

# Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+. Abordaje nutricional.

---

*Trabajo Final de Máster Nutrición y salud.*

---

Autora: Laura Saura Martínez  
Directora: Maria Lecha Benet

---

Enero 2020

## Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen .....                                  | 3  |
| Abstract .....                                 | 4  |
| Abreviaturas.....                              | 5  |
| Índice de figuras.....                         | 8  |
| Índice de tablas.....                          | 9  |
| 1. Introducción .....                          | 10 |
| 2. Objetivos.....                              | 16 |
| 3. Metodología.....                            | 17 |
| 4. Resultados.....                             | 20 |
| 5. Discusión.....                              | 43 |
| 6. Aplicación y nuevas líneas de búsqueda..... | 47 |
| 7. Conclusiones.....                           | 48 |
| 8. Bibliografía.....                           | 50 |

## Resumen

El cáncer de mama del subtipo clínico HER2+ (Receptor de Factor Epidérmico 2 positivo) representa un 25% de todos los casos diagnosticados.

La proteína HER2, que pertenece a una familia de cuatro receptores de tirosina quinasas transmembrana, ayuda a controlar la manera en que una célula mamaria sana crece, se divide y se repara. Sin embargo, cuando el gen HER2 no funciona correctamente y hace muchas copias de sí mismo, se produce un crecimiento y división incontrolado de las células.

La sobreexpresión de la proteína HER2, la amplificación del gen ERBB2, o ambas, están asociadas a una mayor agresividad del tumor.

Actualmente se desconoce por qué una persona padece cáncer. Se han indicado distintas causas que pueden aumentar la probabilidad de padecerlo como factores hereditarios, radiación, dieta, hormonas, obesidad, productos químicos, intoxicaciones y hábitos no saludables como alcohol o tabaquismo.

Estudios actuales muestran que un normopeso, una dieta saludable baja en grasa y azúcares simples, con alta proporción de frutas, vegetales y productos integrales, tienen la capacidad de reducir significativamente la morbilidad y el riesgo de recurrencia.

Otros trabajos más específicos se centran en los beneficios de compuestos que se encuentran en determinados alimentos y que tienen la capacidad de inhibir la expresión del oncogén HER2+ y por tanto el crecimiento tumoral.

Estos compuestos son:

- Alimentos que contienen antocianinas
- Ácidos grasos poliinsaturados (ácido oleico 18:1 omega-9)
- Dietas ricas en fibra
- Té verde (Epigallocatequina galato (EGCG))
- Curcumina
- Licopeno

Parece por tanto fundamental un enfoque nutricional para reducir el riesgo de recidivas en cáncer de mama HER2+ y por ello se cree relevante realizar una revisión bibliográfica de los estudios que hasta ahora existen y a partir de ellos realizar unas pautas dietéticas basadas en hechos científicos.

## Palabras clave

Cáncer de mama, HER2+, obesidad, dieta mediterránea, antocianinas, aceite de oliva, licopeno, fibra soluble, té verde y cúrcuma.

## Abstract

Breast cancer of the clinical subtype HER2 + (Epidermal Factor 2 positive receptor) accounts for 25% of all cases diagnosed.

The HER2 protein, which belongs to a family of four transmembrane tyrosine kinase receptors, helps control the way a healthy breast cell grows, splits and repairs. However, when the HER2 gene does not work properly and makes many copies of itself, uncontrolled growth and division of cells occurs.

HER2 protein overexpression, ERBB2 gene amplification, or both, are associated with increased tumor aggressiveness.

It is currently unknown why a person has cancer. Different causes have been indicated that can increase the probability of suffering from it as hereditary factors, radiation, diet, hormones, obesity, chemicals, intoxications and unhealthy habits such as alcohol or smoking.

Current studies show that a normal weight, a healthy diet low in fat and simple sugars, with a high proportion of fruits, vegetables and whole products, have the ability to significantly reduce morbidity and recurrence risk.

Other more specific works focus on the benefits of compounds found in certain foods that have the ability to inhibit the expression of the HER2 + oncogene and therefore tumor growth.

These compounds are:

- Foods containing anthocyanins
- Polyunsaturated fatty acids (18: 1 omega-9 oleic acid)
- Fiber rich diets
- Green tea (Epigallocatechin gallate (EGCG))
- Curcumin
- Lycopene

Therefore, a nutritional approach to reduce the risk of relapses in breast cancer HER2 + seems fundamental and therefore it is considered relevant to carry out a literature review of the studies that exist so far and from them to carry out dietary guidelines based on scientific facts.

## Key words

Breast cancer, HER2 +, obesity, Mediterranean diet, anthocyanins, olive oil, lycopene, soluble fiber, green tea and turmeric.

## Abreviaturas

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>CM</b>                      | Cáncer de mama  |
| <b>REDECAN</b>                 | Red Española de Registros de Cáncer   |
| <b>GLOBOCAN</b>                | Global Cancer Observatory   |
| <b>HER2+</b>                   | Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico 2 positivo   |
| <b>TN</b>                      | Triple negativo   |
| <b>ERBB2</b>                   | Gen codificador de un receptor de tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico.                                    |
| <b>T-DM1</b>                   | Trastuzumab Emtansina   |
| <b>ASCO</b>                    | American Society of Clinical Oncology   |
| <b>ER-</b>                     | Receptores de Estrógeno negativos   |
| <b>ER+</b>                     | Receptores de Estrógeno positivos   |
| <b>PR-</b>                     | Receptores de Progesterona negativos  |
| <b>PR+</b>                     | Receptores de Progesterona positivos  |
| <b>HER2-</b>                   | Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico 2 negativo   |
| <b>RH-</b>                     | Receptor de hormonas negativo   |
| <b>RH+</b>                     | Receptor de hormonas positivo   |
| <b>IHQ</b>                     | Inmunohistoquímica  |
| <b>KI-67</b>                   | Proteína celular  |
| <b>IMC</b>                     | Índice de masa corporal   |
| <b>DM</b>                      | Dieta mediterránea  |
| <b>MRD</b>                     | Enfermedad residual mínima  |
| <b>NF-kb</b>                   | Complejo proteico que controla la transcripción del ADN   |
| <b>IGF-1</b>                   | Factor de crecimiento tipo 1  |
| <b>VEGF</b>                    | Factor de crecimiento endotelial vascular   |
| <b>EGFR</b>                    | Proteína que participa en las vías de señalización celular y que controlan la multiplicación y supervivencia de las células |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Factor de necrosis tumoral  |
| <b>IL-6</b>                    | Proteína elaborada por leucocitos.  |
| <b>IL-8</b>                    | Interleucina-8. Citocina de la familia de las quimiocinas   |
| <b>FTO</b>                     | Gen asociado a la masa grasa y obesidad.  |

|  |   |
|--|---|
| <b>ER<math>\beta</math></b>            | Receptor de estrógeno beta                              |
| <b>pCR</b>                             | Respuesta patológica completa                           |
| <b>DFS</b>                             | Supervivencia libre de enfermedad                       |
| <b>SG</b>                              | Supervivencia general                                   |
| <b>MCF-7</b>                           | Línea celular de cáncer de mama                         |
| <b>MCF-10A</b>                         | Células epiteliales de mama                             |
| <b>IARC</b>                            | Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer |
| <b>ADN</b>                             | Ácido desoxirribonucleico                               |
| <b>ARN</b>                             | Ácido ribonucleico                                      |
| <b>IG</b>                              | Índice glucémico  |
| <b>GSH</b>                             | Glutación   |
| <b>PUFA</b>                            | Ácidos grasos poliinsaturados                           |
| <b>COX</b>                             | Ciclooxigenasa  |
| <b>LOX</b>                             | Lipooxigenasa   |
| <b>AOVE</b>                            | Aceite de oliva virgen extra                            |
| <b>HT</b>                              | Hidroxitirosol  |
| <b>OL</b>                              | Oleuropeína   |
| <b>EPA</b>                             | Ácido graso omega 3                                     |
| <b>DHA</b>                             | Ácido graso omega 3                                     |
| <b>OC</b>                              | Oleocantal  |
| <b>c-Met</b>                           | Factor de transición epitelial mesenquimatoso           |
| <b>LP</b>                              | Lapatinib   |
| <b>FDA</b>                             | Food and drug administration                            |
| <b>BT-474</b>                          | Línea celular positiva para HER2                        |
| <b>SK-BR-3</b>                         | Línea celular positiva para HER2                        |
| <b>EMT</b>                             | Vía de señalización celular                             |
| <b>Wnt/<math>\beta</math>-catenina</b> | Vía de señalización celular                             |
| <b>TGF<math>\beta</math></b>           | Vía de señalización celular                             |
| <b>MDA-MB-231</b>                      | Línea celular de CM                                     |
| <b>w-FA</b>                            | Ácido graso esencial                                    |
| <b>HDAC4</b>                           | Factor epigenético                                      |
| <b>p53</b>                             | Proteína supresora de tumores                           |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>ROS</b>        | Especies reactivas de oxígeno   |
| <b>BAX</b>        | Gen codificador de proteínas  |
| <b>MDA-MB-468</b> | Líneas celulares de CM  |
| <b>CC</b>         | Quinacrina  |
| <b>AMPK</b>       | Complejo enzimático que se activa con el aumento de relación AMP-ATP        |
| <b>G1</b>         | Primera fase del ciclo celular existentes en la división célula eucariota   |
| <b>QBS</b>        | 2-amino-N- quinolin-8-il-bencenosulfamida. Inductor de la apoptosis celular |
| <b>MDA-MB-453</b> | Células subtipo TN  |
| <b>Rho GTPasa</b> | Familia de proteínas clave en la transmisión de señales                     |
| <b>PI3K/AKT</b>   | Vía señalización del crecimiento y supervivencia celular                    |
| <b>COMT</b>       | Enzima catecol-O-metiltransferasa   |
| <b>FAK</b>        | Quinasa de adhesión focal   |
| <b>BRAC</b>       | Antocianinas del arroz negro  |
| <b>Cy-3-glu</b>   | Cianidina-3-o-glucósido   |
| <b>Era36</b>      | Receptor de estrógeno alfa  |
| <b>FASN</b>       | Enzima lipogénica sintasa de ácido graso                                    |
| <b>TAP</b>        | Tapentadol  |
| <b>TAM</b>        | Tamoxifeno  |
| <b>4SNP</b>       | Marcador genético   |
| <b>T47D</b>       | Línea celular positiva para Era   |
| <b>CDK2</b>       | Proteína codificada en humanos per el gen CDK2                              |
| <b>CUR</b>        | Curcumina   |
| <b>CQ</b>         | Cloroquina  |
| <b>STAT3</b>      | Vía de señalización   |
| <b>Skp2</b>       | Proteína quinasa 2 asociada a la fase S                                     |
| <b>P27</b>        | Ciclo celular   |

## Índice de figuras

**Figura 1.** Estimación de la prevalencia de tumores en mujeres en España durante el año 2018 (prevalencia a los 5 años). Fuente GLOBOCAN 2018 (Global Cancer Observatory).

**Figura 2.** Anatomía de la mama

**Figura 3.** Sobreexpresión del receptor HER2

**Figura 4.** Clasificación inmunohistoquímica (IHQ) del cáncer de mama.

**Figura 5.** Número estimado de casos de CM en Europa para mujeres de todas las edades



## Índice de tablas

**Tabla 1.** Número total de artículos publicados para cada búsqueda versus artículos consultados después de aplicar los criterios de inclusión/exclusión.

**Tabla 2.** Resultados bibliométricos que analizan la relación entre obesidad y CM subtipo her2+.

**Tabla 3.** Análisis de los 48 estudios que relacionan CM y IMC.

**Tabla 4.** Resultados bibliométricos de DM y CM.

**Tabla 5.** Resultados bibliométricos de los posibles beneficios del aceite de oliva en la apoptosis de las células del CM.

**Tabla 6.** Resultados bibliométricos de analizan el comportamiento del licopeno en la apoptosis de las células de CM.

**Tabla 7.** Resultados bibliométricos que evalúan los efectos de la fibra soluble en la prevención del CM.

**Tabla 8.** Resultados biométricos de los efectos de las antocianinas respecto el riesgo de CM.

**Tabla 9.** Resultados bibliométricos que analizan la vinculación de las propiedades del té verde en la apoptosis celular.

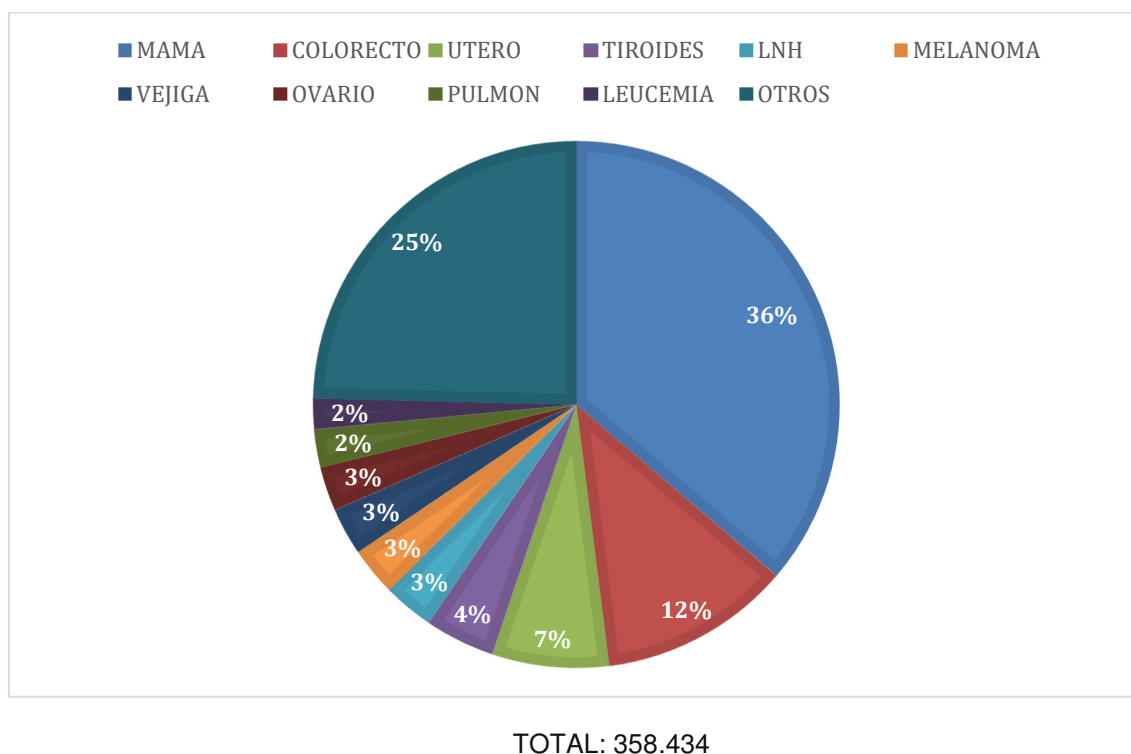
**Tabla 10.** Resultados bibliométricos que analizan los efectos de la curcumina sobre las líneas celulares del CM.

## 1. Introducción

El cáncer de mama (CM) sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo (1).

Se estima que en España el número de casos nuevos diagnosticados de CM en 2019 serán 32.536 según las previsiones realizadas por la Red Española de Registros de cáncer (REDECAN), en comparación a los 26.370 detectados en 2017 (2). La mortalidad en el año 2018 fue de 6.421 pacientes, siendo su prevalencia a los 5 años de 129.928 (1). La prevalencia es la proporción de la población sujeta a la enfermedad en un momento determinado e incluye todas las personas diagnosticadas en el pasado que están vivas, estén curadas o no. Ésta viene determinada por la supervivencia, es decir, a mayor prevalencia hay una mayor supervivencia.

El número absoluto de cánceres diagnosticados en España, continúa en aumento desde hace décadas en probable relación con el aumento poblacional, el envejecimiento de la población, exposición a factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, el sedentarismo y en algunos tipos de cáncer, como en el CM, el aumento de la detección precoz.



**Figura 1.** Estimación de la prevalencia de tumores en mujeres en España durante el año 2018 (prevalencia a los 5 años). Fuente Global Cancer Observatory 2018 (GLOBOCAN)

Todos estos datos estadísticos reflejan el gran impacto social y económico que se atribuye a esta enfermedad.

En términos económicos, los costes totales que supuso el cáncer en España en 2015 fueron de 7.168 millones de euros. Estos datos representaran el 10% del coste sanitario, el 0,66% del PIB y un importe de 154,34 €/persona (3).

Pero para entender mejor el desarrollo de esta enfermedad es necesario conocer qué es el CM.

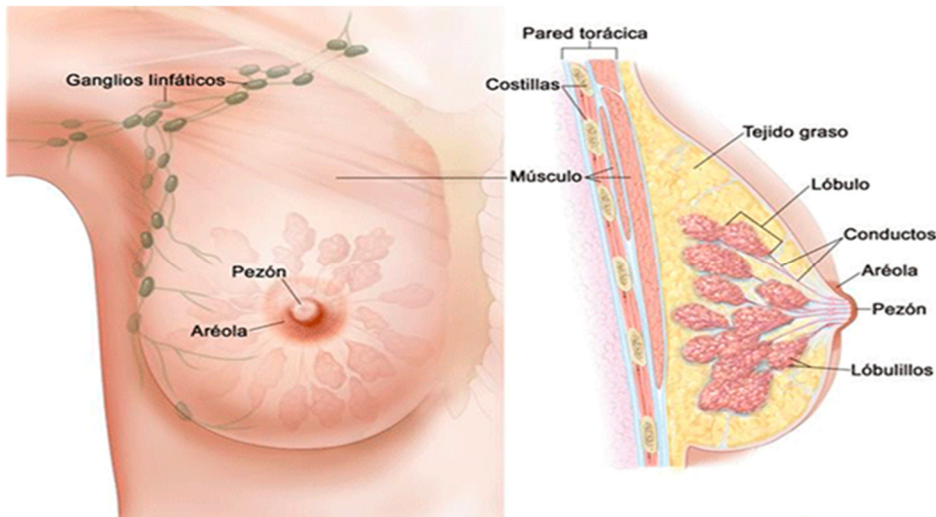
El CM consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de las células del tejido mamario. Estas células cancerosas desarrollan mutaciones que no son reparadas y pierden la capacidad para morir. Tal multiplicación en el número de células llega a formar **tumores** o **neoplasias**, que en su expansión pueden destruir y sustituir a los tejidos normales. Las células tumorales pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos o de la sangre, adhiriéndose a otros tejidos del cuerpo formando metástasis (4).

La mama está formada por 10 o 20 secciones llamadas lóbulos. Cada lóbulo se divide en lobulillos, los cuales contienen las glándulas encargadas de producir leche durante la lactancia, y están unidos por los conductos galactóforos o ductos que conducen la leche hacia el pezón. Entre los lobulillos y los ductos se encuentra la grasa y el tejido fibroso que proporcionan consistencia a la mama.

La mayor cantidad de conductos se localizan en el cuadrante superior externo de la mama. Por esta razón casi el 50% de los tumores malignos se sitúan en esta sección (5).

También contiene vasos sanguíneos con la función de proporcionar sangre a la glándula y vasos linfáticos encargados de recoger la linfa. Éstos confluyen en unas formaciones redondeadas llamadas ganglios linfáticos con función protectora. Los ganglios linfáticos más próximos a la mama se encuentran en la axila y a ambos lados del esternón.

Desde el nacimiento hasta la edad adulta las mamas, bajo el dominio de las hormonas femeninas, sufren numerosos cambios. Su desarrollo ocurre durante la pubertad y se ven influenciadas en la edad reproductiva por los ciclos menstruales. En la menopausia, los niveles hormonales descienden y parte de la glándula mamaria se atrofia y es sustituida por grasa (6).



**Figura 2.** Anatomía de la mama

De acuerdo con la identificación histológica de cuatro marcadores, el CM se divide en cuatro subtipos clínicos diferentes que son: Luminal A, Luminal B, **Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico 2 positivo (HER2 +)** y Triple Negativo (TN) (7).

El Luminal A es el más frecuente (67% de los tumores) y posee una alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular; mientras que el Luminal B presenta niveles menores de receptores de estrógeno y altos niveles de proliferación celular (8).

Los receptores son un tipo específico de proteína que se encuentran en la superficie de las células. A ellos se unen diferentes moléculas que llegan hasta las células tumorales a través de la sangre, y que son las responsables de activar o no funciones en la célula como el crecimiento o la proliferación.

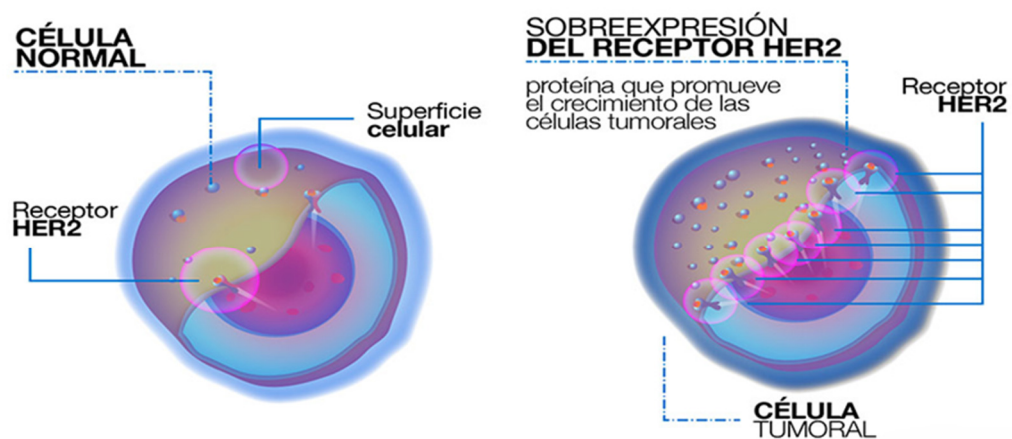
El Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico 2 positivo (HER2+), donde la proteína HER2 pertenece a una familia de cuatro receptores de tirosina quinasas transmembrana, promueve el crecimiento en el exterior de todas las células mamarias (9). Sin embargo, en el 25% de los casos de CM, el gen HER2 no funciona correctamente y hace muchas copias de sí mismo (amplificación), y todos estos genes HER2 extra les indican a las células mamarias que produzcan demasiados receptores HER2 (sobreexpresión); por esta razón se produce un crecimiento y división incontrolado de las células (7). El oncogén HER2 se encuentra en el cromosoma 17q12.

Una célula de un cáncer HER2+ tiene aproximadamente 100 veces más proteínas HER2 que una célula normal.

La sobreexpresión de la proteína HER2, la amplificación del gen ERBB2 codificador de proteínas, o ambas, están asociadas a una mayor agresividad del tumor. Una forma de interrumpir el desarrollo de las células cancerosas es bloquear los receptores, de modo que no puedan recibir señales de crecimiento (10). Es por ello que el receptor HER2 se ha convertido en una de las dianas terapéuticas más importantes en el CM, ya que ha llevado a la investigación y desarrollo de las terapias dirigidas anti-HER2, mejorando el pronóstico de forma ostensible.

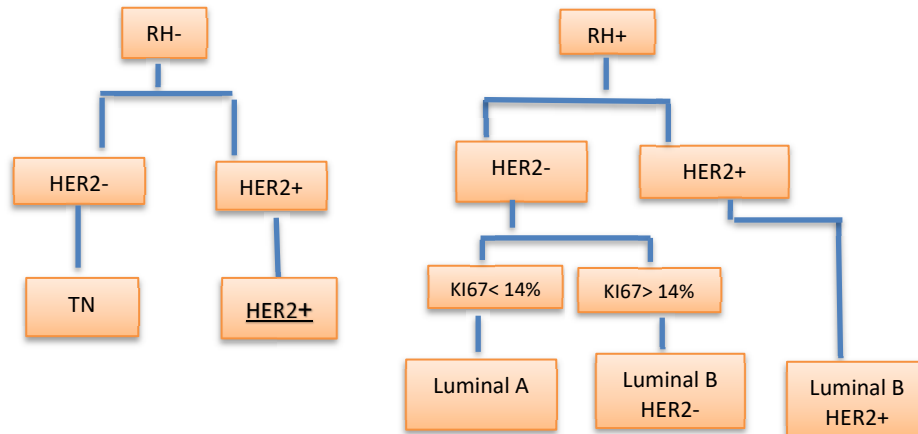
La sobreexpresión de HER2 también identifica a aquellos pacientes que se benefician del tratamiento con agentes que se dirigen al HER2, como trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1) e inhibidores de tirosina quinasa de moléculas pequeñas.

Aun así, las directrices de la ASCO de 2007 exigen que el HER2 se evalúe en cada CM invasivo, ya sea en el momento del diagnóstico o la recurrencia, para guiar la terapia. Actualmente, las pruebas de HER2 se llevan a cabo por varios métodos, aunque es crucial estandarizar las técnicas de prueba para evaluar con precisión el estado de HER2 (11).



**Figura 3.** Sobreexpresión del receptor HER2.

En el cáncer HER2+, las células cancerígenas resultan negativas para los receptores de hormonas (RH-) y positivas para HER2 (12) (13).



**Figura 4.** Clasificación inmunohistoquímica (IHQ) del CM.

KI-67 es una proteína celular cuyo nivel aumenta a medida que éstas se preparan para dividirse y formar nuevas células. Un alto porcentaje de KI-67 en células tumorales indicaría una mayor velocidad de división celular y por tanto peor pronóstico. En el CM, un resultado inferior al 10% se considera bajo y superior al 20% alto.

Actualmente, no es posible saber con exactitud por qué una persona padece cáncer (14). Se ha indicado que factores hereditarios, radiación, dieta, hormonas, obesidad, productos químicos, intoxicaciones y hábitos no saludables como consumo de alcohol o tabaquismo pueden aumentar la probabilidad de padecerlo (15).

Las únicas estrategias disponibles hasta la fecha para evitar el cáncer son las basadas en la prevención primaria, ya que se estima que entre el 80-90% de los cánceres son prevenibles, y en el diagnóstico precoz.

El objetivo primordial de la prevención primaria es reducir la incidencia de una enfermedad mediante cambios de los factores de riesgo asociados a su desarrollo. De hecho, se ha demostrado que los cambios en la frecuencia del cáncer están asociados a factores de riesgo susceptibles de ser modificados mediante estrategias como el seguimiento de un estilo de vida saludable.

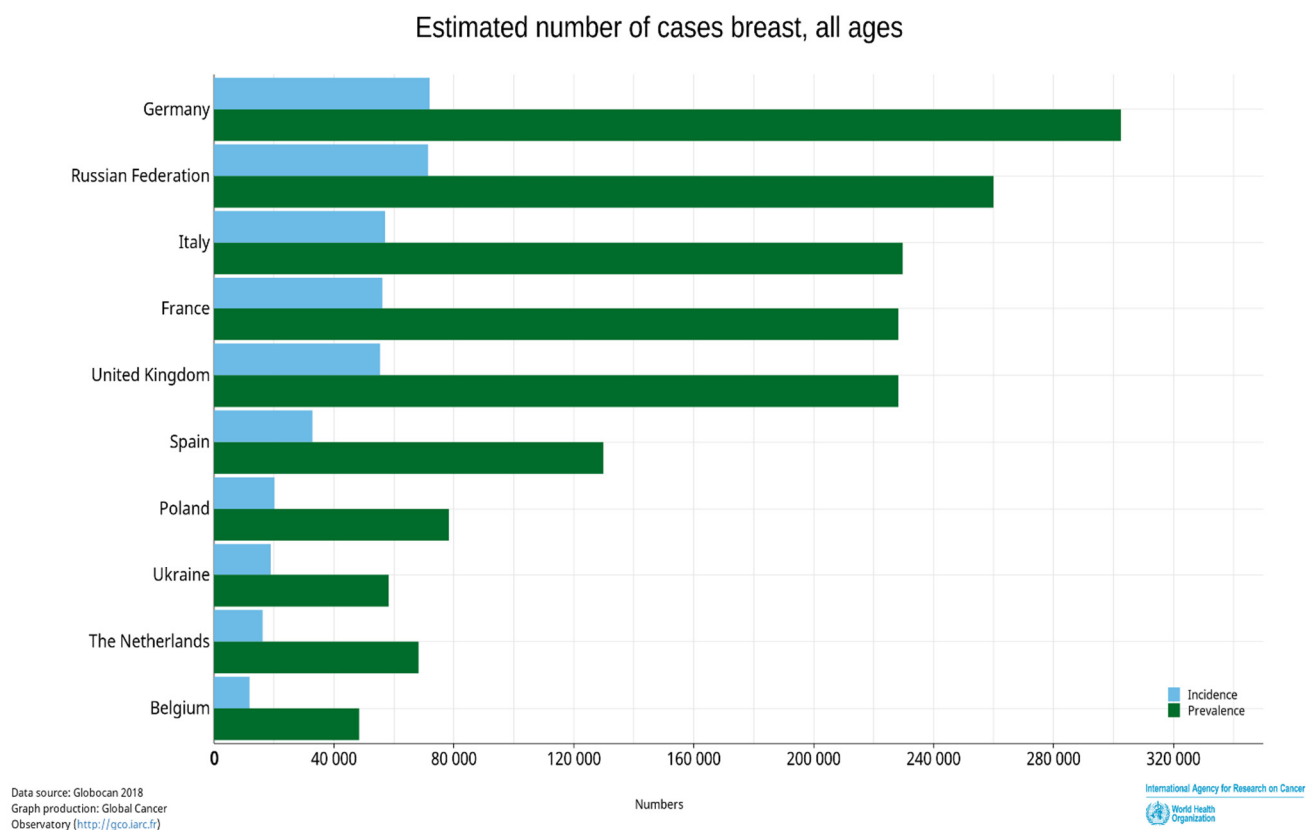
Entre los factores modificables existen estudios que señalan que un índice de masa corporal (IMC) normal, una dieta saludable baja en grasa y azúcares simples acompañada de ejercicio físico, con alta proporción de frutas, vegetales y productos integrales tiene el potencial de reducir significativamente la morbilidad y el riesgo de recurrencia (16).

En países avanzados la dieta es un factor de riesgo relevante para el cáncer y para otras enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades cardiovasculares y obesidad. Se estima, aunque de manera incierta, que a la dieta se le puede atribuir el 35 % de las muertes causadas

por cáncer; no obstante, el estudio de los factores específicos de la dieta asociados a la incidencia y mortalidad es complejo.

Un exceso de ingesta calórica que conduce a la obesidad, está directamente relacionado con un mayor riesgo de padecer CM. Si se reduce el consumo de grasa al 20% del total de calorías y se aumenta la ingestión de fibra de 20 a 30 g/día se podría reducir la mortalidad del cáncer en un 16% aproximadamente.

Por otra parte, estos hábitos dietéticos están interrelacionados con factores genéticos y ambientales no suficientemente investigados. Los estudios sobre dieta y cáncer se han enfrentado a importantes dificultades para el control de sesgos en la medición de la ingesta de nutrientes y componentes nocivos en la dieta; sin embargo, la evidencia científica muestra una relación consistente entre dieta y cáncer. Ejemplo de ello son las inferiores tasas de incidencia para la mayoría de los cánceres observadas en los países del sur de Europa, donde posiblemente la dieta DM (dieta mediterránea) establece un efecto protector en comparación con los países del norte (17).



**Figura 5.** Número estimado de casos de CM en Europa para mujeres de todas las edades (Fuente: International Agency for Research on Cancer)

Otros trabajos más específicos se centran en los beneficios de compuestos que se encuentran en determinados alimentos y que tienen capacidad para inhibir la expresión del oncogén HER2+ y por tanto el crecimiento tumoral. Estos compuestos son las antocianinas (18), ácidos grasos poliinsaturados como el ácido oleico (18:1 omega-9) (19) (20), dietas ricas en fibra (21), té verde (Epigallocatequina galato (EGCG)) (22), curcumina (23) y/o licopeno (24).

Es de gran interés el análisis de la acción protectora de determinados constituyentes específicos que bloquean los efectos carcinogénicos de sustancias producidas en el organismo. Entre estas sustancias se encuentran determinadas vitaminas, agentes antioxidantes y algunos micronutrientes, como el calcio, los beta-carotenos, las vitaminas C y E, los retinoides y el selenio.

El objetivo de este trabajo es la revisión de los estudios que relacionan la importancia de la dieta y control de normopeso con el aumento de la supervivencia en pacientes con CM, así como recoger las orientaciones dietéticas que ayuden a reducir la recidiva en diagnósticos de CM HER2+.

## 2. Objetivos

### a) General:

Revisar estudios que demuestren la disminución de recidivas de CM subtipo Her2+ mediante el control de un normopeso y el seguimiento de una dieta saludable como la mediterránea basada en un mayor consumo de frutas, verduras, leguminosas y cereales integrales.

### b) Específicos:

Revisar estudios que demuestren los beneficios del consumo de alimentos denominados anticancerígenos para mejorar los resultados del tratamiento y disminuir el riesgo de recidivas de CM del subtipo HER2+ después de la terapia.

El objeto de esta revisión específica se centra en los siguientes alimentos:

- Aceite de oliva
- Alimentos que contienen antocianinas (arándanos, cerezas, ciruelas, etc.)
- Té verde
- La curcumina
- El licopeno
- Alimentos que contienen fibra soluble.

### Preguntas investigables:

- ¿Es favorable mantener un normopeso después del tratamiento anticancerígeno para prevenir el riesgo de recidivas?
- ¿Es beneficiosa la DM para disminuir el riesgo de recidivas en CM del subtipo Her2+?
- ¿Pueden algunos alimentos considerados como anticancerígenos favorecer la reducción de recidivas en CM del subtipo HER2+?



### 3. Metodología

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica basada en la evidencia científica que existe en la actualidad sobre el tema planteado.

Las fuentes que se consultaron inicialmente son Google Académico, webs de bibliotecas nacionales e internacionales, repositorios institucionales de universidades nacionales e internacionales y repositorios cooperativos.

Posteriormente y para alcanzar los objetivos de investigación propuestos se ha creído conveniente pormenorizar la búsqueda en bases de datos como Pubmed, Cochrane plus y Scopus para concretar resultados.

#### 3.1. Estrategia de búsqueda:

Las bases de datos que se utilizaron, por ser consideradas como las más fiables por el Instituto de Ciencias de la Salud, son Pubmed, Cochrane plus y Scopus. La búsqueda se basó en la localización de artículos, estudios científicos, tesis o trabajos final de carrera que incluyen en el título o en el "Abstract" diferentes palabras clave combinadas como son CÁNCER DE MAMA, HER2+, OBESIDAD, DIETA MEDITERRANEA, ANTOCIANINAS, ACEITE DE OLIVA, FIBRA SOLUBLE, TÉ VERDE, CURCUMINA Y LICOPENO con los operadores booleanos AND y OR.

La investigación se realizó en cuatro bloques:

#### a) Her2+ y obesidad. Estrategia de búsqueda:

**(Her2+[Title/Abstract]) AND obesity [Title/Abstract]**

Se realizó una revisión de la literatura sobre la asociación clínica entre obesidad y CM Her2+. Para ello se buscaron artículos que identifican la obesidad o el índice de masa corporal (IMC) como factor de riesgo de desarrollar CM Her2+ y ensayos que analizan los efectos de intervenciones como la pérdida de peso.

Dado el gran número de literatura encontrada se concretó la revisión en el subtipo de CM Her2+.

#### b) Her2+ y dieta mediterránea. Estrategia de búsqueda:

**(Her2+[Title/Abstract]) OR (Breast cancer [Title/Abstract]) AND (Mediterranean Diet [Title/Abstract])**

Se completó la búsqueda con el estudio de los artículos relacionados con los beneficios de la DM como factor modificable que disminuye el riesgo de padecer CM.

Dentro de esta estrategia de investigación se incluyó el examen de alimentos típicamente mediterráneos como son:

- el aceite de oliva (ácido oleico (18:1 omega 9)),
- el licopeno presente en tomates, pimientos rojos, sandias y otras verduras y/o frutas rojizas o anaranjadas,
- la fibra soluble que se encuentra en frutas, verduras, semillas, cereales y legumbres,
- las antocianinas presentes en frutos de color rojo, morado o azul.

La búsqueda para estos alimentos se realizó del siguiente modo:

**Her2+[Title/Abstract]) OR (Breast cancer [Title/Abstract]) AND (olive oil [Title/Abstract])**

**Her2+[Title/Abstract]) OR (Breast cancer [Title/Abstract]) AND (lycopene [Title/Abstract])**

**Her2+[Title/Abstract]) OR (Breast cancer [Title/Abstract]) AND (Soluble fiber [Title/Abstract])**

**Her2+[Title/Abstract]) OR (Breast cancer [Title/Abstract]) AND (anthocyanin [Title/Abstract])**

Se amplía la búsqueda con la palabra "breast cancer" + "compuesto" debido a los pocos estudios encontrados exclusivamente para el subtipo histológico her2+.

### **c) Her2+ y té verde (Epigallocatequina galato). Estrategia de búsqueda:**

**(Her2+[Title/Abstract]) OR breast cancer [Title/Abstract] AND (Green tea [Title/Abstract])**

Se realizó una búsqueda de los beneficios del té verde y su acción protectora y/o bloqueadora de efectos carcinógenos.

### **d) Her2+ y curcumina. Estrategia de búsqueda:**

**Her2+[Title/Abstract]) OR (breast cancer [Title/Abstract]) AND (curcumin [Title/Abstract])**

Se analizaron artículos que constatan la acción protectora y antiinflamatoria de la curcumina, así como su capacidad para inhibir la expresión del oncogén Her2+ y por tanto el crecimiento tumoral.

## **3.2. Criterios de inclusión y exclusión:**

Los criterios de inclusión que se establecieron son los siguientes:

- Estudios realizados en los 10 últimos años (de 2009 al 2019).
- Artículos científicos, textos o tesis con el texto completo.
- Artículos relacionados con el abordaje nutricional del tema planteado.
- Publicaciones en castellano e inglés.

En los criterios de exclusión se tuvieron en cuenta:

- Fuentes no fiables como blogs nutricionales.
- Artículos en los que el texto completo es inaccesible.
- Estudios realizados con anterioridad al periodo detallado en el criterio de inclusión.
- Artículos únicamente de carácter médico que eluden conceptos nutricionales.

### 3.3. Búsqueda y resultados:

Después de aplicar los criterios de inclusión y de exclusión mencionados en el apartado anterior se obtuvieron los resultados representados en la tabla 1, a partir de los cuales se elaboró la presente revisión.

**Tabla 1. Relación del total de artículos publicados para cada búsqueda y artículos consultados después de aplicar los criterios de inclusión/exclusión.**

| Palabra Clave  | PUBMED                 |                       | COCHRANE PLUS          |                       | SCOPUS                 |                       |
|--|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|  | N ° total de Artículos | Artículos consultados | N ° total de Artículos | Artículos consultados | N ° total de Artículos | Artículos consultados |
|  | Her2+ y obesidad       | 124                   | 45                     | 11                    | 1                      | 84                    |
| Her2+ o Breast cancer (CM) y dieta mediterránea      | 135                    | 14                    | 18                     | 0                     | 105                    | 5                     |
| <b>Alimentos que integran la dieta mediterránea:</b> |                        |                       |                        |                       |                        |                       |
| I. Her2+ o Breast cancer (CM) y aceite de oliva      | 119                    | 16                    | 15                     | 0                     | 143                    | 7                     |
| II. Her2+ o Breast cancer (CM) y licopeno            | 59                     | 6                     | 19                     | 0                     | 70                     | 1                     |
| III. Her2+ o Breast cancer (CM) y fibra soluble      | 14                     | 5                     | 18                     | 0                     | 213                    | 0                     |
| IV. Her2+ o Breast cancer (CM) y antocianinas        | 76                     | 13                    | 18                     | 0                     | 94                     | 5                     |
| Her2+ o breast cancer (CM) y té verde                | 334                    | 15                    | 18                     | 0                     | 1                      | 0                     |
| Her2+ o Breast cancer (CM) y curcumina               | 612                    | 27                    | 19                     | 8                     | 1                      | 0                     |

## 4. Resultados:

### 4.1. Resultados que representan la relación entre obesidad y CM:

En primer lugar, se evalúan los resultados que establecen una vinculación entre obesidad o IMC y el CM subtipo her2+.

**Tabla 2.** Resultados bibliométricos que analizan la relación entre obesidad y CM subtipo her2+.

|   | Estudio   | País/Base de datos | Resultados   |
|---|---|--------------------|--|
| 1 | Blair CK et al., 2019, La obesidad y la supervivencia entre una cohorte de pacientes con cáncer de mama está parcialmente mediada por las características del tumor   | EEUU/Pubmed        | Las mujeres obesas con CM tipo Luminal A y tipo Luminal B tenían 1,8 veces más probabilidades de morir de cáncer en comparación con las mujeres de peso normal. En los análisis de medición, la proporción del exceso de mortalidad atribuible a las características del tumor fue del 36,1% en general, del 41% para la enfermedad tipo Luminal A y 38% para el tipo Luminal B. La obesidad no se asoció con la mortalidad específica por CM entre las mujeres que tenían tumores que expresaban un exceso Her2 o TN.   |
| 2 | Jeong SH et al., 2019, Índice de masa corporal y riesgo de subtipos moleculares de cáncer de mama en mujeres coreanas: un estudio de casos y controles  | Corea/Pubmed       | En mujeres premenopáusicas, el riesgo de CM de subtipo TN aumentó para mujeres obesas. Por el contrario, en mujeres premenopáusicas con normopeso o bajo peso, los subtipos más frecuentes fueron Luminal A y HER2.<br>En mujeres posmenopáusicas con obesidad, los subtipos de CM que mostraron mayor riesgo fueron Luminal A, Luminal B/ HER2- y subtipo TN.<br>En conclusión, los hallazgos sugirieron que el efecto del IMC sobre el CM difiere según los distintos subtipos y receptores hormonales y según el estado de la menopausia en la mujer.   |
| 3 | Wang K et al.2019, Importancia clínica y pronóstica del índice de masa corporal (IMC) entre pacientes con cáncer de mama en China occidental: una cohorte retrospectiva multicéntrica basada en el Grupo de Cooperación Clínica de China Occidental (WCCCG) | China/Pubmed       | Las pacientes premenopáusicas, con sobrepeso y obesidad tendían a tener un tamaño de tumor grande y del subtipo TN en comparación con pacientes de peso normal. Por el contrario, las pacientes premenopáusicas con bajo peso tenían un riesgo significativamente mayor de HER2+ y metástasis a distancia.<br>Las pacientes posmenopáusicas con obesidad mostraron mayor riesgo de tumor grande, grado nuclear III e invasión linfovascular en comparación con pacientes con normopeso.<br>En conclusión, el bajo peso y la obesidad se asocian a características patológicas agresivas, independientemente del estado de la menopausia.   |
| 4 | Azrad M et al, 2019. El aumento de peso en los adultos acelera la aparición del cáncer de seno  | EEUU/Pubmed        | Se observó una tendencia lineal significativa en los cuartiles de cambio de IMC para edades más tempranas en el momento del diagnóstico de CM. En los análisis, que se estratificaron por subtipo de tumor y estado menopáusico, se siguieron observando tendencias lineales significativas para edades más tempranas en cuartiles de IMC para ER ±, PR ±, HER2 +, en los estados pre y posmenopáusico.<br>En conclusión, las mujeres que aumentan de peso durante la edad adulta no solo corren el riesgo de padecer CM, sino que también pueden experimentar un inicio más temprano de la enfermedad.  |
| 5 | Kim JY et al, 2019. El papel pronóstico del índice de masa corporal es diferente según el estado de la menopausia y el subtipo de tumor en pacientes con cáncer de mama.  | Corea/Pubmed       | El bajo peso y la obesidad tenían un impacto negativo en la supervivencia libre de recaídas, pero no afectaban la supervivencia general. El papel pronóstico del IMC fue diferente según el subtipo tumoral y el estado menopáusico.<br>En pacientes con RH+/HER2- (luminal A o luminal B HER2-), el bajo peso se asoció con una supervivencia sin recaídas y una supervivencia general en mujeres premenopáusicas.<br>En contraste, la obesidad tuvo un impacto negativo en la supervivencia libre de recaída y la supervivencia general en pacientes posmenopáusicas.<br>El bajo peso pudo tener un papel pronóstico negativo en pacientes con RH+/HER2+ (luminal B HER2+). Sin embargo, el IMC no afectó el resultado de los pacientes RH -/ HER2 + (HER2+) y RH -/ HER2- (TN).<br>En conclusión, el impacto del IMC en el resultado del CM depende del subtipo tumoral y del estado menopáusico. En pacientes con HR (+) HER2 (-) (luminal B HER2+), el bajo peso y la obesidad tuvieron un papel pronóstico negativo en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente. |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |  |                        |  |
|----|--|------------------------|--|
| 6  | Ayoub NM et al,2019. Impacto de la obesidad en las características clinicopatológicas y el pronóstico de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama pre y posmenopáusico: un estudio institucional retrospectivo. | Jordania/Pubmed/Scopus | <p>Las pacientes obesas con CM tuvieron un pronóstico peor en comparación con los casos no obesos. La estratificación del análisis de datos basada en el estado de la menopausia reveló asociaciones significativas entre la obesidad y cada uno de los estadios y grados del tumor entre las pacientes posmenopáusicas, pero no premenopáusicas. Del mismo modo, las pacientes obesas posmenopáusicas tuvieron peor pronóstico en comparación con sus homólogas no obesas. Un hallazgo que también estuvo ausente entre las pacientes con CM premenopáusico.</p> <p>No se encontró asociación significativa entre el IMC con el estado de expresión de los receptores hormonales, HER2, invasión linfovascular y subtipos moleculares entre los pacientes.</p> <p>El IMC fue un detector significativo de recurrencia de la enfermedad en la cual las pacientes obesas con cáncer CM tenían el doble de probabilidades de desarrollar recurrencia locoregional y distante en comparación con los casos no obesas.</p> <p>En conclusión, la obesidad se asoció con estadio avanzado y grado de carcinoma de mama en el momento del diagnóstico. El impacto del IMC sobre las características clinicopatológicas y el pronóstico se limitó a los casos posmenopáusicos.</p> |
| 7  | Ecker BL et al,2019. Impacto de la obesidad en la recurrencia del cáncer de mama y la enfermedad residual mínima.  | EEUU/Pubmed            | <p>Los cánceres recurrentes surgen del conjunto de células tumorales residuales, o enfermedad residual mínima (MRD), que sobrevive al tratamiento primario.</p> <p>En estos estudios se proporciona un modelo de ratón genéticamente modificado para el estudio de la asociación de la obesidad inducida por la dieta con la recurrencia del CM.</p> <p>En conclusión, este modelo estableció que la asociación entre la obesidad y el riesgo de recurrencia es de naturaleza causal y sugieren que la obesidad está asociada con una mayor supervivencia y persistencia de las células tumorales residuales.</p>  |
| 8  | Uomori T et al, 2019. El CM en mujeres posmenopáusicas delgadas podría tener características patológicas específicas   | Japón/Pubmed           | <p>No hubo diferencias en los factores examinados, como el tamaño del tumor según el IMC del paciente. Por otro lado, los valores medios de Ki67 fueron significativamente más altos en pacientes delgados que en pacientes obesos. Asimismo, los tumores HER2+ se observaron con mayor frecuencia en pacientes delgados.</p> <p>En conclusión, las mujeres posmenopáusicas delgadas tenían tumores más agresivos, lo que aparentemente contradice la opinión generalizada sobre el CM en mujeres obesas.</p>  |
| 9  | Zhang L, et al, 2019. Comparación de los factores de riesgo de CM entre los subtipos moleculares: un estudio de solo caso  | China/Pubmed           | <p>Se encontró similitud en la distribución de factores y riesgo entre los cuatro subtipos moleculares de CM.</p> <p>La proporción de sobrepeso y la obesidad fue menor en el subtipo HER2.</p> <p>Las mujeres con edad de menarquia <math>\leq 13</math> años tenían más probabilidades de encontrarse en el grupo de subtipo basal.</p> <p>En el caso posmenopáusico fueron más frecuentes los subtipos enriquecidos con HER2 y basales.</p> <p>Las mujeres con enfermedad mamaria benigna y mayor densidad mamaria fueron más comunes en el subtipo HER2.</p>   |
| 10 | Trestini I et al,2018. Implicación clínica de los cambios en la composición corporal y el peso en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y metastásico   | Italia/Pubmed          | <p>Se destacaron hallazgos que enfatizaron el papel potencial de la composición corporal para predecir la dosis, la toxicidad y la eficacia de la quimioterapia individualizada, con el fin de mejorar el estado de salud general y el pronóstico. Los datos limitados producidos en el entorno metastásico no indicaron un impacto del peso corporal en el resultado de los pacientes.</p>  |
| 11 | Níquel A et al, 2018. Los adipocitos inducen distintos perfiles de expresión génica en las células tumorales mamarias y mejoran la señalización inflamatoria en las células invasivas de cáncer de mama.             | Alemania/Pubmed        | <p>Se investigaron los cambios moleculares en las células de CM inducidas por adipocitos coexistentes.</p> <p>El estudio con adipocitos reveló cambios en el patrón de expresión génica global en las diferentes líneas celulares de CM. Los datos revelaron que en ER+, hubo un enriquecimiento significativo para los genes objetivo del receptor hormonal.</p> <p>En células TN, el cultivo con adipocitos condujo a la inducción de genes proinflamatorios, que implicaron genes de la vía de señalización de NF-Kb (complejo proteico que controla la transcripción del ADN).</p> <p>Usando un inhibidor específico de NF-Kb, estos efectos disminuyeron significativamente.</p> <p>Finalmente, las capacidades migratorias aumentaron en las células de CM TN en el cultivo con adipocitos.</p> <p>En conclusión, los estudios ilustran que los factores secretados por los adipocitos tienen un impacto significativo en la biología molecular de las células de CM.</p>  |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |  |                 |   |
|----|--|-----------------|---|
| 12 | Nattenmüller CJ et al, 2018. Obesidad como factor de riesgo para subtipos de cáncer de mama: resultados de un estudio de cohorte prospectivo   | Alemania/Pubmed | <p>Entre mujeres premenopáusicas, un IMC alto se asoció con un riesgo elevado de tumores menos agresivos, es decir, ER +, PR +, HER2-, Ki67 bajo, Bcl-2 + y p53-, pero no con riesgo de subtipos de tumores más agresivos.</p> <p>Para mujeres posmenopáusicas, el IMC se asoció significativamente con tumores menos agresivos.</p> <p>Finalmente, entre las mujeres pre y perimenopáusicas, los modelos de Cox (análisis de supervivencia) no revelaron asociaciones lineales significativas entre el IMC y el riesgo de ningún subtipo de tumor, aunque los análisis realizados con terciles de IMC mostraron un riesgo significativamente menor de tumores menos agresivos para las mujeres en el tercil más alto.</p> <p>En conclusión, los resultados sugirieron que la obesidad está relacionada con el riesgo de tumores de mama con menor agresividad.</p>   |
| 13 | Cho WK et al, 2018. Efecto del índice de masa corporal sobre la supervivencia en pacientes con cáncer de mama según el subtipo, el síndrome metabólico y el tratamiento.   | Corea/Pubmed    | <p>El IMC <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup> fue un factor desfavorable para la supervivencia general pero no para la supervivencia libre de enfermedad. En el subgrupo HR + / HER2-, la supervivencia sin enfermedad ni recaída y supervivencia general fue mayor en pacientes con IMC <math>&lt;25</math> kg /m<sup>2</sup> que <math>\geq 25</math> kg /m<sup>2</sup>. En pacientes con más de un síndrome metabólico, el IMC fue un factor desfavorable para la supervivencia general.</p> <p>En conclusión, el IMC <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup> fue un factor de supervivencia desfavorable, particularmente en pacientes con CM HR + / HER2 -.</p>  |
| 14 | Ma H et al, 2018. Índice de masa corporal a los 18 años e índice de masa corporal reciente en relación con el riesgo de cáncer de mama en general y los subtipos definidos por ER / PR / HER2 en mujeres blancas y mujeres afroamericanas: un análisis agrupado. | EEUU/Pubmed     | <p>El IMC a los 18 años se asoció inversamente con el riesgo de CM, particularmente entre las mujeres premenopáusicas.</p> <p>Esta asociación inversa no difirió entre los subtipos definidos por ER / PR / HER2 o por raza.</p> <p>El IMC actual de la paciente no se asoció con el riesgo de CM premenopáusico después del ajuste del IMC a los 18 años; sin embargo, el análisis de los efectos conjuntos del IMC a los 18 años y el IMC actual mostró que las mujeres premenopáusicas en las categorías más altas de las dos medidas de IMC (<math>\geq 25</math> kg /m<sup>2</sup> a los 18 años y <math>\geq 30</math> kg /m<sup>2</sup> para el IMC reciente) tenían un riesgo 46% menor de CM que las mujeres premenopáusicas en las categorías más bajas de las dos medidas. Ninguna de las medidas de IMC se asoció significativamente con el riesgo de CM posmenopáusico.</p> <p>En conclusión, los hallazgos indicaron que un IMC alto cerca del final de la adolescencia disminuyó el riesgo de todos los subtipos de CM premenopáusico definidos por ER / PR / HER2 y también sugirió que este beneficio podría maximizarse entre las mujeres premenopáusicas con un IMC alto durante sus años premenopáusicos.</p> |
| 15 | Freitas-Alves DR et al, 2018.El polimorfismo PTGS2 rs689466 favorece la recurrencia del cáncer de mama en pacientes obesas   | Brasil/Pubmed   | <p>La obesidad implicó una producción elevada de estrógenos y estímulos proinflamatorios dentro del tejido adiposo, con la activación de la vía de la ciclooxigenasa-2 (enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas). Este estudio, evaluó el impacto de los cuatro polimorfismos del gen de la ciclooxigenasa-2 más común en combinación con la obesidad, sobre el riesgo de progresión del CM.</p> <p>La obesidad no afectó la progresión de la enfermedad, mientras que los genotipos variantes rs689466 aumentaron el riesgo de recurrencia entre pacientes obesos, ya sea para luminal o tumores HER2 y TN. Del mismo modo, el haplotipo * 4, que contiene la variante rs689466, se asoció con una supervivencia libre de enfermedad más corta entre los pacientes obesos, ya sea en luminal o tumores tipo HER2 y triple negativo. Tal impacto perjudicial de la variante rs689466 en la supervivencia libre de enfermedad se restringió a mujeres posmenopáusicas con obesidad.</p> <p>En conclusión, el genotipado de la ciclooxigenasa-2 puede agregarse a la evaluación pronóstica de pacientes obesas con CM.</p>  |
| 16 | Martel S et al, 2018. Impacto del índice de masa corporal en los resultados clínicos de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2.   | Bélgica/Pubmed. | <p>En este estudio se incluyeron pacientes con CM HER2+ tratadas con trastuzumab. Se calculó el IMC en el momento del diagnóstico y los resultados fueron los siguientes: el 53,5% de las pacientes tenían normopeso /bajo peso y el 46,5% sobrepeso/obesidad.</p> <p>La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14.8 meses en el grupo IMC <math>&lt;25</math> grupo y 15.7 meses en el grupo IMC <math>\geq 25</math>.</p> <p>La mediana de supervivencia general fue de 58.6 meses en el IMC <math>&lt;25</math> grupo y 52.6 en el IMC <math>\geq 25</math> grupo.</p> <p>La tasa de respuesta global fue del 71,7% y el 65,9% y la tasa de beneficio clínico fue del 82,1% en el grupo IMC<math>&lt;25</math> y 83,3% en el grupo IMC <math>\geq 25</math>.</p> <p>En conclusión, el IMC no parece estar asociado con resultados clínicos en pacientes con CM HER2+.</p>   |
| 17 | Brouckaert O et al, 2018. Índice de masa corporal, edad al diagnóstico de cáncer de mama y subtipo de cáncer de mama: un estudio transversal.  | Bélgica/Pubmed  | <p>Se asoció el IMC antes y después de la menopausia con la edad en el momento del diagnóstico de CM y con la probabilidad de que el CM pertenezca a cierto fenotipo. En conclusión, existe una relación lineal del IMC con las probabilidades de los fenotipos de CM tipo Luminal B y HER2, pero solo en mujeres posmenopáusicas.</p>  |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |  |                |   |
|----|--|----------------|---|
| 18 | Ray A, 2017. Expresión de HER2 ligada a tumores: asociación con obesidad y microambiente relacionado con lípidos   | EEUU/Pubmed    | <p>El aumento de ciertos tipos de lípidos en personas obesas y el exceso de tejido adiposo liberó muchas citocinas / adipocinas similares a las hormonas, que generalmente eran de naturaleza proinflamatoria. La leptina era una de esas adipocinas y estaba significativamente relacionada con las vías de señalización intracelular de otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el HER2.</p> <p>Por el contrario, HER2 tuvo ciertos efectos en condiciones normales como la diferenciación de preadipocitos, la salud cardiovascular y el metabolismo de vitaminas.</p> <p>Se observaron carcinogénesis relacionadas con la obesidad, características como resistencia a la insulina y elevación de IGF-1. Tanto IGF-1 como leptina pueden modular las vías de señalización de EGFR (proteína que participa en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación y supervivencia de las células) y HER2.</p> <p>Aunque los estudios clínicos mostraron resultados mixtos, el comportamiento de las células tumorales HER2 +, se vio alterado por varios factores, como la obesidad, la leptina y los ácidos grasos.</p> |
| 19 | Liu YL et al, 2018. Obesidad y supervivencia en el contexto del cáncer de mama neoadyuvante: papel del subtipo tumoral en una población étnicamente diversa. | EEUU/Pubmed    | <p>En este estudio, la obesidad se asoció con una peor supervivencia libre de enfermedad y una peor supervivencia general.</p> <p>En la enfermedad HR + / HER2- , hubo una interacción entre la obesidad y la terapia hormonal con respecto a la supervivencia general pero no a la supervivencia libre de enfermedad. En aquellos que recibieron tamoxifeno, la obesidad se asoció con una peor supervivencia general. En aquellos que recibieron un inhibidor de aromatasas, no hubo asociación entre la obesidad y la supervivencia general.</p> <p>En CM TN, la obesidad se asoció con una peor supervivencia libre de enfermedad y una tendencia hacia una peor supervivencia general. En la enfermedad HER2 +, la obesidad se asoció con una tendencia hacia una peor supervivencia libre de enfermedad, pero no supervivencia general.</p> <p>En conclusión, la obesidad puede afectar negativamente la supervivencia, con diferencias entre los subtipos de tumores.</p>  |
| 20 | Engin A, 2017. Cáncer de mama asociado a la obesidad: análisis de factores de riesgo   | Turquía/Pubmed | <p>El desarrollo de CM en mujeres obesas pudo verse afectado por numerosos factores como son: el aumento de los niveles de estrógenos, (debido a la excesiva actividad de la aromatasas del tejido adiposo), la sobreexpresión de las citocinas proinflamatorias, la resistencia a la insulina, la hiperactivación de las vías de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), las adipocinas derivadas de adipocitos, la hipercolesterolemia y el estrés oxidativo excesivo.</p> <p>Si bien el mayor riesgo de CM con la terapia de reemplazo hormonal fue particularmente evidente entre las mujeres delgadas, en las mujeres posmenopáusicas que no tomaron hormonas exógenas, la obesidad actuó como factor predictivo de CM.</p> <p>Además, el aumento del colesterol en plasma condujo a la formación acelerada de tumores agresivos. A diferencia de las mujeres posmenopáusicas, las mujeres premenopáusicas con alto IMC estaban inversamente asociadas con el riesgo de CM.</p> <p>En conclusión, la obesidad, fue un factor predictivo de CM.</p>  |
| 21 | Gershuni V et al, 2017. La distribución del subtipo de cáncer de seno es diferente en mujeres de peso normal, con sobrepeso y obesas                         | EEUU/Pubmed    | <p>Según el estudio, las mujeres obesas o con sobrepeso tuvieron más probabilidades de presentar CM TN y las mujeres de peso normal CM Her2 +.</p> <p>En conclusión, se demostró que la distribución del subtipo de CM varía significativamente según el estado del IMC. Los resultados sugirieron que la obesidad podría activar vías moleculares distintas del conocido circuito de obesidad / estrógenos en la patogénesis del CM.</p>   |
| 22 | D G. et al.2017.Efecto combinado de la obesidad y la diabetes en los resultados del cáncer de mama precoz: un estudio observacional prospectivo              | Italia/Scopus  | <p>En el momento del diagnóstico, el número de pacientes con obesidad y la diabetes era mayor, tenían tumores más grandes y un peor resultado en comparación con pacientes sin obesidad o diabetes. Estos datos sugieren que la salud metabólica influye en el pronóstico de las pacientes afectadas por el CM temprano.</p>  |
| 23 | Gui, Y. et al. 2017La asociación entre las adipocinas relacionadas con la obesidad y el riesgo de cáncer de mama: un metaanálisis.                           | China/Scopus   | <p>El estudio demuestra que los sujetos con IMC &gt; 25 kg / m2 tenían niveles de adiponectina más bajos y niveles más altos de leptina y de factor de necrosis tumoral <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>) que aquellos con IMC &lt;25 kg/m2. La disminución de las concentraciones de adiponectina y el aumento de las concentraciones de leptina, IL-6 (proteína elaborada por los leucocitos y otras células del cuerpo), IL-8 (interleucina-8), TNF-<math>\alpha</math>, resistina (hormona presente en el tejido adiposo) y visfatina (citoquina del tejido adiposo) se asociaron significativamente con el riesgo de CM. Los niveles de adipocina se asociaron fuertemente con el CM entre las mujeres asiáticas en comparación con las mujeres no asiáticas.</p> <p>En conclusión, los resultados podrían explicar la relación de obesidad y niveles de adipocinas con el riesgo de CM, especialmente en mujeres asiáticas.</p>   |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |   |                 |  |
|----|---|-----------------|--|
| 24 | Nyrop KA et al, 2017. Cambios de peso en las supervivientes de cáncer de mama posmenopáusicas durante 2 años de terapia endocrina: una revisión de la tabla retrospectiva   | EEUU/Pubmed     | Las supervivientes de CM en etapa temprana posmenopáusica, tenían en su mayoría un peso estable o perdió peso durante los primeros 2 años de enfermedad. La mayor complejidad de la enfermedad y el tratamiento asociado presentaron un mayor riesgo relativo para el aumento de peso.   |
| 25 | Sahin S et al, 2017. La asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos inmunohistoquímicos en el cáncer de mama.  | Turquía/ Pubmed | Se encontró que el subtipo HER2 / tipo luminal era significativamente mayor en pacientes con sobrepeso posmenopáusico. Sin embargo, el IMC no tuvo ningún otro efecto significativo sobre la supervivencia y los subtipos inmunohistoquímicos en pacientes posmenopáusicas. En conclusión, el IMC era un factor independiente en pacientes con CM, con una asociación que indicaba una disminución de la incidencia del subtipo luminal y una mayor incidencia del subtipo TN entre las pacientes premenopáusicas. Sin embargo, esta importancia no se encontró en pacientes posmenopáusicas.  |
| 26 | Chen L et al, 2016. Índice de masa corporal y riesgo de cáncer de mama luminal, sobreexpresivo de HER2 y triple negativo.   | EEUU/Pubmed     | Las mujeres premenopáusicas obesas tenían un 82% de riesgo aumentado de CM TN en comparación con las mujeres cuyo IMC <25 kg /m2 y aquellos en el cuartil de mayor peso tuvieron un aumento del 79% de riesgo de enfermedad TN en comparación con los del cuartil más bajo. Entre mujeres posmenopáusicas la obesidad se asoció con una reducción de los riesgos de los cánceres TN. En conclusión, los resultados sugirieron que la obesidad tiene impactos divergentes en el riesgo de subtipos agresivos de CM en mujeres premenopáusicas versus posmenopáusicas, lo que puede contribuir a las tasas de incidencia más altas de cánceres TN observadas entre mujeres más jóvenes.                        |
| 27 | Crispo A et al, 2016. Peso corporal y riesgo de subtipos de cáncer de mama molecular entre mujeres mediterráneas posmenopáusicas.   | Italia/Pubmed   | Los hallazgos sugirieron el papel potencial de la grasa abdominal en el desarrollo de subtipos moleculares específicos de CM en mujeres posmenopáusicas. Además, apoyaron la importancia de la resistencia a la insulina en el desarrollo de HER2+, aunque éste pareció ser más fuerte cuando los receptores hormonales se coexpresaban. El análisis multivariado ajustado mostró que el IMC alto y la circunferencia de cintura alta estaban inversamente correlacionados con el subtipo triple positivo en comparación con el luminal B para mujeres posmenopáusicas.  |
| 28 | Tan A et al, 2015. Sobreexpresión de la masa grasa y el gen asociado a la obesidad (FTO) en el cáncer de mama y sus implicaciones clínicas.   | China/Pubmed    | El gen asociado a la masa grasa y obesidad (FTO) se expresó tanto en tejidos epiteliales mamarios como en CM, pero con diferente grado. El nivel de expresión de FTO en tejidos de CM fue significativamente mayor que el de los tejidos de mama adyacentes. El porcentaje de expresión positiva para FTO en casos con amplificación de receptor hormonal (HR) negativo y HER2 fue significativamente mayor que en aquellos con HR positivo y HER2 negativo. En conclusión, el estudio sugirió que la expresión de FTO pudo tener un papel vital en la carcinogénesis del CM, especialmente en el sobreexpresado con HER2.   |
| 29 | Bowers LW et al, 2015. La obesidad suprime la expresión beta del receptor de estrógeno en las células de cáncer de mama a través de una vía mediada por HER2.   | EEUU/Pubmed     | El objetivo de este estudio fue determinar el impacto de la obesidad en la expresión de ERβ (una mayor expresión de este receptor de estrógeno beta se correlaciona con una mejor respuesta al tratamiento y supervivencia) de células de CM. Según los datos que se obtuvieron a partir del estudio, se concluyó que los factores sistémicos asociados a la obesidad suprimieron la expresión de ERβ en las células de CM a través de una vía mediada por HER2, lo que condujo a un mayor crecimiento celular. En conclusión, los mecanismos que mediaban este efecto pudieron proporcionar información sobre cómo se regulaba la expresión de ERβ y cómo la obesidad promovió una enfermedad más agresiva. |
| 30 | Jeon YW, et al. 2015. Relación entre el índice de masa corporal y la expresión de receptores hormonales o del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano con respecto a la supervivencia al cáncer de mama. | Corea/Pubmed    | En el estudio se observó una relación en forma de U entre el IMC en el momento del diagnóstico y la deficiente supervivencia general y específica en pacientes con CM. Sin embargo, la obesidad en el subgrupo ER y / o PR + / HER2- y el bajo peso en el subgrupo ER y PR- / HER2 + fueron factores de mal pronóstico.  |
| 31 | Widschwendter P et al, 2015. La influencia de la obesidad en la supervivencia en el cáncer de mama temprano y de alto riesgo: resultados del ensayo aleatorio SUCCESS A   | Alemania/Pubmed | La obesidad severa (IMC ≥ 40) empeora significativamente el pronóstico en pacientes con CM temprano, particularmente para tumores TN.  |
| 32 | Kwan ML et al, 2015. Asociación de alta obesidad con subtipos intrínsecos de cáncer de mama PAM50 y expresión génica.   | EEUU/Pubmed     | Las pacientes altamente obesas tienen más probabilidades de tener subtipos de tumores asociados con una alta proliferación y un peor pronóstico.   |



Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |   |                  |  |
|----|---|------------------|--|
| 33 | Fontanella C et al.2015. Impacto del índice de masa corporal en el resultado del tratamiento neoadyuvante: un análisis agrupado de ocho ensayos prospectivos de cáncer de mama neoadyuvante.                            | Alemania/Pubmed  | Se evaluó el impacto del IMC en la respuesta patológica completa (pCR), libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia general (SG), de acuerdo con los subtipos de CM en pacientes con CM primaria tratados con quimioterapia neoadyuvante. Los subtipos de CM se definieron como tipo luminal, HER2 y TN.<br>La tasa de pCR fue mayor en pacientes de peso normal en comparación con todos los otros grupos de IMC. La DFS y SG fue más corta en obesos o muy obesos en comparación con pacientes de peso normal. No se observó interacción entre el IMC y el pCR. Los pacientes de peso normal experimentaron menos eventos adversos no hematológicos y tenían más probabilidades de recibir dosis completas de taxanos en comparación con todos los otros grupos de IMC. En el análisis multivariable, la dosis de taxanos fue predictiva de pCR .<br>En conclusión, un IMC más alto se asoció con una pCR más baja y un impacto perjudicial en la supervivencia. Los pacientes de peso normal tuvieron el mejor cumplimiento de la quimioterapia y recibieron las dosis más altas de taxanos, lo que parece estar relacionado con mejores resultados del tratamiento. |
| 34 | Papanikolaou V, et al. 2015. La sinergia de leptina / STAT3 con el receptor HER2 induce resistencia al tamoxifeno en las células de cáncer de mama mediante la regulación de genes relacionados con la apoptosis.       | Grecia/Pubmed    | El tamoxifeno es una modalidad de tratamiento importante para el CM con receptor de estrógeno positivo, pero la aparición de resistencia sigue siendo un problema. Se descubrió que la leptina relacionada con la obesidad interfiere con el tamoxifeno en las células MCF-7 (línea celular de CM).  |
| 35 | Robinson PJ et al, 2014. La obesidad se asocia con un peor pronóstico en mujeres con cáncer de seno con receptores hormonales positivos.  | Australia/Pubmed | La obesidad de moderada a grave se asoció con un peor pronóstico de CM invasivo; Esto también ocurrió para las mujeres con enfermedad en etapa 1, y fue independiente de la edad y el tratamiento.   |
| 36 | Memon AA et al, 2015.El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano circulante (HER2) está asociado con hiperglucemia y resistencia a la insulina.   | Suecia/Pubmed    | Existió una asociación independiente entre los niveles de HER2 y la hiperglucemia y la resistencia a la insulina que no varió por país de nacimiento.  |
| 37 | Pajares B et al, 2013. Obesidad y supervivencia en pacientes con cáncer de mama operable tratados con antraciclinas y taxanos adyuvantes según subtipos patológicos: un análisis agrupado.                              | Pubmed           | Los pacientes con obesidad severa tratados con antraciclinas y taxanos presentan un peor pronóstico con respecto a la recurrencia que los pacientes con IMC <25. La magnitud del efecto nocivo del IMC en los resultados relacionados con la supervivencia fue similar en todos los subtipos.  |
| 38 | Mazzarella L et al, 2013. La obesidad aumenta la incidencia de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno negativo para el receptor de estrógeno humano factor 2.    | Italia/Pubmed    | En los tumores ER- / HER2 + se observó una supervivencia general significativamente peor en obesos (IMC> 30) versus pacientes con normopeso o bajo peso (IMC <25). Las recaídas locales parecieron reducirse de manera no significativa en pacientes obesos, enmascarando el efecto general sobre la DFS. El resultado en tumores ER +, en cambio, no fue significativamente diferente entre los grupos de IMC.<br>En conclusión, la obesidad se correlacionó con una peor supervivencia general e incidencia acumulada de metástasis a distancia en CM ER- / HER2+. Las diferencias entre los tumores de mama pudieron determinar la susceptibilidad individual a la obesidad.  |
| 39 | Yanai A et al, 2014.Influencia del índice de masa corporal en factores clinicopatológicos, incluidos el receptor de estrógenos, el receptor de progesterona y los niveles de expresión de Ki67 en los cánceres de mama. | Japón/Pubmed     | Las pacientes premenopáusicas con IMC alto mostraron una frecuencia mayor de metástasis en ganglios linfáticos, un tumor más grande y grado nuclear más alto. Estas diferencias no se observaron en pacientes posmenopáusicas. El IMC no se asoció con la distribución de los subtipos de CM, y los niveles de expresión de ER, receptor de progesterona (PR) y Ki67 de cada subtipo no mostraron diferencias entre el IMC alto y bajo en pacientes premenopáusicas.<br>En conclusión, un IMC más alto puede influir en las características tumorales agresivas entre pacientes premenopáusicas, pero su influencia en los niveles de expresión de ER, PR y Ki67 parece ser limitada.  |
| 40 | Xing, M.-Y., 2014.Efecto de la dieta baja en grasas en la supervivencia al cáncer de mama: un metaanálisis  | China/Scopus     | El estudio sugirió que la dieta baja en grasas posterior al diagnóstico puede mejorar la supervivencia al CM al reducir el riesgo de recurrencia.  |
| 41 | Jiralerspong S et al, 2013. Obesidad, diabetes y resultados de supervivencia en una gran cohorte de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.   | EEUU/Pubmed      | En pacientes que recibieron terapias adyuvantes modernas, la obesidad tuvo un impacto negativo en la DFS, SG y supervivencia específica en CM; y la diabetes tuvo un impacto negativo en la DFS y SG. El control de ambos puede ser importante para mejorar la supervivencia en pacientes obesas y diabéticas con CM..   |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |   |                         |  |
|----|---|-------------------------|--|
| 42 | Petekaya I et al, 2013. Asociación de subtipos de cáncer de mama e índice de masa corporal.   | Turquia/Pubmed          | El riesgo de subtipos específicos de CM puede no estar asociado con el IMC en el CM pre y posmenopáusico. Sin embargo, la obesidad podría estar relacionada con un mayor riesgo de CM negativo para receptores de hormonas premenopáusicas.  |
| 43 | Alegre MM et al, 2013. Mecánica detrás de la prevención del cáncer de seno: enfóquese en la obesidad, el ejercicio y la grasa en la dieta.  | EEUU/Pubmed/Scopus      | Se relacionaron tres estrategias con un aumento en el riesgo de CM: la obesidad, falta de ejercicio físico y altos niveles de grasas saturadas en la dieta. Informes recientes con aceite de oliva demostraron que éste pudo influir en factores de transcripción cruciales y reducir la agresividad del tumor de mama al apuntar al HER2. Del mismo modo, el ejercicio físico redujo los niveles de hormonas sexuales, lo que pudo ayudar a proteger contra el CM. La obesidad promovió el crecimiento de células tumorales y la supervivencia celular a través de la regulación positiva de leptina y factores de crecimiento similares a la insulina. |
| 44 | Cha Y et al, 2012. HER2 induce la expresión de leptina en células epiteliales de seno humano.   | Corea/Pubmed            | El HER2 indujo la activación transcripcional de la leptina en células epiteliales de mama humanas MCF10A. También demostró que la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 estuvo involucrada en la expresión de leptina inducida por HER2. Se muestra un papel crucial de la leptina en la invasividad de las células HER2-MCF10A usando una molécula de ARNip dirigida a la leptina. En conclusión, los resultados indican un enlace molecular entre HER2 y leptina, proporcionando evidencia de apoyo de que la leptina representa un objetivo para la terapia del CM.   |
| 45 | Haakinson DJ et al. 2012. El impacto de la obesidad en el cáncer de mama: una revisión retrospectiva.   | EEUU/Pubmed             | Las pacientes obesas presentaron CM, detectado por mamografía, en etapas más avanzadas que las pacientes no obesas.  |
| 46 | Artac M et al, 2012. Leptina y cáncer de mama: una visión general.  | Turquía/Pubmed          | La leptina es un indicador de la obesidad. La leptina y su receptor se sobreexpresan en el CM, especialmente en los tumores de alto grado. En este estudio tuvo una asociación con la progresión y la pobre supervivencia. La leptina pudo regular la proliferación de células endoteliales y promovió la angiogénesis. Hubo otros factores como la insulina y HER2 que estuvieron involucrados en la relación entre la leptina y el CM.   |
| 47 | Yang XR et al. 2011. Asociaciones de factores de riesgo de cáncer de mama con subtipos de tumores: un análisis agrupado de los estudios del Consorcio de la Asociación de Cáncer de Mama. | EEUU/Pubmed             | Este estudio mostró que los factores reproductivos y el IMC estuvieron más claramente asociados con los tumores con receptores hormonales positivos y sugirieron que los tumores TN pueden tener una etiología distinta.   |
| 48 | Sestak I et al, 2010. Efecto del índice de masa corporal sobre las recurrencias en mujeres tratadas con tamoxifeno y anastrozol: un análisis exploratorio del ensayo ATAC                 | UK/Pubmed/Cochrane plus | Este estudio confirmó un peor pronóstico de las mujeres obesas con CM en estadio temprano. Las tasas de recurrencia fueron más bajas para el anastrozol que para el tamoxifeno para todos los quintiles de IMC. Los resultados sugirieron que la eficacia relativa del anastrozol en comparación con el tamoxifeno fue mayor en mujeres posmenopáusicas delgadas y dosis más altas o inhibidores más completos podrían ser más efectivos en mujeres con sobrepeso.   |

La relación entre obesidad o IMC y CM ha sido ampliamente investigada mediante estudios experimentales y observacionales que se detallan en tratados que analizan como difiere el efecto del IMC según los distintos tipos inmunohistoquímicos y según el estado de la menopausia en la mujer.

En la búsqueda bibliográfica se encuentran 48 artículos que investigan esta vinculación, aunque en algunos casos las conclusiones son contradictorias.

En la tabla 10 se detallan los hallazgos anteriores pormenorizando los subtipos clínicos de CM, estado de la menopausia e influencia del IMC.

**Tabla 3.** Análisis de los 48 estudios que relacionan CM y IMC.

|  | LUMINAL A |       |                | LUMINAL B HER2- |        |                       | LUMINAL B HER2+ |       |                 | HER2+                           |       |                                      | TN    |                     |                         |
|--|-----------|-------|----------------|-----------------|--------|-----------------------|-----------------|-------|-----------------|---------------------------------|-------|--------------------------------------|-------|---------------------|-------------------------|
|  | POSM.     | PREM. | I.MEN.         | POSM.           | PREM.  | I.MEN.                | POSM.           | PREM. | I.MEN.          | POSM.                           | PREM. | I.MEN.                               | POSM. | PREM.               | I.MEN.                  |
| Aumento de la incidencia con la obesidad   | 2, 4      | 4, 39 | 1,11,13, 15,47 | 2,4,5,17, 25,27 | 4,5,39 | 1,11,13, 15,19,30, 47 | 4,17            | 4,39  | 1,11, 13,15, 47 | 4,17                            | 4,39  | 13,15, 18,19, 28,29, 33,38, 42,44,46 | 2,4   | 2,3,4, 25,26, 31,39 | 11,13, 15,19, 31,33, 42 |
| Disminución de la incidencia con la obesidad   |           |       |                |                 | 25     |                       |                 |       |                 |                                 |       |                                      | 26    |                     |                         |
| Aumento de la incidencia con un bajo peso  | 8         | 2,3   |                | 8               |        |                       | 5,8             | 2     |                 |                                 |       | 8,30                                 | 8     |                     |                         |
| Disminución de la incidencia con un bajo peso  |           | 5     |                | 5               | 5      |                       |                 |       |                 |                                 |       |                                      |       |                     |                         |
| Independiente del IMC  |           |       |                |                 |        |                       |                 |       |                 | 5,27                            |       | 1,5,9,16                             | 5     |                     | 1                       |
| Aumento de la incidencia del CM en mujeres obesas posmenopáusicas                            |           |       |                |                 |        |                       |                 |       |                 | 6                               |       |                                      |       |                     |                         |
| Aumento de la incidencia de CM en mujeres obesas independientemente del estado menopáusico   |           |       |                |                 |        |                       |                 |       |                 | 7,11,20,22,23,24,32,35,37,40,43 |       |                                      |       |                     |                         |
| Disminución de la incidencia de CM con la obesidad independientemente del estado menopáusico |           |       |                |                 |        |                       |                 |       |                 | 12,14                           |       |                                      |       |                     |                         |

(\*) POSM. Estudios de mujeres en estado posmenopáusico  
 (\*\*) PREM. Estudios de mujeres en estado premenopáusico  
 (\*\*\*) I.MEN. Estudios independientes del estado menopáusico de la mujer

- Para mujeres premenopáusicas:
  - **Un IMC elevado** en la premenopausia parece favorecer la progresión del CM subtipo TN (38)(39)(40)(41)(48) que difiere de otros tipos de tumores invasivos en que crecen y se propagan más rápido, tienen opciones de tratamiento limitadas y un peor pronóstico.  
 El sobrepeso y la obesidad son también factores de mal pronóstico para el subtipo luminal B (RH+/HER2-) y **HER2+** (42) (54).  
 Se establece que la obesidad podría estar relacionada con un mayor riesgo de CM para receptores negativos de hormonas premenopáusicas (43)(44) aunque en general, sin especificar subtipo clínico parece confirmarse una mayor incidencia de CM en mujeres en estado de preclimaterio con IMC alto (43)(44).
  - Otros estudios contradicen lo anterior y sugieren que un IMC elevado está relacionado con el riesgo de tumores con menor agresividad e incluso se asocia a un beneficio en mujeres premenopáusicas y en edades situadas al final de la adolescencia (45)(46).
  - **Un normopeso** en mujeres premenopáusicas representa una menor incidencia de CM TN (39). Por el contrario, se observa una mayor incidencia de subtipos Luminal A y **Her2+** (38).
  - **Un bajo peso** en la premenopausia representa un mayor riesgo para los tipos luminal A, luminal B Her2-, luminal B HER2+ y **HER2+** (38)(39)(42).

En conclusión, el subtipo clínico Her2+ presenta una mayor agresividad en mujeres en estado premenopáusico, aunque no se establece un criterio claro en su dependencia con el IMC.

- Para mujeres posmenopáusicas:
  - **Un IMC elevado** en la posmenopausia da lugar a una mayor incidencia de casos de cáncer con mal pronóstico de los subtipos clínicos luminal A, luminal B/HER2-, luminal B/ HER2+, **HER2+** y TN (38)(39)(47)(48)(49)(50)(51)(52).

Sin embargo, hay algunos estudios que contradicen la idea de que el subtipo TN presenta más incidencia en mujeres obesas posmenopáusicas (40).

Asimismo, existen artículos que desvinculan la obesidad con un mayor riesgo de CM en la posmenopausia (43)(44)(45).

- **Un bajo peso** en mujeres posmenopáusicas puede aumentar la incidencia de CM independientemente del subtipo (39) (53).  
Otros tratados referencian un peor pronóstico para los subtipos luminal A y luminal B HER2- (42).

Después del análisis de los artículos, se puede concluir que en el caso de mujeres posmenopáusicas la obesidad constituye un mal pronóstico para los casos de CM **HER2+**.

- Estudios independientes del estado de la menopausia:
  - **Un IMC alto**, independientemente del estado de la menopausia y del subtipo clínico, es un factor de riesgo para el desarrollo de un CM (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68).

Otros artículos señalan la importante vinculación entre CM subtipo luminal A, luminal B (69), **HER2+** (70) y TN (71) con la obesidad.

Sin embargo, de nuevo existen estudios que contradicen la relación entre CM y obesidad para los subtipos **HER2+** y TN (69)(71)(72).

  - **Un bajo peso** en mujeres, independientemente del estado menopáusico, no incide en un mayor riesgo de CM subtipo **HER2+** (72) pero si en un peor pronóstico de los casos (73).

Así pues, después de la revisión de artículos publicados se concluye que el CM subtipo clínico **HER2+** está vinculado con la obesidad independientemente del estado menopáusico en el que se encuentre la mujer en el momento del diagnóstico, aunque algunos estudios presentan conclusiones divergentes. Se concluye por tanto que es necesaria más investigación para unificar criterios.

#### 4.2. Resultados de los estudios que evalúan los posibles beneficios de la DM en la prevención del CM y en la disminución de recidivas:

Los resultados obtenidos para la búsqueda teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión son los siguientes:

**Tabla 4.** Resultados bibliométricos de DM y CM.

|   | Estudio   | País/Base de datos   | Resultados   |
|---|---|----------------------|--|
| 1 | Newman TM et al, 2019. De la mesa al tumor: el papel de los patrones dietéticos mediterráneos y occidentales en el cambio de la señalización mediada por microbios para impactar el riesgo de cáncer de mama.   | EEUU/Pubmed          | El consumo de un patrón de DM se asoció con un menor riesgo de CM para las mujeres con todos los subtipos de cáncer en comparación con la dieta occidental. En esta revisión se contrastaron los datos preclínicos que destacaban el mecanismo molecular contra el cáncer con consumo de la DM tanto en la prevención del cáncer como en los resultados terapéuticos. La composición de la dieta da forma al microbioma intestinal. Distintos patrones de composición de microbiota intestinal estuvieron asociados con el consumo habitual de grasas animales, dietas altas en fibra y dietas basadas en vegetales. Se revisó el impacto de la DM en el microbioma intestinal y la inflamación, así como los distintos cambios de microbiota en el tejido de la glándula mamaria, lo que sugirió posibles efectos anticancerígenos por la dieta en el microbioma específico de la mama. |
| 2 | Laudisio D et al, 2019. Prevención del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas: papel de la dieta mediterránea y sus componentes.   | Italia/Pubmed/Scopus | Existe un interés constante en promover estrategias de prevención de CM para mujeres premenopáusicas puesto que éstas presentan un fenotipo más agresivo. En este estudio, se informó que la DM tiene un efecto beneficioso en términos de prevención del cáncer. Este patrón dietético saludable consistió principalmente en alimentos que tienen importantes propiedades antioxidantes junto con un perfil favorable de ácidos grasos.   |
| 3 | Krusinska B et al, 2018. Asociaciones de la DM y los patrones dietéticos derivados de a posteriori con el riesgo de cáncer de mama y pulmón: un estudio de casos y controles.                                   | Polonia/Pubmed       | La dieta consistió en un factor preventivo para el CM o de pulmón para adultos que viven en países no mediterráneos.   |
| 4 | Turati F et al, 2018. Dieta mediterránea y riesgo de cáncer de mama   | Milán/Pubmed/Scopus  | La adhesión a la DM se asoció con un riesgo reducido de CM. Los resultados fueron similares en mujeres pre y posmenopáusicas.  |
| 5 | Du M et al, 2018. Asociaciones entre los puntajes de calidad de la dieta y el riesgo de cáncer de mama negativo al receptor de estrógeno posmenopáusico: una revisión sistemática.                              | EEUU/Pubmed          | Esta revisión sistemática mostró resultados mixtos para una asociación entre una variedad de puntajes de calidad de la dieta y cáncer ER posmenopáusico. Sin embargo, los resultados de diferentes versiones de los puntajes de la dieta mediterránea fueron más consistentes y sugirieron una relación inversa con el CM ER.  |
| 6 | Coughlin SS et al, 2018. Una revisión de la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de cáncer de mama de acuerdo con el estado del receptor de estrógeno y progesterona y la expresión del oncogén HER2. | EEUU/Pubmed          | Los resultados de esta revisión sistemática sugirieron que el consumo de un patrón de DM se asociaba con un riesgo reducido de CM posmenopáusico, particularmente entre los tumores ER.  |
| 7 | Schwingshackl L, et al. 2017. Adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de cáncer: una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis.   | Alemania/Pubmed      | Los análisis agrupados de componentes individuales de DM revelaron que los efectos protectores parecían ser más atribuibles a frutas, verduras y granos enteros. El metaanálisis actualizado confirmó una asociación inversa importante entre el cumplimiento de un DM, la mortalidad por cáncer y el riesgo de varios tipos de cáncer, especialmente el cáncer colorrectal. Estos efectos beneficiosos observados se debieron principalmente a una mayor ingesta de frutas, verduras y granos integrales.   |
| 8 | Castelló A et al, 2017. Adhesión a los patrones dietéticos occidentales, prudentes y mediterráneos y riesgo de cáncer de mama: estudio de MCC-España.   | España/Pubmed/Scopus | Las recomendaciones dietéticas basadas en una desviación del patrón dietético occidental a favor de la DM podrían reducir el riesgo de CM en la población general  |
| 9 | Skouroliakou M et al, 2018. Capacidad antioxidante sérica, perfil bioquímico y composición corporal de sobrevivientes de cáncer de mama en un estudio aleatorizado de intervención dietética mediterránea.      | Atenas/Pubmed        | La evidencia creciente sugiere que la DM se correlaciona con un menor riesgo de CM y mortalidad por cáncer, ya que modifica la capacidad antioxidante sérica de los pacientes, la composición corporal y los parámetros bioquímicos. En conclusión, la intervención dietética aleatorizada basada en DM logró mejorar la capacidad antioxidante sérica, la composición corporal, la adherencia al DM y el perfil glucémico de los sobrevivientes de CM posmenopáusicas.  |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |  |                     |  |
|----|--|---------------------|--|
| 10 | Van den Brandt PA, et al, 2017. Adhesión a la dieta mediterránea y riesgo de cáncer de mama posmenopáusico: resultados de un estudio de cohorte y metaanálisis.  | Países Bajos/Pubmed | Los hallazgos de este estudio respaldaron una asociación inversa entre la adherencia a la DM y, en particular, el CM receptor negativo. Esto pudo tener implicaciones importantes para la prevención debido al peor pronóstico de estos subtipos de CM.  |
| 11 | Herrera-Marcos, LV et al, 2017. La transcriptómica y la dieta mediterránea: una revisión sistemática.  | España/Scopus       | La transcriptómica está cobrando especial relevancia debido a la existencia de ARN no codificantes capaces de regular muchos procesos biológicos. El presente trabajo describió la evidencia actual que apoya la influencia de la DM sobre transcriptomas de diferentes tejidos en varios modelos experimentales. Si bien la información sobre el ARN regulador fue muy limitada, parecen contribuir al efecto. Se ha prestado especial atención a la matriz oleosa del aceite de oliva virgen. En este sentido, las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados impidieron la expresión de genes inflamatorios en diferentes tejidos, una acción también observada después de la administración de compuestos fenólicos de aceite de oliva. Entre estos, se ha encontrado que el tirosol, el hidroxitirosol y los secoiridoides son particularmente efectivos en la expresión del ciclo celular. Los terpenos menos explorados, como el ácido oleanólico, son moduladores importantes de los genes. |
| 12 | Jochems, SHJ et al, 2017. Impacto de los patrones dietéticos y los principales grupos de alimentos sobre la mortalidad y la recurrencia en los sobrevivientes de cáncer: una revisión sistemática de la literatura epidemiológica actual | UK/Scopus           | La evidencia de este estudio sugirió que una dieta de elevada calidad, normocalórica y baja en grasas era beneficiosa para las supervivientes de CM.   |
| 13 | Toledo et al, 2015. Dieta mediterránea y riesgo invasivo de cáncer de mama entre mujeres con alto riesgo cardiovascular en el ensayo PREDIMED: un ensayo clínico aleatorizado.   | España/Pubmed       | En este ensayo se demostró el efecto de una intervención dietética a largo plazo sobre la incidencia de CM. Los resultados sugirieron un efecto beneficioso de una DM suplementada con aceite de oliva virgen extra en la prevención primaria del CM.  |
| 14 | Demetriou CA et al, 2012. El patrón dietético mediterráneo y el riesgo de cáncer de mama en mujeres grecochipriotas: un estudio de casos y controles.  | Chipre/Pubmed       | Los resultados sugirieron que el cumplimiento de un patrón de dieta rico en verduras, pescado, legumbres y aceite de oliva puede influir favorablemente en el riesgo de CM.  |
| 15 | Cade JE et al, 2011. ¿El patrón dietético mediterráneo o el índice de dieta saludable influyen en el riesgo de cáncer de mama en una gran cohorte británica de mujeres?  | UK/Pubmed           | En este estudio, no se observó una fuerte asociación entre el riesgo de CM y el consumo de una DM caracterizada por el cumplimiento de la dieta saludable según la OMS. En las mujeres premenopáusicas, pero no posmenopáusicas, hubo una asociación inversa no significativa con una mayor adherencia al patrón de la DM.   |
| 16 | Trichopoulou A et al, 2010. Conformidad con la dieta mediterránea tradicional y el riesgo de cáncer de mama en la cohorte griega EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition).                                    | Grecia/Pubmed       | La DM tradicional pudo estar asociada con un menor riesgo de CM entre las mujeres posmenopáusicas y podría explicar, en parte, la menor incidencia de esta enfermedad en los países mediterráneos.   |

Los estudios anteriormente citados evidencian que la DM constituye un factor protector y preventivo para el desarrollo del CM en general sin especificar subtipos clínicos. Este patrón dietético saludable está formado principalmente por alimentos que tienen importantes propiedades antioxidantes junto con un perfil favorable de ácidos grasos como el aceite de oliva virgen.

También se revisa el impacto de la DM en el microbioma intestinal y la inflamación, así como los distintos cambios de microbiota en el tejido de la glándula mamaria, lo que sugiere posibles efectos anticancerígenos por la dieta en el microbioma específico de la mama.

Los artículos publicados presentan resultados parecidos para ambos estados menopáusicos de la mujer y se centran únicamente en los beneficios de la DM (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83).

Algunos artículos vinculan los beneficios de la DM con el estado posmenopáusico de la mujer particularmente en el riesgo de tumores ER (84)(85)(86)(87)(88).

Sin embargo, otros estudios no asocian los beneficios de la DM, caracterizada por el cumplimiento de una dieta saludable según la OMS, con una menor incidencia de CM (89).

#### 4.2.1. Resultados de los estudios que determinan el posible efecto protector de los principales nutrientes que componen la DM:

##### a) Resultados bibliométricos para el aceite de oliva.

En la tabla 5 se representan los principales estudios que evalúan los posibles beneficios del aceite de oliva para la prevención del CM.

**Tabla 5.** Resultados bibliométricos de los posibles beneficios del aceite de oliva en la apoptosis de las células del CM.

| ESTUDIO   | PAÍS/BASE DE DATOS  | RESULTADOS   |
|---|---------------------|--|
| 1<br>Escrich E, El aceite de oliva, un componente esencial de la dieta mediterránea y el cáncer de mama.  | España/Pubmed       | Las dietas ricas en aceite de oliva virgen extra (AOVE) ejercieron un efecto modulador negativo sobre el CM experimental. Este efecto diferencial, pudo estar relacionado con un menor efecto sobre el peso corporal y la maduración sexual. Además, el AOVE indujo a cambios moleculares en los tumores, como en la composición de las membranas celulares, la actividad de las proteínas de señalización y la expresión génica. Todas estas modificaciones podrían inducir una menor proliferación, una mayor apoptosis y un menor daño en el ADN.<br>En conclusión, el consumo de AOVE en cantidades moderadas y durante toda la vida parece ser una opción saludable y puede influir favorablemente en la disminución del riesgo de CM.  |
| 2<br>Ramírez-Tortosa C et al, 2019.La suplementación con hidroxitirosol modifica los niveles plasmáticos de inhibidor tisular de metalopeptidasa 1 en mujeres con cáncer de mama.             | España/Pubmed       | En este estudio, las mujeres con CM se dividieron en dos grupos: un grupo de pacientes que recibieron un suplemento dietético de HT (hidroxitirosol un antioxidante presente en el AOVE) y un grupo de control de pacientes que recibieron placebo. Los resultados mostraron que los niveles plasmáticos de inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1 en el grupo de pacientes que recibieron HT fueron significativamente más bajos que los niveles encontrados en el grupo control después de la quimioterapia con epirubicina-ciclofosfamida.  |
| 3<br>Lu HY et al, 2019.El hidroxitirosol y la oleuropeína inhiben la migración y la invasión de la célula de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231 mediante la inducción de la autofagia. | China/Pubmed        | Este estudio indicó que los compuestos del aceite de oliva HT y OL (oleuropeína) pueden inhibir la migración e invasión de las células CM TN al activar la autofagia. Estos hallazgos proporcionan posibles estrategias terapéuticas que apuntan a la autofagia para limitar la patogénesis y la progresión de CM.   |
| 4<br>De Cicco P et al, 2019.Nutrición y cáncer de mama: una revisión de la literatura sobre prevención, tratamiento y recurrencia.  | Italia/Pubmed       | Un patrón dietético saludable caracterizado por una alta ingesta de cereales, verduras, frutas, nueces y aceite de oliva sin refinar y un consumo moderado / bajo de ácidos grasos saturados y carne roja, podría mejorar la supervivencia general después del diagnóstico de CM. Los estudios que investigaron las intervenciones nutricionales durante el tratamiento de CM demostraron que el asesoramiento nutricional y la suplementación con algunos componentes de la dieta, como EPA y / o DHA (ácidos grasos omega 3), podrían ser útiles para limitar los efectos secundarios inducidos por fármacos, así como para mejorar la eficacia terapéutica.   |
| 5<br>Siddique AB, et al, 2019.<br>(-) - Oleocanthal combinado con el tratamiento de lapatinib sinergizado contra el cáncer de mama positivo para HER-2 in vitro e in vivo.                    | EEUU/Pubmed/ Scopus | El AOVE contiene (-) - Oleocanthal (OC), una sustancia con actividades anticancerígenas documentadas a través del factor de transición epitelial mesenquimatoso (c-Met). La desregulación de c-Met promueve la agresividad de las terapias dirigidas al CM. Lapatinib (LP) es un inhibidor dual de EGFR / HER2 aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el CM amplificado con HER2. Las células HER2+ pueden escapar de las terapias dirigidas como los efectos de LP al sobreexpresar c-Met. El tratamiento combinado con OC-LP tiene la capacidad de ser sinérgico contra el CM que sobreexpresa HER2. Los tratamientos combinados de OC-LP resultaron en efectos antiproliferativos sinérgicos contra las líneas celulares de CM BT-474 y SK-BR-3 positivas para HER2, en comparación con la monoterapia con OC o LP.<br>En conclusión, este estudio reveló el potencial futuro de OC como terapia combinada para sensibilizar los CM que sobreexpresan HER2 y reducir las dosis requeridas de terapias dirigidas para HER2. |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |  |                      |  |
|----|--|----------------------|--|
| 6  | Cruz-Lozano M et al, 2019. Hidroxitirosol inhibe el cáncer de las células madre y la capacidad metastásica de triple negativo cáncer de mama líneas celulares por la orientación simultánea de transición epitelial a mesenquimal, Wnt / $\beta$ -catenina y las vías de señalización de TGF $\beta$ . | España/Pubmed        | Este estudio revela el papel inhibitorio de HT en células madre de CM y la migración de células tumorales dirigidas a las vías de señalización EMT, Wnt / $\beta$ -catenina y TGF $\beta$ .  |
| 7  | Liu L et al, 2019. La oleuropeína induce la apoptosis mediante la anulación de la cascada de activación de NF- $\kappa$ B en células de cáncer de mama con receptores de estrógenos negativos  | China/Pubmed         | Los datos de este estudio indicaron que la OL puede inducir una apoptosis sustancial mediante la modulación de la cascada de activación de NF- $\kappa$ B en las células de CM.  |
| 8  | Ayoub NM et al, 2017. El aceite de oliva fenólico (-) - oleocanthal modula la expresión del receptor de estrógenos en el cáncer de mama luminal in vitro e in vivo y se sinergia con el tratamiento con tamoxifeno.  | EEUU/Pubmed          | En este estudio el (-) OC redujo los niveles totales de receptores de estrógenos en las células BT-474 tanto in vitro como in vivo y mejoró de la sensibilidad al tratamiento con tamoxifeno.  |
| 9  | Braakhuis AJ et al, 2016. Reducción de la recurrencia del cáncer de mama: el papel de los polifenólicos dietéticos.  | Nueva Zelanda/Pubmed | Un patrón alimenticio dietético rico en polifenoles sugirió una reducción del riesgo de CM. En general, se recomendó para pacientes con CM el consumo de una dieta naturalmente alta en polifenoles, flavonoles, que incluye té, verduras (cebolla, brócoli) y frutas (manzanas, cítricos). Al menos cinco porciones de vegetales y frutas al día pudieron ser protectoras. El consumo moderado de proteína de soja (5-10 g diarios) y el patrón dietético mediterráneo fueron los más prometedores para pacientes con CM. |
| 10 | López-Biedma A et al, 2016. Fitoestrógeno (+): el pinosresinol ejerce actividad antitumoral en células de cáncer de mama con diferentes estados de receptores de estrógenos.   | España/Pubmed        | Los resultados sugirieron que el pinosresinol (fitoestrógeno que se encuentra en el AOVE) pudo tener actividad antitumoral en las células de CM humano independientemente del estado del receptor de estrógenos. Además, los resultados mostraron que el pinosresinol tiene las características típicas de un compuesto quimiopreventivo.  |
| 11 | Escrich E et al, 2014. Aceite de oliva y otros lípidos dietéticos en el cáncer de mama.  | España/Pubmed        | Las dietas altas en ácidos grasos poliinsaturados n-6 tuvieron una clara influencia en el desarrollo de CM, mientras que las dietas de AOVE presentaron principalmente un efecto modulador negativo en el desarrollo del CM.   |



Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |  |                 |   |
|----|--|-----------------|---|
| 12 | Akl MR et al, 2014. Los fenólicos de oliva como inhibidores de c-Met: (-) - El oleocantal atenúa la proliferación celular, la invasividad y el crecimiento tumoral en modelos de cáncer de mama. | EEUU_/Pubmed    | Los resultados mostraron que (-) - OC inhibe el crecimiento de las líneas celulares MDA-MB-231, MCF-7 y BT-474 del CM, mientras que se encontró que dosis de tratamiento similares no tienen efecto sobre el crecimiento celular de MCF10A humano normal.   |
| 13 | Márquez-Fernández, ME et al, 2019. Potencial terapéutico de los ácidos grasos omega en el cáncer de mama.  | Colombia/Scopus | Un alto porcentaje de los tumores de CM depende del estrógeno, por lo que el tratamiento hormonal es la terapia más utilizada. Actualmente, el tratamiento de primera línea para el tumor de mama en mujeres posmenopáusicas es el letrozol, un inhibidor de la enzima aromatasa que evita la transformación de los andrógenos en estrógenos. Dado que el letrozol produce efectos adversos en los pacientes, existe la necesidad de nuevos tratamientos alternativos. Los ácidos grasos omega ( $\omega$ -FA), esenciales como se obtienen de la dieta normal o de suplementos dietéticos, demostraron un potencial nutracéutico debido a su actividad antiinflamatoria o proinflamatoria. Este estudio reveló que las pacientes tratadas con estrógenos y derivados de progesterona mostraron predisposición a una recidiva después de dos años de terapia continua. Además, $\omega$ -FA con potencial nutracéutico conocido demostró su potencial como adyuvante en el tratamiento contra diferentes neoplasias. En conclusión, el consumo diario de ácidos grasos esenciales $\omega$ -FA podrían mejorar el efecto del agente anti $\omega$ -FA neoplásico. |
| 14 | Mansouri, N, et al, 2019. El esperanzador papel anticancerígeno de la oleuropeína en el cáncer de mama a través de la modulación de la histona desacetilasa                                      | Irán/Scopus     | El estudio indicó que el AOVE puede inhibir la proliferación e invasión de las células al inducir la apoptosis probablemente a través de la modulación de un factor epigenético importante, HDAC4, en las células cancerosas MCF-7.   |
| 15 | Khan, H et al, 2019. Efectos anticancerígenos de los polifenoles a través de la ruta de señalización de p53: actualizaciones y direcciones futuras   | Pakistán/Scopus | Los efectos anticancerígenos de los polifenoles se atribuyeron a varias vías de señalización, incluida la proteína tumoral del gen supresor de tumores p53. Varios polifenoles de una amplia variedad de fuentes dietéticas podrían aumentar la expresión de p53 en varias líneas celulares de cáncer a través de distintos mecanismos de acción.   |
| 16 | Zanoaga, O et al, 2018. Implicaciones de los ácidos grasos poliinsaturados $\omega$ -3 y $\omega$ -6 en la dieta en el cáncer de mama  | Rumania/Scopus  | Modelos animales y estudios de cultivo celular demostraron que altos niveles de PUFA $\omega$ -3 tuvieron un papel inhibitorio en el desarrollo del CM, en comparación con los PUFA $\omega$ -6. Se constató el papel anticancerígeno de los PUFA $\omega$ -3 a través de la modulación de los niveles de expresión de microARN.  |
| 17 | Shamshoum, H. et al, 2017. Efectos anticancerígenos de la oleuropeína (Revisión)   | Canadá/Scopus   | Se demostró que la OL inhibe la proliferación e induce la apoptosis en diferentes líneas celulares de cáncer. Además, se observó efectos anticancerígenos de la OL en estudios con animales. Estos efectos estuvieron asociados con la capacidad de la OL para modular la expresión génica y la actividad de una variedad de proteínas de señalización diferentes que jugaron un papel importante en la proliferación y la apoptosis.   |
| 18 | Warleta, F et al, 2011. El hidroxitirosol protege contra el daño oxidativo del ADN en las células mamarias humanas.  | España/Scopus   | El HT eliminó radicales libres más satisfactoriamente que el tirosol, pero ambos no afectaron las tasas de proliferación celular, el perfil del ciclo celular o la apoptosis celular en células epiteliales mamarias humanas (MCF10A) o células de cáncer de mama (MDA-MB-231 y MCF7). El HT disminuyó el nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelular en las células MCF10A, pero no en las células MCF7 o MDA-MB-231, mientras que se necesitaron cantidades muy altas de tirosol para disminuir el nivel de ROS en las células MCF10A. El HT previno el daño oxidativo del ADN en las tres líneas celulares de CM. En conclusión, los datos sugirieron que el fenol hidroxitirosol simple podría contribuir a una menor incidencia de CM en poblaciones que consumen AOVE debido a su actividad antioxidante y su protección contra el daño oxidativo del ADN en las células mamarias.  |

El AOVE posee numerosos componentes capaces de prevenir y actuar efectivamente contra el CM. De todos ellos, los dos fenoles mayoritarios, Tirosol e Hidroxitirosol, presentan unos precedentes interesantes en ambos aspectos reduciendo el inhibidor tisular de metaloproteínas 1 en los niveles plasmáticos que representa un indicador de lesión oxidativa (92).

En concreto, el HT, ha demostrado un carácter antioxidante, que le ha servido para obtener el reconocimiento de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria como compuesto cardioprotector, debido a su capacidad de impedir la oxidación de lipoproteínas LDL. Además, múltiples estudios han establecido una potente actividad antitumoral, principalmente sobre células tumorales con receptores hormonales positivos.

También se constata el papel inhibitorio de HT en las células madre de CM y la menor migración de células tumorales reduciendo la posibilidad de metástasis (93).

Otro compuesto presente en el AOVE, el Pinosinol, también presenta un papel antitumoral en las células de CM independientemente del estado del receptor de estrógenos.

Asimismo, algunos ácidos grasos tienen la capacidad de aumentar la quimiosensibilidad de las células a determinados medicamentos anticancerígenos como paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®) y vinorelbina (Navelbine®). También se ha comprobado que intensifican la eficacia del anticuerpo trastuzumab (Herceptin®), útil en el tratamiento del CM que presentan una amplificación del oncogén HER2+ (91).

Precisamente para el CM Her2+, los ácidos grasos polinsaturados (n-3) ejercen un efecto inhibitorio en los receptores reduciendo la multiplicación de las células tumorales y suprimiendo el crecimiento y la metástasis (31) (32).

De entre los estudios analizados, se recogen hallazgos que avalan los beneficios del consumo de AOVE, como la autofagia para limitar la progresión del CM en particular del subtipo TN (90).

#### b) Resultados biométricos para el licopeno.

En la tabla 6 se representan los principales estudios analizados después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión que evalúan la incidencia del licopeno sobre las células cancerosas de mama.

**Tabla 6.** Resultados bibliométricos de analizar el comportamiento del licopeno en la apoptosis de las células de CM.

|   | ESTUDIO  | PAÍS/BASE DE DATOS | RESULTADOS   |
|---|--|--------------------|--|
| 1 | Peng SJ et al, 2017.Efectos in vitro y mecanismos de licopeno en células de cáncer de mama humano MCF-7. | China/Pubmed       | En este estudio se comprobó el efecto del licopeno en la proliferación de células tumorales y la modulación de la progresión del cáncer, así como sus posibles mecanismos subyacentes en la línea celular de carcinoma de mama humano MCF-7 in vitro. El tratamiento con licopeno dio como resultado la contracción y rotura celular. Además, se observó una reducción de la proliferación celular y un aumento de la apoptosis. El licopeno también aumentó la expresión de ARNm de p53 y Bax (gen de codificación de proteínas) en células MCF-7.<br>En conclusión, el licopeno inhibió la proliferación y facilitó la apoptosis de las células MCF-7 in vitro, posiblemente regulando la expresión de p53 y Bax.  |
| 2 | Ono M et al, 2015.Mecanismo del efecto anticancerígeno del licopeno (tetraterpenoides).                  | Japón/Pubmed       | Los estudios experimentales demostraron que el licopeno inhibe el crecimiento de varias células cancerosas de diferentes órganos y previene la carcinogénesis inducida químicamente en modelos animales. Aunque la propiedad antioxidante del licopeno es probablemente la base de su papel preventivo contra el cáncer, sus actividades anticancerígenas directas a través de múltiples mecanismos se describieron incluida la regulación de la señalización del factor de crecimiento, la detención del ciclo celular y / o la inducción de apoptosis, y los cambios en las enzimas antioxidantes y desintoxicantes de fase II. La actividad antiinflamatoria del licopeno también se consideró un importante supresor de la promoción y la progresión de la carcinogénesis. |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|   |   |                     |   |
|---|---|---------------------|---|
| 3 | Gloria NF et al, 2014.El licopeno y el betacaroteno inducen la detención del ciclo celular y la apoptosis en las líneas celulares de cáncer de mama humano.       | Brasil/Pubmed       | Este estudio se evaluó la capacidad del licopeno y betacaroteno para inhibir la proliferación celular, detener el ciclo celular en diferentes fases y aumentar la apoptosis. Estos hallazgos indicaron que los carotenoides son agentes potenciales para la interferencia biológica con el cáncer.  |
| 4 | Takehima M et al, 2014.Actividad antiproliferativa e inductora de apoptosis del licopeno contra tres subtipos de líneas celulares de cáncer de mama humano.       | Japón/Pubmed        | Los datos de este estudio indicaron que la actividad anticancerígena predominante del licopeno en las células MDA-MB-468 sugirieron un papel potencial del licopeno para la prevención del cáncer de mama TN.   |
| 5 | Trejo-Solis C et al, 2013.Múltiples mecanismos moleculares y celulares de acción del licopeno en la inhibición del cáncer.  | México/Pubmed       | El licopeno, el carotenoide predominante que se encuentra en los tomates, exhibe una alta capacidad antioxidante, como lo demuestran los ensayos clínicos y estudios en cultivos celulares y modelos animales. Los estudios in vitro demostraron que el tratamiento con licopeno puede detener selectivamente el crecimiento celular e inducir apoptosis en células cancerosas sin afectar las células normales. Los estudios in vivo revelaron que el tratamiento con licopeno inhibe el crecimiento tumoral en el hígado, pulmón, próstata, mama y colon. |
| 6 | Preet R et al, 2013.El licopeno aumenta sinérgicamente la acción quinacrina para inhibir la señalización de Wnt-TCF en células de cáncer de mama a través de APC. | India/Pubmed/Scopus | En este estudio el licopeno aumentó sinérgicamente la actividad de CC (quinacrina), con actividad anticancerígena para las células de CM, e inhibió la señalización de Wnt-TCF en células cancerosas sin afectar la línea celular de mama normal MCF-10,  |

El licopeno derivado del tomate, ha demostrado que altera la expresión de los genes, de tal manera que pueden promover o inhibir potencialmente los procesos carcinogénicos.

La actividad desmetilante directa del ADN implica un mecanismo de reparación a concentraciones muy bajas que puede mitigar los procesos cancerígenos (33).

Los estudios anteriormente detallados demuestran que el licopeno inhibe la proliferación y facilita la apoptosis de las células MCF-7 in vitro, posiblemente regulando la expresión de p53 y Bax (94).

Asimismo, sugieren un papel potencial del licopeno para la prevención del CM subtipo TN (95).

### c) Resultados bibliométricos para la fibra soluble.

En la tabla 7 se representan los principales estudios que evalúan los efectos de la fibra soluble en la prevención del CM.

**Tabla 7.** Resultados bibliométricos que evalúan los efectos de la fibra soluble en la prevención del CM.

|   | Estudio   | País/Base de datos | Resumen   |
|---|---|--------------------|---|
| 1 | Farvid MS et al, 2016. Ingesta dietética de fibra en adultos jóvenes y riesgo de cáncer de mama.                    | EEUU/Pubmed        | Este estudio asoció la ingesta total de fibra (soluble e insoluble) con un riesgo de CM significativamente menor. La ingesta total de fibra dietética en la adolescencia también se relacionó con un menor riesgo de CM. En conclusión, los hallazgos respaldaron la probabilidad de que una mayor ingesta de fibra redujera el riesgo de CM y sugirió que la ingesta durante la adolescencia y la edad adulta temprana puede ser particularmente importante. |
| 2 | Deschasaux M et al, 2013. Asociación prospectiva entre la ingesta de fibra dietética y el riesgo de cáncer de mama. | Francia/Pubmed     | En este estudio la ingesta total de fibra no se asoció con el riesgo de CM, ni la ingesta de fibra de los cereales, frutas y legumbres. En contraste, la ingesta de fibra vegetal se relacionó con una disminución del riesgo de CM. En conclusión, este estudio prospectivo sugirió que la ingesta de fibra vegetal puede contribuir a reducir el riesgo de CM.  |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|   |  |              |   |
|---|--|--------------|---|
| 3 | Kolodziejczyk JK et al,2012. Asociaciones de fibra soluble: frutas / verduras enteras y jugo con concentraciones plasmáticas de betacaroteno en una población de sobrevivientes de cáncer de mama. | EEUU/Pubmed  | La fibra soluble pudo inhibir la absorción de $\beta$ -caroteno; por lo tanto, el consumo de zumos pudo aumentar las concentraciones plasmáticas de $\beta$ -caroteno más que las frutas / verduras enteras.  |
| 4 | Li Q et al, 2013.Ingesta dietética de fibra y riesgo de cáncer de mama por estado menopáusico y receptor de estrógenos.  | China/Pubmed | Los resultados de este estudio mostraron que la ingesta de fibra soluble en la dieta está asociada con un riesgo significativamente reducido de CM ER (-) entre las mujeres premenopáusicas   |
| 5 | Villaseñor A et al, 2011.La fibra dietética se asocia con concentraciones circulantes de proteína C reactiva en sobrevivientes de cáncer de mama: el estudio HEAL.                                 | EEUU/Pubmed  | La inflamación es un factor de riesgo de CM. Es importante examinar hasta qué punto los factores dietéticos y de estilo de vida pueden influir en la inflamación. Específicamente, la fibra dietética puede reducir la inflamación sistémica. Los resultados de este estudio sugirieron que las dietas ricas en fibra pueden beneficiar a las supervivientes de CM a través de la reducción de la inflamación sistémica. La inflamación elevada puede ser pronóstico para una supervivencia reducida. |

Según los resultados de los estudios consultados, se constata que el consumo de fibra, en especial de tipo vegetal, reduce la inflamación y por tanto el riesgo de padecer CM asociado (96). Los hallazgos respaldan que el consumo de fibra en la adolescencia y en la edad adulta temprana, puede ser potencialmente importante en la prevención (97), principalmente para los subtipos ER- en mujeres premenopausicas (98)(99).

Algunos estudios epidemiológicos encontraron que los granos enteros, tienen un efecto protector contra el cáncer, especialmente los gastrointestinales (gástrico y colon), y también en los cánceres dependientes de hormonas, como el de mama y el de próstata.

El grupo más estudiado es el de las isoflavonas, principalmente las derivadas de la soja, como la genisteína y la daidzeína, las cuales tienen la capacidad de inhibir el cáncer de colon y de mama (34).

#### d) Resultados biométricos para las antocianinas.

En la tabla 8 se recogen los resultados de estudios que reflejan la vinculación entre CM y las antocianinas.

**Tabla 8.** Resultados biométricos de los efectos de las antocianinas respecto el riesgo de CM.

|   | Estudio   | País/Base de datos | Resultados  |
|---|---|--------------------|---|
| 1 | Mazzoni L et al, 2019.Aislamiento de fracciones ricas en antocianinas de fresa y sus mecanismos de acción contra líneas celulares de cáncer de mama murino .              | Italia/Pubmed      | Este estudio demostró que el extracto de antocianina de fresa muestra un efecto antiproliferativo sobre células anticancerígenas, a través de la inducción de apoptosis y estrés oxidativo, estimulando diferentes vías moleculares.. Se demostró una relación entre la vía AMPK (es un complejo enzimático que se activa con el aumento de relación AMP-ATP),y los efectos anticancerígenos de las fresas.   |
| 2 | Herrera-Sotero MY et al, 2019.Las antocianinas del maíz azul y la tortilla detienen el ciclo celular e inducen la apoptosis en las células de cáncer de mama y próstata . | México/Pubmed      | Los resultados de este estudio demostraron que la antocianina del maíz azul, disminuye la viabilidad celular y detiene el ciclo celular en la fase G1 (o primera fase) induciendo apoptosis. El análisis de citometría mostró un mayor efecto sobre la apoptosis de las células MDA-MB-453 (subtipo TN) cuando se combinaron antocianinas y QBS (2-amino-N-quinolin-8-il-bencenosulfonamida) inductor de la apoptosis celular.. En conclusión, las antocianinas del maíz azul tuvieron un efecto en el ciclo celular y la viabilidad, por lo que podrían servir como adyuvantes para las terapias contra el CM y próstata.            |
| 3 | Tsakiroglou, P. et al 2019.Papel de las antocianinas de bayas y los ácidos fenólicos en la migración celular y la angiogénesis: una descripción actualizada               | Italia/Pubmed      | La migración celular es un proceso crítico que está altamente involucrado en condiciones normales y patológicas como la angiogénesis. Miembros importantes de la familia RHO GTPasa, proteínas clave en la transmisión de señales, son capaces de controlar la conformación del citoesqueleto y alterar las características de motilidad de las células. Existe una relación bien conocida entre las pequeñas GTPasas y la vía PI3K / AKT, crucial para el crecimiento y supervivencia celular. Los fenólicos, los flavonoides y las antocianinas son los principales grupos de fitoquímicos y abundan en muchos productos naturales. |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |   |                     |  |
|----|---|---------------------|--|
| 4  | Bassiri-Jahromi, S.2018. Actividad de Punica granatum (Granada) en promoción de la salud y prevención del cáncer  | Irán/Scopus         | La granada contiene una fuerte actividad antioxidante, con posibles intereses para la salud. La preocupación de la investigación de este alimento está aumentando debido a su potencial anticancerígeno debido a su riqueza en polifenoles. En este estudio se destacaron los posibles beneficios para la salud y el mecanismo de inhibición de la progresión del cáncer. La granada ofreció efectos antiproliferativos, antimetastásicos y antiinvasores en diferentes líneas celulares de cáncer in vitro, in vivo y ensayos clínicos.   |
| 5  | Grimes KL et al, 2018.Mejora de los efectos inhibitorios del crecimiento de las células cancerosas de las antocianinas de uva de mesa .   | EEUU/Pubmed         | La potencial actividad anticancerígena de las antocianinas puede estar limitada por su metabolismo en el intestino y el hígado. Una transformación metabólica se debe a la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), que metila polifenoles como las antocianinas . En este estudio evaluó el comportamiento de las líneas celulares de CM (MDA-MB-231) tratadas con antocianinas. La actividad antiproliferativa de las antocianinas derivadas de la fruta mejoró en las líneas celulares de cáncer humano. En conclusión, los componentes químicos de las uvas son beneficiosos la salud y se ha demostrado que reducen el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Sus efectos beneficiosos para la salud también podrían mejorarse al consumir otros compuestos que mejoran su biodisponibilidad.  |
| 6  | Chen J et al, 2018.La autofagia protectora inducida por delfinidina a través de la supresión de la vía mTOR y la activación de la vía AMPK en células de cáncer de mama HER-2 positivas .                             | China/Pubmed        | Este estudio exploró la actividad biológica de la delfinidina, el más común de los monómeros de antocianidina, que estaban relacionados con la autofagia en las células MDA-MB-453 y BT474 con CM para HER-2+ . La delfinidina inhibió la proliferación, promovió la apoptosis e indujo la autofagia en las células MDA-MB-453 y BT474 de una manera dependiente de la dosis. La inhibición de la autofagia mejoró la apoptosis inducida por delfinidina y el efecto antiproliferativo en ambas células de CM HER-2+ . Además, la delfinidina indujo la autofagia mediante la supresión de la ruta de señalización de mTOR y la activación de la ruta de señalización de AMPK en células de CM HER-2+ . En conclusión, los resultados mostraron que la delfinidina indujo la apoptosis y la autofagia en las células de CM HER-2+ y que la autofagia se indujo a través de las vías de señalización mTOR y AMPK. La supresión de la autofagia promovió los efectos anticancerígenos de la delfinidina. |
| 7  | Zhou J et al, 2018.Las antocianinas derivadas del arroz negro inhiben in vitro la metástasis mediada por la transición epitelial-mesenquimal del cáncer de mama HER-2 al suprimir la señalización de FAK.             | China/Pubmed        | Este estudio tuvo como objetivo investigar el papel de la señalización de la quinasa de adhesión focal (FAK) en los efectos inhibitorios de las antocianinas de arroz negro (BRAC) para metástasis de células de CM HER2+ , utilizando el MCF -10A, MCF-7 y células MDA-MB-453. Los BRAC ejercieron un efecto antimetastásico en las células de CM HER-2+ . Se comprobó que los BRAC disminuyeron la distancia de migración del CM HER-2+ MDA-MB-453, en un 37% en comparación con las células en el grupo no tratado. También redujeron el número de células MDA-MB-453 invasoras en un 68%. Además, los BRAC ejercieron un efecto inhibitorio sobre la transición epitelial-mesenquimal.   |
| 8  | Wang L et al, 2016. El cianidin-3-o-glucósido se une directamente a ERα36 e inhibe el cáncer de mama triple negativo EGFR-positivo .  | China/Pubmed/Scopus | Las antocianinas inhiben el crecimiento y el potencial metastásico de las células de CM. Este estudio, demostró que la cianidina-3-o-glucósido (Cy-3-glu) promueve preferentemente la apoptosis de las células TN del CM, que coexpresan el receptor de estrógeno alfa 36 (ERα36) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se demuestra que Cy-3-glu se une directamente al dominio de unión a ligando (LBD) de ERα36, inhibe la señalización de EGFR / AKT y promueve la degradación de EGFR.   |
| 9  | Zhou, Y.et al, 2016.Polifenoles naturales para la prevención y el tratamiento del cáncer.   | China/Pubmed        | Una dieta rica en frutas y verduras podría reducir el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Este efecto se atribuyó, en parte, a los polifenoles naturales. Los efectos de las antocianinas incluyeron antioxidantes, antiinflamatorios, así como la modulación de múltiples eventos moleculares involucrados en la carcinogénesis.   |
| 10 | Li X et al, 2016.Las antocianinas inhiben el cáncer de mama resistente a trastuzumab in vitro e in vivo.  | China/Pubmed/Scopus | Trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra el receptor de tirosina quinasa del receptor (HER2). Trastuzumab se ha utilizado con éxito para tratar pacientes con CM HER2 positivo .Sin embargo, la mayoría de los pacientes que inicialmente responden a trastuzumab demuestran progresión de la enfermedad al 1 año de tratamiento. Por lo tanto, identificar medicamentos alternativos que superen la resistencia al trastuzumab y el objetivo HER2 puede aumentar la magnitud y la duración de la respuesta. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar las propiedades antitumorales de las antocianinas contra las células HER2+ y las células derivadas resistentes a trastuzumab in vitro e in vivo. El cianidin-3-glucósido y la peonidin-3-glucósido fueron capaces de inhibir la fosforilación de HER2, inducir apoptosis, suprimir la migración y la invasión, e inhibir el crecimiento de células tumorales.                                     |
| 12 | Luo LP et al, 2014.Actividad anti-metástasis de las antocianinas de arroz negro contra el cáncer de mama : análisis utilizando una línea celular de cáncer de mama ErbB2 positivo y un modelo de xenoinjerto tumoral. | China/Pubmed/Scopus | La creciente evidencia de investigaciones clínicas, epidemiológicas y animales sugiere que las antocianinas en la dieta tienen el potencial de prevenir enfermedades crónicas, incluidos los cánceres. La sobreexpresión de ErbB2 o la amplificación del gen ErbB2 se incluyó como un indicador de metástasis y un mayor riesgo de recurrencia para el CM. Los resultados indicaron que los BRAC poseen potencial antimetastasis contra células de CM humano positivas para ErbB2 in vivo e in vitro mediante la inhibición de moléculas promotoras de metástasis.   |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |   |                     |  |
|----|---|---------------------|--|
| 13 | Liu W et al, 2014. Las antocianinas potencian la actividad de trastuzumab en células de cáncer de mama positivas para receptores de factor de crecimiento epidérmico humano 2 in vitro e in vivo.                 | China/Pubmed/Scopus | Las antocianinas cianidin-3-glucósido (C3G) y peonidin-3-glucósido se han identificado como fármacos potenciales para la terapia del cáncer de mama HER2 positivo  |
| 14 | Vizzotto M et al, 2014. Los polifenoles de genotipos seleccionados de melocotón y ciruela reducen la viabilidad celular e inhiben la proliferación de células de cáncer de mama sin afectar las células normales. | EEUU/Pubmed         | Se evaluaron los extractos polifenólicos y las fracciones de genotipos seleccionados de ciruela para determinar la viabilidad celular y la actividad antiproliferación in vitro frente a una línea celular de CM MCF-7 dependiente de estrógenos MDA-MB-435 y una línea de mama no cancerosa MCF-10A. Todos los extractos mostraron un efecto citotóxico fenólico dependiente de la dosis contra MDA-MB-435, actividad débil contra MCF-7 y actividad pequeña o nula contra MCF-10A. |
| 15 | Faria A et al, 2010. Antocianinas de arándano y aductos de ácido pirúvico: propiedades anticancerígenas en líneas celulares de cáncer de mama .   | Portugal/Pubmed     | En este estudio se comprobó que las antocianinas de arándanos, demostraron propiedades anticancerígenas al inhibir la proliferación de células cancerosas y al actuar como factores antiinvasivos celulares y inhibidores de quimioinhibidores.  |

Teniendo en cuenta los resultados, se puede determinar que las antocianinas, las cuales se encuentran mayoritariamente en los frutos rojos, tienen un efecto en la reducción del crecimiento tumoral comprobado en el laboratorio. Un gran número de investigaciones (35) (36) refieren el gran poder de las antocianinas para combatir radicales libres en el organismo.

Hay tratados que evidencian que las antocianinas inducen la apoptosis y la autofagia en las células de CM HER2+ y que la autofagia se induce a través de las vías de señalización mTOR y AMPK (100). Asimismo, las antocianinas disminuyen la distancia de migración de las células cancerosas HER2+ (101) e inhibe el CM resistente a la terapia anticáncer con Trastuzumab (anticuerpo monoclonal utilizado con éxito en el tratamiento CM HER2+) (102)(103)(104).

#### 4.3. Resultados que relacionan las propiedades del té verde en la apoptosis de las células cancerígenas:

En la tabla 9 se representan los principales estudios que evalúan la vinculación del té verde en la apoptosis de las células de CM.

**Tabla 9.** Resultados bibliométricos que analizan la vinculación de las propiedades del té verde en la apoptosis celular.

|   | Estudio  | País/Base de datos | Resultados   |
|---|--|--------------------|--|
| 1 | Shi H ,et al, 2018.El extracto de té Oolong induce daños en el ADN y la escisión e inhibe el crecimiento celular de cáncer de mama y la tumorigénesis.   | China/Pubmed       | El té oolong , al igual que el té verde , pudo inducir daño y escisión en el ADN así como desempeñar un papel inhibitor en el crecimiento celular, en la proliferación y la tumorigénesis del CM.  |
| 2 | Crous-Masó J et al, 2018. (-) - Los análogos sintéticos de epigallocatequina 3-galato inhiben la sintasa de ácidos grasos y muestran actividad anticancerígena en el cáncer de mama triple negativo. | España/Pubmed      | (-) - Epigallocatequina 3-galato (EGCG) es un polifenol natural del té verde con actividad anticancerígena informada y capacidad para inhibir la enzima lipogénica sintasa de ácido graso (FASN), que se sobreexpresa en varios carcinomas humanos. Los resultados del estudio indicaron que la inhibición de FASN por dichos compuestos polifenólicos podría ser una nueva estrategia en el tratamiento del CM TN, y destacan las posibles actividades anticancerígenas de los monoésteres. |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |   |               |   |
|----|---|---------------|---|
| 3  | Zhang D et al, 2019.El consumo de té y el riesgo de cáncer de seno en una cohorte de mujeres con antecedentes familiares de cáncer de seno .  | EEUU/Pubmed   | Este estudio sugiere que beber al menos 5 tazas de té verde o negro por semana puede estar asociado con un menor riesgo de CM.  |
| 4  | Bimonte S et al, 2019. Alumbrando los efectos de la combinación de (-) - epigallocatequina-3-galato y tapentadol en el crecimiento de células humanas de cáncer de mama triple negativo .                       | Italia/Pubmed | La proliferación celular, la viabilidad y la apoptosis de las células MDA-MB-231 se vieron afectadas por la combinación de EGCG y tapentadol (TAP). Específicamente, los datos mostraron que EGCG y TAP redujeron la proliferación de células MDA-MB-231 al afectar la progresión del ciclo celular. Estos hallazgos sugirieron que la combinación de estas sustancias puede representar una nueva estrategia para el tratamiento de pacientes que padecen CM TN.   |
| 5  | Zhang JY , 2019.Efectos del consumo de té y las interacciones con los lípidos en la supervivencia al cáncer de mama .   | China/Pubmed  | Los hallazgos sugirieron que beber regularmente todos los té (principalmente té verde ), excepto el oolong, después del diagnóstico es beneficioso para la supervivencia del CM, particularmente para las mujeres con lípidos normales, mientras que el té oolong puede tener un efecto perjudicial.  |
| 6  | Hong OY et al, 2017.El galato de epigallocatequina inhibe el crecimiento de células de cáncer de mama MDA-MB-231 mediante la inactivación de la vía de señalización de $\beta$ -catenina.                       | Corea/Pubmed  | EGCG induce la apoptosis e inhibe la tumorigénesis a través de múltiples vías de señalización en las células de CM. Los moduladores de señalización de $\beta$ -catenina podrían ser útiles en la prevención y terapia del CM. El presente estudio investigó la asociación entre la expresión de $\beta$ -catenina y los factores clinicopatológicos de pacientes CM , y el efecto de EGCG en la expresión de $\beta$ -catenina en el CM.   |
| 7  | Moradzadeh M et al, 2017. La epigallocatequina-3-galato promueve la apoptosis en las células T47D de cáncer de mama humano a través de la regulación negativa de PI3K / AKT y telomerasa.                       | Irán/Pubmed   | Este estudio sugirió que EGCG puede ser un agente terapéutico adyuvante útil para el tratamiento del CM.  |
| 8  | Tyagi T et al, 2015. Potenciación de la inhibición del crecimiento y la modulación epigenética mediante la combinación de polifenol de té verde y 5-aza-2'-desoxicitidina en células de cáncer de mama humano . | EEUU/Pubmed   | El polifenoles de té verde (EGCG) tiene propiedades anticancerígenas y de desmetilación del ADN sin toxicidad significativa para las células normales. Los resultados revelaron una inhibición significativamente mayor del crecimiento de las células cancerígenas por co-tratamiento con 5-aza 2 'dC( medicamento que inhibe la síntesis de ácido nucleico) y EGCG en comparación con tratamientos individuales, mientras que no tuvo toxicidad significativa para las células MCF-10A. Esto fue confirmado por análisis de expresión génica. Los cambios en la metilación del ADN y las modificaciones de histonas también fueron mayores en las células con tratamiento combinado. Los resultados de este estudio sugirieron que la potenciación de la inhibición del crecimiento de las células de CM mediante el tratamiento combinado de 5-aza 2 'dC y EGCG, al menos en parte, está mediada por un mecanismo epigenético. |
| 9  | Zeng L et al ,2014.Efectos de los niveles fisiológicos del extracto de té verde epigallocatequina-3-galato en las células de cáncer de mama .   | UK/Pubmed     | Concentraciones fisiológicas de té verde (EGCG) causaron la inhibición del crecimiento en células MCF7 positivas para el receptor de estrógeno $\alpha$ (ER $\alpha$ ) que se asoció con la regulación negativa de la ER $\alpha$ y la reducción de la abundancia de proteína 2 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina y el aumento de la abundancia de proteínas de los genes supresores de tumores p53 / p21. A diferencia de las células MCF7 que tienen wt p53, EGCG solo no cambió significativamente la proliferación o muerte celular en otra línea celular positiva para ER $\alpha$ T47D que posee p53 mutante. EGCG aumentó los niveles de proteína ER $\alpha$ y, como consecuencia, las células respondieron significativamente mejor a un antagonista de ER $\alpha$ tamoxifeno (TAM) en presencia de EGCG  |
| 10 | Yu SS et al. 2013Efectos biológicos de la suplementación con cápsulas de té verde en pacientes con cáncer de mama posmenopáusico preoperatorio .  | EEUU/Pubmed   | Se realizó un estudio quirúrgico de los efectos del consumo de cápsulas de té verde versus té no verde en mujeres con CM primario para determinar los efectos de la suplementación en los marcadores de respuesta biológica. Se observó que los niveles de Ki-67 disminuyeron tanto en los componentes celulares benignos como malignos en el grupo del té verde ; La disminución de la positividad de Ki-67 en las células malignas no fue estadísticamente significativa pero sí lo fue en las células benignas. Los niveles de Ki-67 en células benignas y malignas no cambiaron significativamente en el grupo sin té verde . Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el cambio en Ki-67 en las células benignas entre el té verde y los grupos sin té verde .  |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|    |   |               |   |
|----|---|---------------|---|
| 11 | Iwasaki M et al, 2013. Consumo de té verde y riesgo de cáncer de mama en mujeres japonesas: un estudio de casos y controles.  | Japón/Pubmed  | Este estudio examinó la asociación entre el consumo de té verde y el riesgo de CM teniendo en consideración el estado de los receptores hormonales de los tumores e investigó si la asociación fue modificada por factores dietéticos y genéticos basados en un estudio de casos y controles en un hospital en Nagano, Japón. No se encontró asociación inversa entre el consumo de té verde y el riesgo de CM. Tampoco se encontró una asociación inversa para ninguno de los subtipos de tumor. No se observó una modificación sustancial del efecto para el estado menopáusico, 4 SNP (marcador genético) o la ingesta dietética de ácido fólico o isoflavona. Este estudio proporcionó evidencia adicional de que el consumo de té verde no está asociado con una disminución del riesgo. |
| 12 | Yiannakopoulou ECh, 2014. Efecto de las catequinas del té verde sobre la carcinogénesis mamaria: una revisión sistemática de estudios experimentales in vitro e in vivo.  | Grecia/Pubmed | En este estudio se demostró el efecto protector de las catequinas del té verde, lo que sugiere que el tratamiento con té verde es efectivo en el contexto clínico de la quimioprevención de mujeres de alto riesgo. Sin embargo, debe enfatizarse que las acciones reportadas de las catequinas del té verde se observan en altas concentraciones que son difíciles de lograr en el entorno clínico.  |
| 13 | Gu JW et al, 2013. EGCG, una de las principales catequinas del té verde, suprime la angiogénesis y el crecimiento de tumores de mama mediante la inhibición de la activación de HIF-1 $\alpha$ y NF $\kappa$ B, y la expresión de VEGF. | EEUU/Pubmed   | Los hallazgos de este ensayo respaldaron la hipótesis de que el EGCG, se dirige directamente a las células tumorales, inhibiendo así el crecimiento tumoral, la proliferación, la migración y la angiogénesis del CM, que está mediada por la inhibición de la activación de HIF-1 $\alpha$ y NF $\kappa$ B, así como la expresión de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).   |
| 14 | De Amicis F et al, 2013. Mecanismo in vitro para la regulación negativa de la expresión de ER- $\alpha$ por galato de epigallocatequina en células de cáncer de mama humano ER + / PR +.  | Italia/Pubmed | Los datos del ensayo proporcionaron evidencia de un mecanismo por el cual EGCG regula negativamente ER- $\alpha$ y explica la acción inhibitoria de EGCG en la proliferación de células cancerosas ER + y PR +.   |
| 15 | Éi N et al, 2013. Efectos inhibitorios y mecanismos moleculares de los polisacáridos de té que contienen selenio en las células MCF-7 de cáncer de mama humano.   | China/Pubmed  | Este estudio investigó el efecto inhibitorio de los polisacáridos de té que contienen selenio (Se-GTP) de una nueva variedad de té verde Ziyang enriquecido con selenio contra las células de CM MCF-7 humano. Las Se-GTP mostraron una inhibición eficaz del crecimiento celular. El bloqueo del ciclo celular se asoció con una regulación positiva de la expresión de p53, pero no con CDK2. Las Se-GTP desencadenaron la vía apoptótica mitocondrial, como lo indica un aumento en la relación Bax / Bcl-2 y la posterior activación de caspasa-3 y caspasa-9. También se descubrió que la generación de ROS intracelulares es un medidor crítico en la inhibición del crecimiento celular inducida por Se-GTP.   |

Los componentes fitoquímicos como las catequinas del té verde pueden modificar el epigenoma y transcriptoma de las células tumorales mediante demetilación del ADN sin toxicidad significativa para las células normales (105). Existen hallazgos que revelan la acción inhibitoria en la proliferación cancerosas ER+ y PR+ (106).

Los polifenoles del té verde tienen la capacidad de reducir el riesgo de CM mediante la inhibición estrogénica y quimiotóxica en el hígado, estimulando la ruta metabólica de conjugación con glutatión y mejorando el síndrome metabólico, así como, la regulación del sistema inmune, el estrés oxidativo y la inhibición de la metilación del ADN (36).

Por el contrario, otros tratados desvinculan la asociación entre el consumo de té verde y un menor riesgo de padecer CM (107) (108).

Otros hallazgos sugieren que beber regularmente cualquier tipo de té (excepto el oolong el cual puede representar un prejuicio), es beneficioso para la supervivencia para mujeres diagnosticadas de CM (109).



#### 4.4. Estudios que vinculan el comportamiento de la curcumina en la apoptosis de la células cancerosas de mama:

En la tabla 10. se recogen los estudios que relacionan el comportamiento de la curcumina con la apoptosis en las líneas celulares de CM.

**Tabla 10.** Resultados bibliométricos que analizan los efectos de la curcumina sobre las líneas celulares del CM.

|   | Estudio  | País/Base de datos | Resultados  |
|---|--|--------------------|---|
| 1 | Masuelli L et al, 2017. La suplementación con cloroquina aumenta el efecto citotóxico de la curcumina contra las células de cáncer de mama que sobreexpresan Her2 / neu in vitro e in vivo en ratones desnudos, mientras que lo contrarresta en ratones inmunocompetentes. | Italia/ Pubmed     | En este estudio, se evaluó el efecto anticancerígeno in vitro e in vivo de la curcumina (CUR) contra las células de cáncer de mama que sobreexpresan Her2 / neu en presencia o en ausencia del inhibidor de la autofagia cloroquina (CQ). Se constató que la muerte celular inducida por CUR aumentó in vitro por CQ y ligeramente in vivo en ratones. Por el contrario, CQ contrarrestó el efecto citotóxico de la CUR en ratones inmunes, como lo demostró la falta de regresión tumoral in vivo y la reducción de la supervivencia general de los ratones en comparación con los ratones tratados con CUR. El análisis de inmunohistoquímica reveló la presencia de un notable infiltrado de células T FoxP3 dentro de los tumores en ratones tratados con CUR / CQ y una reducción de las células citotóxicas T, en comparación con el tratamiento con CUR único.   |
| 2 | Wang Y et al, 2016. La curcumina en el tratamiento del cáncer de mama: una revisión.   | China/ Pubmed      | La curcumina ejerció su efecto anticancerígeno a través de una red de señalización molecular complicada, que involucra la proliferación, el receptor de estrógenos (ER) y las vías de HER2. La evidencia experimental demostró que la CUR también regula la apoptosis y los genes relacionados con la fase celular y el microARN en las células de CM.  |
| 3 | Lien JC et al, 2015. Pculin02H, un derivado de la curcumina, inhibe la proliferación y la resistencia clínica a los medicamentos de las células cancerosas que sobreexpresan HER2.   | China/Pubmed       | En este estudio se evaluó si los derivados de la CUR tienen una mejor eficiencia para degradar HER2 que la CUR. Entre estos compuestos de prueba, pculin02H tuvo una mejor eficacia para inhibir la expresión de HER2 que la CUR. Además, pculin02H suprimió preferentemente el crecimiento de líneas celulares de cáncer que sobreexpresan HER2. Pculin02H indujo la detención del ciclo celular G2 / M seguido de apoptosis. Curiosamente, los resultados sugirieron que un mecanismo postraduccional contribuyó al agotamiento de HER2 inducido por pculina0H en células cancerosas que sobreexpresaban HER2. El pculin02H mejoró significativamente la eficacia antitumoral de los fármacos clínicos.   |
| 4 | Chung SS et al 2015. La curcumina y el galato de epigallocatequina inhiben el fenotipo de las células madre del cáncer mediante la regulación negativa de la señalización de STAT3-NFκB.   | EEUU/Pubmed        | Este estudio sugirió que la CUR y EGCG funcionan como agentes antitumorales en células de CM. Las vías de señalización STAT3 y NFκB podrían servir como objetivos para reducir las células de CM.   |
| 5 | Yim-im W et al, 2014. Análisis computacionales de análogos curcuminoides contra el dominio quinasa de HER2.  | Tailandia/Pubmed   | Se seleccionó una serie de compuestos de CUR usando un acoplamiento molecular computacional seguido por un ensayo de líneas celulares de CM humano. Tanto AS-KTC006 (bisdemetilcurcumina) como AS-KTC021 (3,5-bis ((E) -3,4-dimetoxiestiril) isoxazol) podrían inhibir las líneas celulares de CM aunque inhibieran HER2-TK. Las interacciones intermoleculares fueron confirmadas por estudios de simulación de dinámica molecular.  |
| 6 | Dom SH et al, 2012. Ciclo de detención y apoptosis en células MDA-MB-231 / Her2 inducidas por la curcumina.  | Taiwan/Pubmed      | En el CM, la pérdida de p27 se asocia con un mal pronóstico. Se ha descubierto que la curcumina, el componente principal de la cúrcuma, estabiliza los niveles de p27 en el CM, pero no está claro si este efecto está mediado por cambios en la expresión de Skp2 (enzima codificada por el gen Skp2) o Her2. Este estudio investigó si la CUR inhibe la p27 mediada por Skp2 en líneas celulares de cáncer que sobreexpresan Her2 / Skp2 (células MDA-MB-231 / Her2). Los resultados mostraron que la CUR reprime la proliferación celular, induce la detención de G1 a una dosis más baja, desencadena la apoptosis a una dosis más alta y bloquea la migración celular en las células MDA-MB-231 / Her2. Una baja dosis de CUR aumentó p27 y disminuye Skp2, Her2, Cyclin E, CDK quinasa de una manera dependiente del tiempo y la dosis, lo que sugirió que p27, Skp2 y Her2 pueden estar involucradas en la inhibición del crecimiento en las células MDA-MB-231 / Her2 inducidas por la CUR. Sin embargo, las dosis más altas de CUR produjeron una muerte apoptótica dependiente de la dosis en las células MDA-MB-231 / Her2. Los resultados indicaron que la CUR tiene un valor potencial para la quimioprevención del CM, especialmente con sobreexpresión de Skp2 / Her2. |

Influencia de la dieta en el riesgo de recidivas de cáncer de mama subtipo HER2+.  
Abordaje nutricional.

|   |  |             |   |
|---|--|-------------|---|
| 7 | Altenburg JD et al, 2011. Un efecto antiproliferación sinérgico de la curcumina y el ácido docosahexaenoico en las células de cáncer de mama SK-BR-3: señalización única no explicada por los efectos de cualquiera de los compuestos solos. | EEUU/Pubmed | La combinación de DHA (ácido docosahexaenoico) y CUR es potencialmente un tratamiento suplementario dietético para algunos CM, probablemente dependiente del fenotipo molecular. La mejora de DHA de la absorción celular de CUR es un mecanismo potencial para la sinergia observada en las células SK-BR-3; sin embargo, los datos transcriptómicos mostraron que la sinergia de la antiproliferación acompaña a muchos eventos de señalización únicos de la presencia combinada de los dos compuestos. |
|---|--|-------------|---|

La curcumina se extrae de la cúrcuma “Cúrcuma longa”, una especia que se utiliza desde hace miles de años en la medicina oriental. La cúrcuma se refiere a la planta en polvo, y la curcumina al extracto con 95% de curcuminoides.

Los estudios anteriormente detallados revelan que la CUR ejerce su efecto anticancerígeno a través de una red de señalización molecular complicada, que involucra la proliferación, el receptor de estrógenos (ER) y las vías de HER2. La evidencia experimental demuestra que la CUR también regula la apoptosis y los genes relacionados con la fase celular y el microARN en las células de CM (110).

Otros resultados muestran que la CUR reprime la proliferación celular, induce la detención de G1 a unas dosis más bajas, desencadena la apoptosis a dosis más altas y bloquea la migración celular en células MDA-MB-231/HER2 (111).

Se comprueba su capacidad para inhibir las señales emitidas por las células tumorales que provocan la angiogénesis, impide la expresión de la COX-2, enzima que acelera la formación de sustancias que causan inflamación, dolor y crecimiento de las células tumorales. Algunos tumores tienen concentraciones altas de COX-2 y, al bloquear su actividad, se puede reducir el crecimiento del tumor.

También aumenta la expresión de la proteína p53 nuclear en los carcinomas humanos incrementando la apoptosis. Asimismo desarrolla la producción de factor de crecimiento beta (TGF-beta), un potente inhibidor del crecimiento y la apoptosis, e inhibe la PTK (proteín tirosin quinasa) y la PKC (proteín quinasa C) que ayudan a las señales químicas de retransmisión de las células cancerígenas.

Asimismo, favorece la inhibición la AP-1 (activador de la proteína-1) disminuyendo la actividad, la regulación y la proliferación del cáncer (37).

## 5. DISCUSIÓN

Actualmente se estima que una de cada ocho mujeres desarrollará CM a lo largo de su vida. La detección precoz, consecuencia de los programas de cribaje poblacional, ha favorecido un aumento de la supervivencia en un 80% durante los primeros 5 años en países desarrollados y del 60% en países en desarrollo. Aun así, el CM sigue constituyendo uno de las principales causas de muerte entre mujeres de entre 35-50 años.

Algunos factores como la edad, el sexo, o determinadas alteraciones hereditarias, no pueden ser modificados para reducir el riesgo individual de padecer un cáncer. Pero, a parte de estos factores no modificables, existen otras muchas circunstancias que aumentan el riesgo de cáncer y que se consideran factores ambientales, como el consumo de tabaco, de alcohol, la dieta, la exposición al sol o el sedentarismo.

Según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), existe evidencia que indica que limitar el aumento de peso corporal mediante la restricción calórica tiene un efecto preventivo sobre el CM en general independientemente del subtipo clínico y del estado de menopausia de la mujer.

En particular, parece probada una mayor influencia de la obesidad en la premenopausia como factor de riesgo de progresión de CM subtipo clínico TN, HER2+, Luminal B/HER2-, así como el mal pronóstico para CM con receptores negativos de hormonas premenopáusicas.

Un normopeso o bajo peso en la menopausia no mejoran significativamente el pronóstico de CM HER2+.

A pesar de que se evidencia una mayor agresividad para el HER2+ en mujeres premenopáusicas no hay criterios claros en relación al IMC obteniéndose resultados contradictorios.

En mujeres posmenopáusicas, un IMC elevado o un bajo peso pueden ser el resultado de un mayor número de casos de CM subtipo luminal A, luminal B/ HER2- y TN.

Se ha comprobado la existencia de numerosos artículos que relacionan una mayor incidencia de CM, independientemente del estado menopáusico, con la obesidad para cualquier subtipo clínico incluido el HER2+.

Sin embargo, algunos de estos estudios muestran resultados contradictorios con lo que se concluye que es necesaria más investigación, en especial para los casos que muestran más agresividad.

En general, se puede afirmar que los mecanismos biológicos sugeridos para los efectos beneficiosos de la restricción calórica incluyen disminución de niveles de factores de crecimiento, hormonas anabólicas y citocinas. Esto a su vez conduce a una reducción en la señalización del factor de crecimiento, perturbaciones vasculares e inflamación.

Una menor ingesta calórica se asocia en un menor estrés oxidativo y daño al ADN inducido por radicales libres, mejores procesos de reparación del ADN y mejor apoptosis de las células dañadas.

Los posibles motivos por los que la obesidad está relacionada con el cáncer incluyen los siguientes:

- 1º) Aumento de los niveles de insulina y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (insulin growth factor-1, IGF-1);
- 2º) Inflamación crónica;

3º) Cantidades elevadas de estrógenos producidas en el tejido adiposo pueden desencadenar algunos cánceres, como el de mama o el de endometrio;

4º) El tejido adiposo puede afectar al crecimiento de las células cancerosas.

Asimismo, la manera en que el peso cambia durante la vida puede afectar el riesgo de cáncer.

El tejido adiposo puede secretar adipoquinas, como la leptina, adiponectinas, interleucinas o el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), que intervienen en procesos inflamatorios y metabólicos que favorecen el crecimiento celular. Algunas adipoquinas puede actuar directamente sobre las células de CM para estimular su proliferación.

También se sabe que el aumento del tejido adiposo, especialmente en el abdomen, induce a la resistencia a la insulina, a través de diversas vías que implican a las adipoquinas. La insulina promueve la división, diferenciación y crecimiento celular y podría regular también las concentraciones de IGF-1 (factor de crecimiento tipo 1), estableciendo un mecanismo de proliferación celular e inhibición de la apoptosis.

Otra asociación del tejido adiposo con el desarrollo del CM es la síntesis de estrógenos. En numerosos estudios se ha observado que las concentraciones de estrógenos son más altas en las mujeres obesas que en las mujeres delgadas. La fuente principal de estrógenos en las mujeres premenopáusicas son los ovarios, mientras que en las mujeres postmenopáusicas la mayoría de los estrógenos son producidos en el tejido adiposo.

La síntesis de estrógenos fuera de los ovarios ocurre gracias a la aromatasa localizada en el tejido adiposo. La aromatasa convierte los andrógenos circulantes en estrógenos. Cuando los estrógenos se unen con sus receptores se activan las señales hacia el núcleo de la célula, donde los genes impulsan la división celular, aumentando las mutaciones en el ADN y favoreciendo el crecimiento de tumores que dependen de los estrógenos (16).

La dieta es un factor de riesgo modificable clave para muchas enfermedades crónicas pero la evidencia sobre el efecto de los factores dietéticos individuales en el riesgo de CM no es concluyente (25)(26). Algunos autores sostienen que centrarse en los patrones dietéticos generales, en lugar de en alimentos o nutrientes individuales, puede expresar mejor la variabilidad de la dieta al tiempo que permite la evaluación de las interacciones entre los diferentes componentes de la DM (27).

La DM ha sido catalogada durante mucho tiempo como una dieta equilibrada consistente en:

- Alto consumo de frutas, verduras, cereales, legumbres, frutos secos y semillas;
- Consumo moderado de productos lácteos, pescado, huevos y aves;
- Consumo poco frecuente de carne roja;
- Consumo frecuente de aceite de oliva (fuente importante de grasas monoinsaturadas).

La combinación y la variedad de estos alimentos proporcionan antioxidantes (flavonoides, carotenoides y vitaminas antioxidantes), fitoquímicos, incluidos fitoestrógenos, cantidades suficientes de fibra, folato adecuado y un perfil favorable de ácidos grasos. Todos estos nutrientes se consideran protectores frente al CM.

La suposición de que la adherencia a la DM disminuye el riesgo de CM está respaldada por la observación de que los países que bordean el Mar Mediterráneo, tienen las tasas más bajas de CM en Europa (28).

Por el contrario, el patrón dietético occidental se asocia a un mayor riesgo de CM. Esta relación parece más fuerte entre las mujeres premenopáusicas.

Los beneficios biológicos generales de la DM se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Las frutas y verduras son ricas en antioxidantes que parecen inhibir el crecimiento tumoral al detener múltiples vías biológicas relacionadas con el cáncer.  
Sin ir más lejos, uno de los compuestos analizados en la presente revisión, el licopeno derivado del tomate, ha demostrado que altera la expresión de los genes, inhibiendo potencialmente los procesos carcinogénicos.  
Presenta actividad desmetilante directa del ADN que implica un mecanismo de reparación a concentraciones muy bajas que puede mitigar los procesos cancerígenos (33).  
Los estudios demuestran que el licopeno inhibe la proliferación y facilita la apoptosis de las células MCF-7 in vitro, posiblemente regulando la expresión de p53 y Bax (94).  
Asimismo, sugieren un papel potencial del licopeno para la prevención del CM subtipo TN (95).  
Otros compuestos presentes en frutas mayoritariamente de color rojo son las antocianinas, las cuales tienen un efecto reductor del crecimiento tumoral mediante la inducción a la apoptosis y la autofagia en las células de CM HER2+ a través de las vías de señalización mTOR y AMPK (100). Asimismo, las antocianinas disminuyen la metástasis de las células cancerosas HER2+ (101) e inhiben el crecimiento de células de CM resistentes a la terapia anticáncer con Trastuzumab (anticuerpo monoclonal utilizado con éxito en el tratamiento CM HER2+) (102)(103)(104).
- Los granos enteros contienen carbohidratos con un índice glucémico (IG) más bajo que los granos refinados típicos del patrón occidental. Los productos con alto IG requieren más insulina y el eje insulina-IGF se ha relacionado directamente con la promoción del cáncer.  
Se ha demostrado que las dietas con bajo contenido de fibra causan estasis fecal. Esto lleva a aumentar el tiempo de exposición de varias sustancias como son los ácidos biliares con las bacterias colónicas que a su vez pueden producir sustancias carcinógenas.  
La fibra posee además ciertos efectos sobre el metabolismo de los lípidos que viene dado por las pectinas, las cuales ejercen un efecto hipocolesterolémico. El mecanismo de acción se debe a la propiedad que tiene la fibra de disminuir la absorción del colesterol, incrementando la desviación del mismo hacia la síntesis de ácidos biliares.  
La dieta puede estar asociada a la presencia de sustancias en la luz intestinal que pueden tener la capacidad de producir neoplasias. Se ha sugerido que estos potenciales carcinógenos son producidos por las bacterias colónicas que fermentan los productos nutritivos que quedan en el colon.
- El aceite es potencialmente beneficioso para la salud, con componentes como tirosol e hidroxitirosol que han demostrado disminuir el glutatión (GSH), activar del factor de transcripción NF-κB y la muerte celular.  
La evidencia sobre la asociación entre el riesgo de CM y los ácidos grasos poliinsaturados n-3 / n-6 también respalda esta dicotomía entre la dieta occidental y la mediterránea.  
Los PUFA n-3 y n-6 pueden actuar sobre el crecimiento de las células tumorales de mama al competir por la misma vía metabólica (vía COX- ciclooxigenasa- y LOX- lipooxigenasa-) para cambiar el equilibrio de los eicosanoides tisulares, la transcripción mediada por el factor nuclear κ B (NF-κB) y la transducción de señales.  
Un aumento en la ingesta de n-3 (presente en pescado, nueces y verduras de uso común en las áreas mediterráneas) al tiempo que una disminución en la ingesta de n-6 (presente principalmente en aceites vegetales refinados utilizados en galletas, dulces y comida rápida) podría reducir el riesgo de CM (29) (30).

Asimismo, algunos ácidos grasos tienen la capacidad de aumentar la quimiosensibilidad de las células a determinados medicamentos anticancerígenos intensificando la eficacia de los anticuerpos monoclonales.

Otros compuestos que pueden aportar beneficios en la prevención o tratamiento contra el CM por su potencial papel sinérgico son el té verde y la curcumina, aunque éstos no están presentes en la dieta mediterránea.

Se comprueba que los componentes fitoquímicos como las catequinas del té verde pueden modificar el epigenoma y transcriptoma de las células tumorales mediante demetilación del ADN, en especial de aquellas con receptores ER+ y PR+(106) sin toxicidad significativa para las células normales (105).

Los polifenoles del té verde reducen el riesgo de CM mediante la inhibición estrogénica y quimiotóxica en el hígado, mejorando el síndrome metabólico, la regulación del sistema inmune, el estrés oxidativo y la inhibición de la metilación del ADN (36).

Respecto a la CUR, los estudios revelan que ejerce su efecto anticancerígeno a través de una red de señalización molecular complicada, que involucra la proliferación, el receptor de estrógenos (ER) y las vías de HER2. La evidencia experimental demuestra que la CUR también regula la apoptosis y los genes relacionados con la fase celular y el microARN en las células de CM (110).

El mecanismo mediante el cual la CUR reprime la proliferación celular es mediante la detención de G1, apoptosis a dosis y bloqueo de la migración celular en células MDA-MB-231/HER2 (111).

Asimismo, se comprueba su capacidad para inhibir la angiogénesis. También impide la expresión de la COX-2, enzima que acelera la formación de sustancias que causan el crecimiento tumoral y aumenta la expresión de la proteína p53 nuclear que a su vez induce a la apoptosis, provoca el desarrollo de la producción de factor de crecimiento beta (TGF-beta) e inhibe la PTK (proteín tirosin quinasa) y la PKC (proteín quinasa C) que ayudan a las señales químicas de retransmisión de las células cancerígenas.

También favorece la inhibición la AP-1 (activador de la proteína-1) disminuyendo la actividad, la regulación y la proliferación del cáncer (37).

Para la cúrcuma y el té verde es necesario hacer un análisis de la biodisponibilidad en humanos que indiquen dosis adecuadas para el organismo.

## 6. APLICABILIDAD Y NUEVAS LÍNEAS DE BÚSQUEDA

La intervención a través de la dieta en los factores que pueden propiciar el desarrollo de un CM o bien los efectos terapéuticos que pueden actuar de forma sinérgica con el tratamiento médico establecido, constituyen una importante vía de investigación para poder comprender y tratar correctamente esta enfermedad.

Existen muchos tratados médicos y nutricionales que analizan el resultado de la dieta, así como sus consecuencias en el desarrollo del CM, aunque algunos de ellos muestran conclusiones contradictorias.

Por lo tanto, se cree conveniente realizar una propuesta de intervención dirigida a las Unidades de Oncología de diferentes hospitales, con el fin de valorar la eficacia de las pautas propuestas y así poder dar respuesta a los interrogantes surgidos.

Propuesta de planificación:

- 1) Búsqueda de población con CM subtipo clínico HER2+ estén curadas o no.  
Dicha población se dividirá en diferentes subgrupos teniendo en cuenta los siguientes factores:
  - (a) Estado menopáusico de la mujer
  - (b) Estadio de la enfermedad:
    - Mujeres que actualmente están en tratamiento con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia o terapia hormonal.
    - Mujeres que presentan recidiva
    - Mujeres que forman parte del grupo de SG.
- 2) Aplicabilidad en casos de mujeres con CM HER2+.
  - (a) Se realizará una valoración nutricional, historia clínica, ponderal y dietética, y del nivel de actividad física para adecuar las pautas dietéticas a la situación de la paciente.
  - (b) Se entregará planificación dietética mensual a ambos grupos basada en la DM.
  - (c) Se efectuará un seguimiento mensual durante 3 meses en el que se evaluará el seguimiento de la dieta y control de peso. Éste se prolongará durante tres años en una primera fase y 5 durante una segunda fase.
- 3) Análisis de datos
- 4) Se deberá tener en cuenta la dificultad de analizar la dieta en los casos de mujeres en tratamiento ya que esta situación puede incidir en una alteración de la rutina en la actividad física o incluso en la cantidad o tipos de alimentos consumidos en esta fase.
- 5) Conclusiones.

## 7. CONCLUSIONES.

Aunque actualmente se desconoce con exactitud por qué una persona padece cáncer. Se han establecido distintas causas que pueden aumentar la probabilidad de padecerlo como factores hereditarios, radiación, dieta, hormonas, obesidad, productos químicos, intoxicaciones y hábitos no saludables como alcohol o tabaquismo.

En esta revisión se pretende analizar el papel de la dieta, como factor modificable, en el diagnóstico de CM HER2+ (RH-/HER2+).

Según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), existe evidencia que indica que la restricción calórica tiene un efecto preventivo sobre el CM en general independientemente del subtipo clínico y del estado de menopausia de la mujer.

Se comprueba que existen numerosos ensayos in vivo e in vitro que investigan la vinculación entre CM y el IMC según los diferentes subtipos clínicos y el estado de la menopausia de la mujer.

Pero concretamente en el caso del subtipo clínico HER2+ se evidencian resultados contradictorios.

Es decir, parece que para mujeres premenopáusicas la incidencia del CM HER2+ es independiente del IMC desvinculando cualquier relación.

Sin embargo, para mujeres posmenopáusicas la obesidad representa un mayor riesgo de CM para cualquier subtipo clínico incluso el HER2+.

Con independencia del estado menopáusico, la obesidad o un bajo peso corporal pueden ser un indicador de mal pronóstico.

Teniendo en consideración todos estos datos, parece relevante unificar criterios con una mayor investigación sobre el tema planteado.

Según los artículos analizados, los beneficios del normopeso se deben a la disminución de los niveles de factores de crecimiento, hormonas anabólicas y citocinas que conducen a una reducción en la señalización del factor de crecimiento, un menor estrés oxidativo y daño al ADN inducido por radicales libres, mejores procesos de reparación del ADN y mejor apoptosis de las células dañadas.

Asimismo, la obesidad conduce a un aumento del tejido adiposo, el cual secreta adipoquinas, que favorecen el crecimiento y proliferación de células de CM. El aumento del tejido adiposo, especialmente en el abdomen, induce a la resistencia a la insulina, que promueve la división, diferenciación y crecimiento celular y podría regular también las concentraciones de IGF-1 (factor de crecimiento tipo 1).

La dieta es un factor modificable y parece que centrarse en los patrones dietéticos generales, en lugar de en alimentos o nutrientes individuales, puede expresar mejor la variabilidad de la dieta al tiempo que permite la evaluación de las interacciones entre los diferentes componentes de la DM.

La DM ha sido catalogada por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como una dieta equilibrada consistente en:

- Elevado consumo de frutas, verduras, cereales, legumbres, frutos secos y semillas;
- Consumo moderado de productos lácteos, pescado, huevos y aves;
- Consumo poco frecuente de carne roja;
- Consumo frecuente de aceite de oliva (fuente importante de grasas monoinsaturadas)



La combinación y la variedad de estos alimentos proporcionan antioxidantes, fitoquímicos, incluidos fitoestrógenos, cantidades suficientes de fibra, folato adecuado y un perfil favorable de ácidos grasos.

Los beneficios biológicos generales de la DM se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Las frutas y verduras son ricas en antioxidantes que parecen inhibir el crecimiento tumoral al detener múltiples vías biológicas relacionadas con el cáncer. De entre todos estos compuestos destacan el licopeno el cual tiene actividad desmetilante directa del ADN que implica un mecanismo de reparación. Otros compuestos presentes en frutas mayoritariamente de color rojo son las antocianinas, las cuales tienen un efecto reductor del crecimiento tumoral mediante la inducción a la apoptosis y la autofagia en las células de CM HER2+ a través de las vías de señalización mTOR y AMPK. Asimismo, las antocianinas disminuyen la posibilidad de metástasis para células HER2+ e inhibe el crecimiento de células de CM resistentes a la terapia anticáncer con Trastuzumab (anticuerpo monoclonal utilizado con éxito en el tratamiento CM HER2+).
- Los granos enteros contienen carbohidratos con un índice glucémico (IG) más bajo que los granos refinados típicos del patrón occidental. Los productos con alto IG requieren más insulina y el eje insulina-IGF se ha relacionado directamente con la promoción del cáncer.
- El AOVE es potencialmente beneficioso para la salud, con tirosol e hidroxitirosol que disminuyen el glutatión (GSH), activan el factor de transcripción NF-κB y la muerte celular. A su vez, tiene la capacidad de aumentar la quimiosensibilidad de las células a determinados medicamentos anticancerígenos intensificando la eficacia de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del CM HER2+.

Otros compuestos fitoquímicos como las catequinas del té verde pueden modificar el epigenoma y transcriptoma de las células tumorales mediante demetilación del ADN, en especial de aquellas con receptores ER+ y PR+ sin toxicidad significativa para las células normales.

Respecto a la CUR, los estudios revelan que ejerce su efecto anticancerígeno a través de una red de señalización molecular complicada, que involucra la proliferación, el receptor de estrógenos (ER) y las vías de HER2. La evidencia experimental demuestra que la CUR también regula la apoptosis y los genes relacionados con la fase celular y el microARN en las células de CM.

Aunque en ambos casos es importante analizar la biodisponibilidad.

Por lo tanto, en respuesta a las preguntas investigables redactadas en el apartado 2) de la presente revisión, se comprueba que para disminuir el riesgo de recidivas en CM HER2+, es conveniente:

- a) A falta de más estudios concluyentes, es recomendable mantener un normopeso independientemente del estado menopáusico en el momento del diagnóstico.
- b) La DM tiene un papel protector al incluir frutas, verduras, cereales integrales, legumbres y AOVE. A su vez se considera variada y balanceada con predominio de sustancias antioxidantes, fitoquímicos, fibra, folato y ácidos grasos esenciales que promueven la inhibición de células cancerosas.
- c) Un consumo moderado de té verde y cúrcuma puede favorecer la apoptosis de células cancerosas, aunque debe analizarse con más detenimiento su biodisponibilidad.

## 8. BIBLIOGRAFIA:

- 1) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2019 [consultado: el 25 de octubre 2019]. Las cifras del cáncer en España 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
- (2) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2018 [consultado: el 28 de octubre 2019]. Las cifras del cáncer en España 2018. Disponible: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf)
- (3) Badia, X. Tort M. La carga del cáncer en España. Informe realizado por Omakase Consulting [Internet] 2015. [consultado: el 25 de octubre 2019]. Disponible en: <http://www.omakaseconsulting.com/wp-content/uploads/2018/04/omakase-lab-3-2018--burden-of-cancer-in-spain.pdf>
- (4) Puente J., De Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2017 [consultado el 25 de octubre 2019]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- (5) García Sáenz J.A., Martín Jiménez, M. Cáncer de mama. Aran Ediciones SL. 2ª Edición. Año 2009.
- (6) Santaballa A. Cáncer de mama [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2017 [consultado: el 25 de octubre 2019]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
- (7) Breastcancer. 2013. Tratamiento para el cáncer de mama triple negativo. Estados Unidos. Breastcancer. [consultado 29 de octubre 2019]. Breastcancer.org.
- (8) Imigo F, Mansilla E, Delama I, Pobleto S, Fonfach Z. 2011. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cuad cir. 25(1):67-74. [consultado 29 de octubre 2019]. Disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v25n1/art10.pdf>
- (9) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 136(5):59-86. doi:10.1002/ijc.29210.
- (10) Martine J. Piccart-Gebhart, M.D., Ph.D., Marion Procter, M. Sci., Brian Leyland-Jones, M.D., Ph.D., Aron Goldhirsch, M.D., Michael Untch, M.D., Ian Smith, M.D., Luca Gianni, M.D., José Baselga, M.D., Richard Bell, M.D., Christian Jackisch, M.D., David Cameron, M.D., Mitch Dowsett, Ph.D., et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer [Internet]. The New England Journal of Medicine 2005; 353:1659-1672. DOI: 10.1056/NEJMoa052306
- (11) Krishnamurti U , Silverman JF HER2 en cáncer de mama: una revisión y actualización. Adv Anat Pathol. 2014 marzo; 21 (2): 100-7. doi: 10.1097 / PAP.0000000000000015
- (12) Guzmán E. 2010. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas. [consultado 2018 may 16]. 10(4):57-66. <http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2010/rmq104h.pdf>

- (13) Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. "Clasificación molecular del cáncer de mama". 2008
- (14) NIH (Instituto Nacional del Cáncer). 2015. Factores de riesgo de cáncer. Estados Unidos. [consultado 29 de octubre 2019]. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>.
- (15) Chávez KJ, Garimella SV, Lipkowitz S. 2010. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in the search for better treatment of triple negative breast cancer. *Breast Dis.* 32(12):35–48. doi:20.3233.
- (16) Rodríguez San Felipe M.J., Aguilar Martínez A., Manuel-y-Keenoy B. Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama; abordaje nutricional tras el diagnóstico. *Nutr Hosp.* 2013;28(6):1829-1841 ISSN 0212-1611. CODEN NUHOEQ S.V.R. 318. DOI:10.3305/nh.2013.28.6.6981
- (17) Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. 2019 [consultado: el 12 de Diciembre de 2019]. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
- (18) Urrutia Girón A.L. Cardona J., Noratto G. Caracterización de polifenoles de cereza (*Prunus avium*) y su efecto en el crecimiento tumoral de cáncer de mama (MDA-MB453) in vivo (2018). Zamorano: Escuela Agrícola Panamericana, 2018. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11036/6294>
- (19) Escrich, E. et al. (2006). "Are the olive oil and other dietary lipids related to cancer? Experimental Evidence" *Clin.Transl.Oncol.* (núm. 8, pag. 868-883)
- (20) Escrich, E. et al. (2007). "Molecular mechanisms of the effects of olive oil and other dietary lipids on cancer", *Mol.Nutr. Food Res.* (núm.51, pág. 1279-1292)
- (21) Sánchez Almaraz R., Martín Fuentes M., Palma Milla S, López Plaza B., Bermejo López L.M. y Gómez Candela C. Indicaciones de diferentes tipos de fibra en distintas patologías. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2372-2383 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318
- (22) Pardos-Sevilla C., Mach N. Efectos del té verde sobre el riesgo de cáncer de mama. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2014; 18(1): 25 – 34
- (23) González-Albadalejo J., Sanz D., Claramunt R.M., Lavandera J.L., Alkorta I., Elguero J. Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties. *Real Acad Farm Vol.* 81, N° 4 (2015), pp. 278-310.
- (24) Waliszewski KN, Blasco G. Propiedades nutraceuticas del licopeno. *Salud Publica Mex* 2010;52:254-265.
- (25) Castelló, A., Pollán, M., Buijsse, B. et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 111, 1454–1462 (2014)
- (26) Romieu I (2011) Dieta y cáncer de mama. *Salud Publica Mex* 53 (5): 430–439.
- (27) Jacques PF, Tucker KL (2001) ¿Son útiles los patrones dietéticos para comprender el papel de la dieta en las enfermedades crónicas? *Am J Clin Nutr* 73 (1): 1–2.

(28) GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Cáncer de mama.

<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>

(29) Zheng JS, Hu XJ, Zhao Y M, Yang J, Li D (2013) Ingesta de pescado y ácidos grasos poliinsaturados n-3 marinos y riesgo de cáncer de mama: metaanálisis de datos de 21 estudios de cohorte prospectivos independientes. *BMJ* 346 : f3706.

(30) Yang B, Ren XL, Fu YQ, Gao JL, Li D (2014) Proporción de AGPI n-3 / n-6 y riesgo de cáncer de mama: un metaanálisis de 274135 mujeres adultas de 11 estudios prospectivos independientes. *BMC Cancer* 14 : 105.

(31) E. Escrich, M. Solanas, R. Moral, L. Grau, I. Costa, E. Vela, R. Escrich. Lípidos de la dieta y cáncer de mama: evidencias científicas clínicas, anatomopatológicas y moleculares. *Revista Española de Obesidad* • Vol. 6 • Núm. 3 • Mayo-junio 2008 (129-138)

(32) Fernández Ortega, J.A. Cáncer de mama y dieta: Revisión. *Univ. Salud* vol.12 no.1 Pasto Jan./Dec. 2010

(33) Vitale A.A., Bernatene E.A., Pomilio A.B. Carotenoides en quimioprevención: Licopeno. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (2): 195-238

(34) Sánchez Almaraz R, Martín Fuentes M, Palma Milla S, López Plaza B, Bermejo López LM y Gómez Candela C. Indicaciones de diferentes tipos de fibra en distintas patologías. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2372-2383 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318

(35) Garzón G. 2008. Las antocianinas como colorantes naturales y compuestos bioactivos. Colombia. Universidad Nacional de Colombia: Departamento de Química.

(A2) Ortiz M, Vargas M, Chew R, Meza J. 2011. Propiedades funcionales de las antocianinas. *Revista de ciencias biológicas y de la salud.* 7 p. ISBN: 35010.

(36) Mach N, Pardos-Sevilla C. Efectos del té verde sobre el riesgo de cáncer de mama. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2014; 18(1): 25 - 34

(37) Bhandarkar, Sulochana S.; Arbiser, Jack L.; Curcumin as an inhibitor of angiogenesis. *Molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease Book Series: Adv. Exp. Med. Biol.,* 2007;595:185-195.

(38) Jeong SH, An Y, Ahn C, Park B, Lee MH, Noh DY, Park SK. Body mass index and risk of breast cancer molecular subtypes in Korean women: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Oct 18. doi: 10.1007/s10549-019-05451-1

(39) Wang K, Wu YT, Zhang X, Chen L, Zhu WM, Zhang AJ, Zheng K, Yin XD, Li F, Kong LQ, Ma BL, Li H, Liu JP, Jiang J, Li ZY, Shi Y, Ren GS, Li HY. Clinicopathologic and Prognostic Significance of Body Mass Index (BMI) among Breast Cancer Patients in Western China: A Retrospective Multicenter Cohort Based on Western China Clinical Cooperation Group (WCCCG). *Biomed Res Int.* 2019 Apr 18;2019:3692093. doi: 10.1155/2019/3692093. eCollection 2019

(40) Chen L, Cook LS, Tang MT, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL, Li CL. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jun;157(3):545-54. doi: 10.1007/s10549-016-3825-9. Epub 2016 May 24

(41) Widschwendter P, Friedl TW, Schwentner L, DeGregorio N, Jaeger B, Schramm A, Bekes I, Deniz M, Lato K, Weissenbacher T, Kost B, Andergassen U, Jueckstock J, Neugebauer J, Trapp E, Fasching PA, Beckmann MW, Schneeweiss A, Schrader I, Rack B, Janni W, Scholz C. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial. *Breast Cancer Res.* 2015 Sep 18;17:129. doi: 10.1186/s13058-015-0639-3

(42) Kim JY, Lee DW, Lee KH, Min A, Ryu HS, Lee HB, Moon HG1, Kim TY, Han SW, Oh DY, Han W, Park IA, Noh DY, Im SA, Kim S. Prognostic role of body mass index is different according to menopausal status and tumor subtype in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jul;176(2):453-460. doi: 10.1007/s10549-019-05249-1. Epub 2019 Apr 26

(43) Yanai A, Miyagawa Y, Murase K, Imamura M, Yagi T, Ichii S, Takatsuka Y, Ito T, Hirota S, Sasa M, Katagiri T, Miyoshi Y. Influence of body mass index on clinicopathological factors including estrogen receptor, progesterone receptor, and Ki67 expression levels in breast cancers. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(3):467-72. doi: 10.1007/s10147-013-0585-y. Epub 2013 Jul 3

(44) Petekkaya I, Sahin U, Gezgen G, Solak M, Yuce D, Dizdar O, Arslan C, Ayyildiz V, Altundag K. Association of breast cancer subtypes and body mass index. *Tumori.* 2013 Mar-Apr;99(2):129-33. doi: 10.1700/1283.1418

(45) Nattenmüller CJ, Kriegsmann M, Sookthai D, Fortner RT, Steffen A, Walter B, Johnson T, Kneisel J, Katzke V, Bergmann M, Sinn HP, Schirmacher P, Herpel E, Boeing H, Kaaks R, Kühn T. Obesity as risk factor for subtypes of breast cancer: results from a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2018 May 31;18(1):616. doi: 10.1186/s12885-018-4548-6

(46) Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Malone KE, Marchbanks PA, McDonald JA, Simon MS, Folger SG, Lu Y, Sullivan-Halley J, Deapen DM, Press MF, Bernstein L. Body mass index at age 18 years and recent body mass index in relation to risk of breast cancer overall and ER/PR/HER2-defined subtypes in white women and African-American women: a pooled analysis. *Breast Cancer Res.* 2018 Jan 22;20(1):5. doi: 10.1186/s13058-017-0931-5.

(47) Crispo A, Montella M, Buono G, Grimaldi M, D'Aiuto M, Capasso I, Esposito E, Amore A, Nocerino F, Augustin LS, Giudice A, Di Bonito M, Giuliano M, Forestieri V, De Laurentiis M, Rinaldo M, Ciliberto G, De Placido S, Arpino G. Body weight and risk of molecular breast cancer subtypes among postmenopausal Mediterranean women. *Curr Res Transl Med.* 2016 Jan-Mar;64(1):15-20. doi: 10.1016/j.retram.2016.01.004. Epub 2016 Mar 2

(48) Sahin S, Erdem GU, Karatas F, Aytakin A, Sever AR, Ozisik Y, Altundag K. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. *Breast.* 2017 Apr;32:227-236. doi: 10.1016/j.breast.2016.09.019. Epub 2016 Oct 15.

(49) Ayoub NM, Yaghan RJ, Abdo NM, Matalka II, Akhu-Zaheya LM, Al-Mohtaseb AHJ. Impact of Obesity on Clinicopathologic Characteristics and Disease Prognosis in Pre- and Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Retrospective Institutional Study. *Obes.* 2019 Mar 25;2019:3820759. doi: 10.1155/2019/3820759. eCollection 2019.

(50) Zhang L, Huang Y, Feng Z, Wang X, Li H, Song F, Liu L, Li J, Zheng H, Wang P, Song F, Chen K. Comparison of breast cancer risk factors among molecular subtypes: A case-only study. *Cancer Med.* 2019 Apr;8(4):1882-1892. doi: 10.1002/cam4.2012. Epub 2019 Feb 14.

(51) Freitas-Alves DR, Vieira-Monteiro HA, Piranda DN, Sobral-Leite M, da Silva TSL, Bergmann A, Valença SS, Perini JA, Vianna-Jorge R. PTGS2 polymorphism rs689466 favors breast cancer recurrence in obese patients. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Mar;25(3):351-365. doi: 10.1530/ERC-17-0374. Epub 2018 Jan 10.

(52) Nyrop KA, Deal AM, Lee JT, Muss HB, Choi SK, Dixon S, Wheless A, Carey LA, Shachar SS. Weight changes in postmenopausal breast cancer survivors over 2 years of endocrine therapy: a retrospective chart review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162(2):375-388. doi: 10.1007/s10549-017-4106-y. Epub 2017 Feb 2.

(53) Uomori T, Horimoto Y, Arakawa A, Iijima K, Saito M. Breast Cancer in Lean Postmenopausal Women Might Have Specific Pathological Features. *In Vivo*. 2019 Mar-Apr;33(2):483-487. doi: 10.21873/invivo.11499.

(54) Azrad M, Blair CK, Rock CL, Sedjo RL, Wolin KY, Demark-Wahnefried W. Adult weight gain accelerates the onset of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug;176(3):649-656. doi: 10.1007/s10549-019-05268-y. Epub 2019 May 9.

(55) Ecker BL, Lee JY, Sterner CJ, Solomon AC, Pant DK, Shen F, Peraza J, Vaught L, Mahendra S, Belka GK, Pan TC, Schmitz KH, Chodosh LA. Impact of obesity on breast cancer recurrence and minimal residual disease. *Breast Cancer Res*. 2019 Mar 13;21(1):41. doi: 10.1186/s13058-018-1087-7.

(56) Liu YL, Saraf A, Catanese B, Lee SM, Zhang Y, Connolly EP, Kalinsky K. Obesity and survival in the neoadjuvant breast cancer setting: role of tumor subtype in an ethnically diverse population. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jan;167(1):277-288. doi: 10.1007/s10549-017-4507-y. Epub 2017 Sep 25.

(57) Gui, Y., Pan, Q., Chen, X., Xu, S., Luo, X., Chen, L. The association between obesity related adipokines and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* Volume 8, Issue 43, 2017, Pages 75389-75399

(58) Tan A, Dang Y, Chen G, Mo Z. Overexpression of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer and its clinical implications. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct 1;8(10):13405-10. eCollection 2015

(59) Bowers LW, Wiese M, Brenner AJ, Rossi EL, Tekmal RR, Hursting SD, deGraffenried LA. Obesity Suppresses Estrogen Receptor Beta Expression in Breast Cancer Cells via a HER2-Mediated Pathway. *PLoS One*. 2015 Dec 28;10(12):e0145452. doi: 10.1371/journal.pone.0145452. eCollection 2015.

(60) Kwan ML, Kroenke CH, Sweeney C, Bernard PS, Weltzien EK, Castillo A, Factor RE, Maxfield KS, Stijleman IJ, Kushi LH, Quesenberry CP Jr, Habel LA, Caan BJ. Association of high obesity with PAM50 breast cancer intrinsic subtypes and gene expression. *BMC Cancer*. 2015 Apr 14;15:278. doi: 10.1186/s12885-015-1263-4.

(61) Fontanella C, Lederer B, Gade S, Vanoppen M, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Hilfrich J, Huober J, Schneeweiss A, Paepke S, Jackisch C, Mehta K, Nekljudova V, Untch M, Neven P, von Minckwitz G, Loibl S. Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Feb;150(1):127-39. doi: 10.1007/s10549-015-3287-5. Epub 2015 Feb 13.

(62) Papanikolaou V, Stefanou N, Dubos S, Papathanasiou I, Palianopoulou M, Valiakou V, Tsezou. Synergy of leptin/STAT3 with HER2 receptor induces tamoxifen resistance in breast cancer cells through regulation of apoptosis-related genes. *Cell Oncol (Dordr).* 2015 Apr;38(2):155-64. doi: 10.1007/s13402-014-0213-5. Epub 2014 Dec 25.

(63) Robinson PJ, Bell RJ, Davis SR. Obesity is associated with a poorer prognosis in women with hormone receptor positive breast cancer. *Maturitas.* 2014 Nov;79(3):279-86. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.004. Epub 2014 Jul 18.

(64) Memon AA, Bennet L, Zöller B, Wang X, Palmer K, Sundquist K, Sundquist J. Circulating human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is associated with hyperglycaemia and insulin resistance. *J Diabetes.* 2015 May;7(3):369-77. doi: 10.1111/1753-0407.12184. Epub 2014 Sep 6.

(65) Pajares B, Pollán M, Martín M, Mackey JR, Lluch A, Gavila J, Vogel C, Ruiz-Borrego M, Calvo L, Pienkowski T, Rodríguez-Lescure Á, Seguí MA, Tredan O, Antón A, Ramos M, Cámara Mdel C, Rodríguez-Martín C, Carrasco E, Alba E. Obesity and survival in operable breast cancer patients treated with adjuvant anthracyclines and taxanes according to pathological subtypes: a pooled analysis. *Breast Cancer Res.* 2013 Nov 6;15(6):R105. doi: 10.1186/bcr3572.

(66) Mazzarella L, Disalvatore D, Bagnardi V, Rotmensz N, Galbiati D, Caputo S, Curigliano G, Pelicci PG. Obesity increases the incidence of distant metastases in oestrogen receptor-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2013 Nov;49(17):3588-97. doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.016. Epub 2013 Aug 15.

(67) Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2506-14. doi: 10.1093/annonc/mdt224. Epub 2013 Jun 21.

(68) Alegre MM, Knowles MH, Robison RA, O'Neill KL. Mechanics behind breast cancer prevention - focus on obesity, exercise and dietary fat. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(4):2207-12

(69) Blair CK, Wiggins CL, Nibbe AM, Storlie CB, Prossnitz ER, Royce M, Lomo LC, Hill DA. Obesity and survival among a cohort of breast cancer patients is partially mediated by tumor characteristics. *NPJ Breast Cancer.* 2019 Oct 2;5:33. doi: 10.1038/s41523-019-0128-4. eCollection 2019.

(70) Brouckaert O, Van Asten K, Laenen A, Soubry A, Smeets A, Nevelstreen I, Vergote I, Wildiers H, Paridaens R, Van Limbergen E, Weltens C, Moerman P, Floris G, Neven P; Multidisciplinary breast centre Leuven. Body mass index, age at breast cancer diagnosis, and breast cancer subtype: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb;168(1):189-196. doi: 10.1007/s10549-017-4579-8. Epub 2017 Nov 20.

(71) Gershuni V, Li YR, Williams AD, So A, Steel L, Carrigan E, Tchou J. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jun;163(2):375-381. doi: 10.1007/s10549-017-4192-x. Epub 2017 Mar 14.

(72) Martel S, Poletto E, Ferreira AR, Lambertini M, Sottotetti F, Bertolini I, Montemurro F, Bernardo A, Risi E, Zanardi E, Ziliani S, Mura S, Dellepiane C, Del Mastro L, Minisini AM, Puglisi F. Impact of body mass index on the clinical outcomes of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast.* 2018 Feb;37:142-147. doi: 10.1016/j.breast.2017.11.004. Epub 2017 Nov 21

(73) Jeon YW, Kang SH, Park MH, Lim W, Cho SH, Suh YJ. Relationship between body mass index and the expression of hormone receptors or human epidermal growth factor receptor 2 with respect to breast cancer survival. *BMC Cancer.* 2015 Nov 6;15:865. doi: 10.1186/s12885-015-1879-4.

(74) Newman TM, Vitolins MZ, Cook KL. From the Table to the Tumor: The Role of Mediterranean and Western Dietary Patterns in Shifting Microbial-Mediated Signaling to Impact Breast Cancer Risk. *Nutrients.* 2019 Oct 24;11(11). pii: E2565. doi: 10.3390/nu11112565.

(75) Laudisio D, Barrea L, Muscogiuri G, Annunziata G, Colao A, Savastano S. Breast cancer prevention in premenopausal women: role of the Mediterranean diet and its components. *Nutr Res Rev.* 2019 Oct 1:1-14. doi: 10.1017/S0954422419000167.

(76) Krusinska B, Hawrysz I, Wadolowska L, Slowinska MA, Biernacki M, Czerwinska A, Golota JJ. Associations of Mediterranean Diet and a Posteriori Derived Dietary Patterns with Breast and Lung Cancer Risk: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2018 Apr 11;10(4). pii: E470. doi: 10.3390/nu10040470.

(77) Turati F, Carioli G, Bravi F, Ferraroni M, Serraino D, Montella M, Giacosa A, Toffolutti F, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk. *Nutrients.* 2018 Mar 8;10(3). pii: E326. doi: 10.3390/nu10030326.

(78) Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017 Sep 26;9(10). pii: E1063. doi: 10.3390/nu9101063.

(79) Castelló A, Boldo E, Pérez-Gómez B, Lope V, Altzibar JM, Martín V, Castaño-Vinyals G, Guevara M, Dierssen-Sotos T, Tardón A, Moreno V, Puig-Vives M, Llorens-Ivorra C, Alguacil J, Gómez-Acebo I, Castilla J, Gràcia-Lavedán E, Dávila-Batista V, Kogevinas M, Aragonés N, Amiano P, Pollán M. Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study. *Maturitas.* 2017 Sep;103:8-15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.020. Epub 2017 Jun 12.

(80) Herrera-Marcos, L.V., Lou-Bonafonte, J.M., Arnal, C., Navarro, M.A., Osada, J. Transcriptomics and the mediterranean diet: A systematic review. *Nutrients* Volume 9, Issue 5, 9 May 2017, Article number 472

(81) Jochems, S.H.J., .Van Osch, F.H.M., Bryan, R.T., Wesselius, A, Van Schooten, F.J, Cheng, K.K., Zeegers, M. Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: A systematic review of current epidemiological literature. *BMJ* Volume 8, Issue 2, 2017, Article number e014530



- (82) Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, Corella D, Fitó M, Hu FB, Arós F, Gómez-Gracia E, Romaguera D, Ortega-Calvo M, Serra-Majem L, Pintó X, Schröder H, Basora J, Sorlí JV, Bulló M, Serra-Mir M, Martínez-González MA. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov;175(11):1752-1760. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4838.
- (83) Demetriou CA, Hadjisavvas A, Loizidou MA, Loucaides G, Neophytou I, Sieri S, Kakouri E, Middleton N, Vineis P, Kyriacou K. The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study. *BMC Cancer.* 2012 Mar 23;12:113. doi: 10.1186/1471-2407-12-113.
- (84) Du M, Liu SH, Mitchell C, Fung TT. Associations between Diet Quality Scores and Risk of Postmenopausal Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. *J Nutr.* 2018 Jan 1;148(1):100-108. doi: 10.1093/jn/nxx015.
- (85) Coughlin SS, Stewart J, Williams LB. A review of adherence to the Mediterranean diet and breast cancer risk according to estrogen- and progesterone-receptor status and HER2 oncogene expression. *Ann Epidemiol Public Health.* 2018;1. pii: 1002. doi: 10.33582/2639-4391/1002. Epub 2018 Mar 16.
- (86) Skouroliakou M, Grosomanidis D, Massara P, Kostara C, Papandreou P, Ntountaniotis D, Xepapadakis G. Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *Eur J Nutr.* 2018 Sep;57(6):2133-2145. doi: 10.1007/s00394-017-1489-9. Epub 2017 Jun 20.
- (87) Van den Brandt PA, Schulp M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017 May 15;140(10):2220-2231. doi: 10.1002/ijc.30654. Epub 2017 Mar 5.
- (88) Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr.* 2010 Sep;92(3):620-5. doi: 10.3945/ajcn.2010.29619. Epub 2010 Jul 14
- (89) Cade JE, Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC. Does the Mediterranean dietary pattern or the Healthy Diet Index influence the risk of breast cancer in a large British cohort of women?. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Aug;65(8):920-8. doi: 10.1038/ejcn.2011.69. Epub 2011 May 18
- (90) Lu HY, Zhu JS, Zhang Z, Shen WJ, Jiang S, Long YF, Wu B, Ding T, Huan F, Wang SL. Hydroxytyrosol and Oleuropein Inhibit Migration and Invasion of MDA-MB-231 Triple-Negative Breast Cancer Cell via Induction of Autophagy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2019 Jul 21. doi: 10.2174/1871520619666190722101207.
- (91) Siddique AB, Ebrahim HY, Akl MR, Ayoub NM, Goda AA, Mohyeldin MM, Nagumalli SK, Hananeh WM, Liu YY, Meyer SA, El Sayed KA. (-)-Oleocanthal Combined with Lapatinib Treatment Synergized against HER-2 Positive Breast Cancer In Vitro and In Vivo. *Nutrients.* 2019 Feb 15;11(2). pii: E412. doi: 10.3390/nu11020412.

- (92) Ramirez-Tortosa C, Sanchez A, Perez-Ramirez C, Quiles JL, Robles-Almazan M, Pulido-Moran M, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa M. Hydroxytyrosol Supplementation Modifies Plasma Levels of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 in Women with Breast Cancer. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Sep 11;8(9). pii: E393. doi: 10.3390/antiox8090393.
- (93) Cruz-Lozano M, González-González A, Marchal JA, Muñoz-Muela E, Molina MP, Cara FE, Brown AM, García-Rivas G, Hernández-Brenes C, Lorente JA, Sanchez-Rovira P, Chang JC, Granados-Principal S. Hydroxytyrosol inhibits cancer stem cells and the metastatic capacity of triple-negative breast cancer cell lines by the simultaneous targeting of epithelial-to-mesenchymal transition, Wnt/ $\beta$ -catenin and TGF $\beta$  signaling pathways. *Eur J Nutr*. 2019 Dec;58(8):3207-3219. doi: 10.1007/s00394-018-1864-1. Epub 2018 Nov 21.
- (94) Peng SJ, Li J, Zhou Y, Tuo M, Qin XX, Yu Q, Cheng H, Li YM. In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells. *Genet Mol Res*. 2017 Apr 13;16(2). doi: 10.4238/gmr16029434.
- (95) Takeshima M, Ono M, Higuchi T, Chen C, Hara T, Nakano S. Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of lycopene against three subtypes of human breast cancer cell lines. *Cancer Sci*. 2014 Mar;105(3):252-7. doi: 10.1111/cas.12349. Epub 2014 Feb 12
- (96) Villaseñor A, Ambs A, Ballard-Barbash R, Baumgartner KB, McTiernan A, Ulrich CM, Neuhauser ML. Dietary fiber is associated with circulating concentrations of C-reactive protein in breast cancer survivors: the HEAL study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Sep;129(2):485-94. doi: 10.1007/s10549-011-1474-6. Epub 2011 Apr 1.
- (97) Farvid MS, Eliassen AH, Cho E, Liao X, Chen WY, Willett WC. Dietary Fiber Intake in Young Adults and Breast Cancer Risk. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20151226. doi: 10.1542/peds.2015-1226. Epub 2016 Feb 1.
- (98) Deschasaux M, Zelek L, Pouchieu C, His M, Hercberg S, Galan P, Latino-Martel P, Touvier M. Prospective association between dietary fiber intake and breast cancer risk. *PLoS One*. 2013 Nov 14;8(11):e79718. doi: 10.1371/journal.pone.0079718. eCollection 2013.
- (99) Li Q, Holford TR, Zhang Y, Boyle P, Mayne ST, Dai M, Zheng T. Dietary fiber intake and risk of breast cancer by menopausal and estrogen receptor status. *Eur J Nutr*. 2013 Feb;52(1):217-23. doi: 10.1007/s00394-012-0305-9. Epub 2012 Feb 16.
- (100) Chen J, Zhu Y, Zhang W, Peng X, Zhou J, Li F, Han B, Liu X, Ou Y, Yu X. Delphinidin induced protective autophagy via mTOR pathway suppression and AMPK pathway activation in HER-2 positive breast cancer cells. *BMC Cancer*. 2018 Mar 27;18(1):342. doi: 10.1186/s12885-018-4231-y.
- (101) Zhou J, Zhu YF, Chen XY, Han B, Li F, Chen JY, Peng XL, Luo LP, Chen W, Yu XP. Black rice-derived anthocyanins inhibit HER-2-positive breast cancer epithelial-mesenchymal transition-mediated metastasis in vitro by suppressing FAK signaling. *Int J Mol Med*. 2017 Dec;40(6):1649-1656. doi: 10.3892/ijmm.2017.3183. Epub 2017 Oct 11.
- (102) Li X, Xu J, Tang X, Liu Y, Yu X, Wang Z, Liu W. Anthocyanins inhibit trastuzumab-resistant breast cancer in vitro and in vivo. *Mol Med Rep*. 2016 May;13(5):4007-13. doi: 10.3892/mmr.2016.4990. Epub 2016 Mar 16

- (103) Luo LP, Han B, Yu XP, Chen XY, Zhou J, Chen W, Zhu YF, Peng XL, Zou Q, Li SY. Anti-metastasis activity of black rice anthocyanins against breast cancer: analyses using an ErbB2 positive breast cancer cell line and tumoral xenograft model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(15):6219-25.
- (104) Liu W, Xu J, Liu Y, Yu X, Tang X, Wang Z, Li X. Anthocyanins potentiate the activity of trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer cells in vitro and in vivo. *Mol Med Rep*. 2014 Oct;10(4):1921-6. doi: 10.3892/mmr.2014.2414. Epub 2014 Jul 22.
- (105) Tyagi T, Treas JN, Mahalingaiah PK, Singh KP. Potentiation of growth inhibition and epigenetic modulation by combination of green tea polyphenol and 5-aza-2'-deoxycytidine in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Feb;149(3):655-68. doi: 10.1007/s10549-015-3295-5. Epub 2015 Feb 8.
- (106) De Amicis F, Russo A, Avena P, Santoro M, Vivacqua A, Bonofiglio D, Mauro L, Aquila S, Tramontano D, Fuqua SA, Andò S. In vitro mechanism for downregulation of ER- $\alpha$  expression by epigallocatechin gallate in ER+/PR+ human breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res*. 2013 May;57(5):840-53. doi: 10.1002/mnfr.201200560. Epub 2013 Jan 16.
- (107) Iwasaki M, Mizusawa J, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Green tea consumption and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Nutr Cancer*. 2014;66(1):57-67. doi: 10.1080/01635581.2014.847963. Epub 2013 Nov 25.
- (108) Yu SS, Spicer DV, Hawes D, Tseng CC, Yang CS, Pike MC, Wu AH. Biological effects of green tea capsule supplementation in pre-surgery postmenopausal breast cancer patients. *Front Oncol*. 2013 Dec 13;3:298. doi: 10.3389/fonc.2013.00298. eCollection 2013.
- (109) Zhang YF, Xu Q, Lu J, Wang P, Zhang HW, Zhou L, Ma XQ, Zhou YH. Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015 Jul;24(4):353-62. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000094.
- (110) Wang Y, Yu J, Cui R, Lin J, Ding X. Curcumin in Treating Breast Cancer: A Review. *J Lab Autom*. 2016 Dec;21(6):723-731. Epub 2016 Jun 20.
- (111) Dom SH, Huang HC, Huang C, Lin JK. Ciclo de detención y apoptosis en células MDA-MB-231 / Her2 inducidas por la curcumina. *Eur J Pharmacol*. 5 de septiembre de 2012; 690 (1-3): 22-30. doi: 10.1016 / j.ejphar.2012.05.036. Epub 2012 15 de junio.