman S, Beckman KB, et al. European ancestry is positively associated with breast cancer risk in Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(4):1074-82.
- Ziv E. Genetics of breast cancer: Applications to the Mexican population. *Salud Publ Mex*. 2011;53(5):415-9.
- Chavarrí-Guerra Y, Blazer KR, Weitzel JN. Genetic cancer risk assessment for breast cancer in Latin America. *Rev Invest Clin*. 2017;69(2):94-102.
- Salinas JJ, Roy R, Dwivedi AK, Shokar NK. Hereditary breast cancer risk analysis in uninsured Mexican-origin women living in the U.S.-Mexico border region. *Hisp Health Care Int*. 2019;17(3):118-24.
- Fragoso-Ontiveros V, Velázquez-Aragón JA, Nuñez-Martínez PM, Mejía-Aguayo ML, Vidal-Millán S, Pedroza-Torres A, et al. Mexican BRCA1 founder mutation: Shortening the gap in genetic assessment for hereditary breast and ovarian cancer patients. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222709.
- Brandan ME, Villaseñor Y. Detección del cáncer de mama: Estado de la mamografía en México. *Cancerología*. 2006;1(3):147-62.
- Aguilar MJ, Neri M, Padilla CA, Pimentel ML, García A, Sánchez AM. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. *Nutr Hosp*. 2012;27(5):1631-6.
- González L, Zambrano A, Lazaro-Trueba I, López E, González JJ, Martín-Pérez J, et al. Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells. *Oncogene*. 2009;28(10):1298-308.
- Amadou A, Fabre A, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, Angeles-Llerenas A, McKenzie F, et al. Hormonal therapy and risk of breast cancer in Mexican women. *PLoS One*. 2013;8(11):e79695.
- Luján JE, García F, Figueroa G, Hernández I, Ayala A. Menarquía temprana como factor de riesgo de cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex*. 2006;74(11):568-72.
- Hawsawi YM, Al-Numair NS, Sobahy TM, Al-Ajmi AM, Al-Harbi RM, Baghdadi MA, et al. The role of BRCA1/2 in hereditary and familial breast and ovarian cancers. *Mol Genet & Genomic Med*. 2019;7(9):1-7.
- Geredeli C, Yasar N, Sakin A. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer patients with high genetic risk in Turkish population. *Int J Breast Cancer*. 2019;2019:9645147.
- Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015;121(3):372-8.
- Pruebas de Cáncer de Mama Hereditario [Internet]. Instituto Nacional de Medicina Genómica 2020 [fecha de acceso: 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.serviciosgenomicos.com/brca2.html>
- Laboratorios de Genómica Médica [Internet]; 2020 [fecha de acceso: 10 de febrero de 2020]. Prueba BCRA1/2 (C8838) para cáncer de mama y ovario. Disponible en: <https://www.genomicamedica.com/cancer-hereditario/cancer-mama-brca1-2>

51. García-Martínez A, Gamboa-Loira B, Tejero EI, Sierra-Santoyo A, Cebrían M, López-Carrillo L. CYP1A1, CYP1B1, GSTM1 and GSTT1 genetic variants and breast cancer risk in Mexican women. *Salud Publica Mex.* 2017;59(5):540-7.
52. Información Estadística del Cáncer de Mama [Internet]. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva del Gobierno de México; 2016 [fecha de acceso: 24 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/Ccnegrs/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>
53. Villarreal-Garza C, Águila C, Platas A, Lara-Guerra H. Cáncer de mama en mujeres jóvenes en México: Necesidades y retos clínicos. *Rev Invest Clin.* 2014;66(6):547-58.
54. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publ Mex.* 2009;51(Suppl 2):S208-S219.
55. Grajales E, Cazares C, Díaz L, de Alba V. Factores de riesgo para el cáncer de mama en México: revisión de estudios en poblaciones mexicanas y México-americanas. *Rev CES Salud Pública.* 2014;5(1):50-8.
56. Bandala C, de la Garza-Montano P, Cortes-Algara A, Cruz-Lopez J, Dominguez-Rubio R, Gonzalez-Lopez J, et al. Association of histopathological markers with clinico-pathological factors in Mexican women with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(18):8397-403.
57. Guerrero CH, Gamboa-Loira B, Mérida-Ortega Á, López-Carrillo L. Dietary glycemic index and glycemic load and risk of breast cancer by molecular subtype in Mexican women. *Nutr Cancer.* 2019;71(8):1283-9.
58. Amadou A, Degoul J, Hainaut P, Chajes V, Biessy C, Torres Mejia G, et al. Dietary carbohydrate, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk among Mexican women. *Epidemiology.* 2015;26(6):917-24.
59. Mérida-Ortega Á, Hernández-Alcaraz C, Hernández-Ramírez RU, García-Martínez A, Trejo-Valdivia B, Salinas-Rodríguez A, et al. Phthalate exposure, flavonoid consumption and breast cancer risk among Mexican women. *Environ Int.* 2016;96:167-72.
60. Beasley JM, Coronado GD, Livaudais J, Angeles-Llerenas A, Ortega-Olivera C, Romieu I, et al. Alcohol and risk of breast cancer in Mexican women. *Cancer Causes Control.* 2010;21(6):863-70.
61. Murillo-Zamora E, Moreno-Macías H, Ziv E, Romieu I, Lazcano-Ponce E, Angeles-Llerenas Á, et al. Association between rs2981582 polymorphism in the FGFR2 gene and the risk of breast cancer in Mexican women. *Arch Med Res.* 2013;44(6):459-66.
62. Connor AE, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Pinkston CM, Boone SD, John EM, et al. Cigarette smoking and breast cancer risk in Hispanic and Non-Hispanic white women: The Breast Cancer Health Disparities Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25(3):299-310.
63. Boone SD, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Connor AE, John EM, Giuliano AR, et al. Active and passive cigarette smoking and mortality among Hispanic and non-Hispanic white women diagnosed with invasive breast cancer. *Ann Epidemiol.* 2015;25(11):824-31.
64. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R2):R128-R138.
65. Bustamante-Montes LP, Flores-Meza B, Hernández-Valero MA, Cárdenas-López A, Dolores-Velázquez R, Borja-Bustamante P, et al. Night shift work and risk of breast cancer in women. *Arch Med Res.* 2019;50(6):393-9.
66. Shen J, Chrisman M, Wu X, Chow WH, Zhao H. Sleep duration and risk of cancer in the Mexican American Mano-a-Mano Cohort. *Sleep Health.* 2019;5(1):78-83.