

MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER

NIVELES BAJOS DE COLESTEROL HDL PROMUEVEN EL DESARROLLO DE CÉLULAS CANCERÍGENAS EN CÁNCER DE MAMA

***MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y
METABOLISMO***

CURSO 2020-2021

AUTORA: MARÍA JOSÉ CHARPENTIER

TUTOR/A: CELIA RODRIGUEZ

ABSTRACT

INTRODUCTION

Breast cancer is one of the most common malignancies in women worldwide. A retrospective investigation into the relationship between blood lipid levels and breast cancer in patients found that low preoperative levels of High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) bound cholesterol is a risk factor.

OBJECTIVE

Investigate whether low HDL-C levels are related to the development and progression of breast cancer

METHODS

A literature review was performed in PubMed using the combination of the following terms: cancer, breast, neoplasm, HDL-C, metabolic syndrome, metastasis, chemotherapy, menopause.

RESULTS

Low HDL-C levels could be a bad prognostic factor in breast cancer. This review indicates that changes in lipid profile, especially in HDL-C are not beneficial for patients with breast cancer, and could promote the development of this type of cancer. These findings require careful interpretation because it is not sure if HDL-C is a risk factor for the development of breast cancer or if breast cancer alters blood lipids.

CONCLUSION

We found that HDL-C may affect the incidence of breast cancer, particularly among postmenopausal women. Serum lipids may promote cancer progression through low HDL-C levels.

KEY WORDS

HDL-C, breast cancer, chemotherapy, cholesterol, cerebrovascular disease.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más comunes en las mujeres en todo el mundo.

Una investigación retrospectiva sobre la relación entre los niveles de lípidos en sangre y el cáncer de mama en pacientes encontró que los niveles preoperatorios bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) es un factor de riesgo.

OBJETIVO

Investigar si los niveles bajos de C-HDL están relacionados con el desarrollo y la progresión del cáncer de mama

MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura en PubMed utilizando la combinación de los siguientes términos: cáncer, mama, neoplasia, C-HDL, síndrome metabólico, metástasis, quimioterapia, menopausia.

RESULTADOS

Los niveles bajos de C-HLD bajo podrían ser un factor de mal pronóstico en el cáncer de mama. Esta revisión indica que los cambios en el perfil lipídico, especialmente en el C-HDL, no son beneficiosos para las pacientes con cáncer de mama y podrían promover el desarrollo de este tipo de cáncer. Estos hallazgos requieren una interpretación cuidadosa porque no es seguro si el C-HDL es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama o si el cáncer de mama altera los lípidos en sangre.

CONCLUSIÓN

Encontramos que el C-HDL puede afectar la incidencia de cáncer de mama, particularmente entre las mujeres posmenopáusicas. Los lípidos séricos pueden promover la progresión del cáncer a través de niveles bajos de C-HDL.

PALABRAS CLAVE

C-HDL, cáncer de mama, quimioterapia, colesterol, enfermedad cerebro vascular.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias malignas más comunes en las mujeres a nivel mundial, con aproximadamente 1,4 millones de casos nuevos diagnosticados anualmente.(1) Es la segunda causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo. En la Unión Europea, cada año se notifican unos

358.967 casos nuevos y 90.665 muertes están relacionadas con el cáncer de mama.(2)

Los tratamientos actuales para el cáncer de mama mejoran día a día, y encontrar factores de riesgo para su desarrollo es de gran importancia para su prevención.(3) Es conocido que las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de mama tienen varios factores de riesgo superpuestos(4) entre ellos la obesidad y los niveles de colesterol circulantes.(5)

La evidencia sugiere que las células tumorales requieren un mayor suministro de colesterol y son capaces de acumularlo.(6)

El colesterol es una molécula precursora de la síntesis de esteroides por lo que es esencial para la producción de las hormonas, también forma parte de las membranas celulares que albergan proteínas y lípidos involucrados en vías de señalización.(7)

En el cáncer, se necesita una división celular rápida para el crecimiento y la supervivencia del tumor, por tanto, se necesita una gran demanda de colesterol para facilitar la rápida formación de nuevas membranas, en particular los cánceres endocrinos, muestran una demanda aún mayor debido al aumento de la producción de hormonas y esteroides por parte de estas células.(7)

Se han encontrado alteraciones complejas en el metabolismo lipídico y en el contenido de colesterol en las células tumorales y, como resultado posible, los niveles de lípidos en plasma también pueden cambiar en pacientes con cáncer. (8)

También se debe tomar en cuenta que el metabolismo del colesterol y el microambiente tumoral pueden favorecer la progresión del tumor, y que la presencia de las lipoproteínas puede tener efectos directos sobre la inducción del crecimiento tisular y la tumorigénesis. (8).

Ya que el colesterol es transportado principalmente por lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), varios ensayos clínicos los han asociado con el cáncer de mama.(5)

Hasta la fecha, la literatura sobre colesterol y cáncer se ha centrado predominantemente en el colesterol total, y en el C-LDL,(1) que pueden proporcionar a las células cancerosas lípidos y colesterol como componente para su proliferación.(6)

Una investigación retrospectiva sobre la relación entre los niveles de lípidos en sangre y el cáncer de mama en pacientes encontró que los niveles preoperatorios bajos de C-HDL es un factor de riesgo.(9)

El C-HDL puede promover la eliminación del colesterol de las células cancerosas, alterando así su homeostasis, por otro lado las apolipoproteínas y enzimas asociadas a HDL pueden ejercer también actividades antioxidantes, antiinflamatorias, anti-angiogénesis, anti-apoptosis e inmunomoduladoras que dan como resultado efectos anti-tumorigénesis globales.(6)

Datos experimentales e in vitro apoyan las propiedades anticancerígenas de las HDL. Diversos estudios clínicos han observado una correlación significativa entre el C-HDL y el riesgo de cáncer; sin embargo, los procesos biológicos que sustentan esta asociación aún no están claros.(6)

Además, no está claro si es el C-HDL per se o la apolipoproteína A1 (ApoA1), el componente proteico principal de HDL, lo que mejor describe una asociación con el riesgo de cáncer.(10)

OBJETIVO

Investigar si los niveles bajos de colesterol HDL tiene una relación con el desarrollo y progresión del cáncer de mama.

MÉTODOS

Se realizaron búsquedas sistemáticas sobre los desarrollos recientes sobre el papel de los componentes de HDL en el pronóstico, diagnóstico y tratamiento del cáncer, en las bases de datos electrónicas de PubMed utilizando la combinación de los siguientes términos: cáncer, mama, C-HDL, síndrome metabólico, metástasis, quimioterapia, menopausia. Las citas se limitaron utilizando los términos "humano", y "5 años", centrándose principalmente en hallazgos recientes en ensayos en humanos y aquellos obtenidos en modelos experimentales de cáncer de mama.

RESULTADOS

Relación entre C-HDL y cáncer

El C-HDL es una partícula endógena de tamaño nanométrico compuesta por apolipoproteínas y lípidos.(7) El C-HDL conjunto con sus lípidos y proteínas relacionados tienen amplias actividades. La principal función ateroprotectora de las HDL es su papel en el transporte reverso del colesterol (RCT), además, poseen otras funciones como actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antiapoptóticas e inmunomoduladora.(11)

Debido a la asociación reconocida entre el estrés oxidativo, inflamación, inmunidad y tumorigénesis, se propuso que las HDL también pueden ser protectoras contra el cáncer, sin embargo, los estados de oxidación, inflamación y dislipidemia en el cáncer pueden alterar las propiedades anticancerígenas de las HDL.(11)

En general, se ha observado que un mayor consumo de colesterol por parte de las células malignas con el fin de promover el crecimiento tumoral, ello puede conducir al agotamiento del colesterol plasmático resultando en una reducción de los niveles de C-HDL. Esto puede sugerir que la causalidad inversa subraya la asociación entre C-HDL y cáncer.(6)

Los siguientes estudios podrían sugerir un posible papel de los niveles bajos de C-HDL en la promoción del desarrollo, la progresión y la apariencia clínica del cáncer. Sin embargo, factores adicionales como la edad, el sexo, el estadio de la enfermedad y muchos otros (por ejemplo, causalidad inversa, tratamiento del cáncer, estrés oxidativo, etc.) pueden afectar fuertemente la relación entre estos niveles.(6)

Algunos estudios observacionales han indicado una relación entre la reducción de los niveles de C-HDL con algunos tipos de cáncer, entre esos el cáncer de mama. (6) Se evaluaron los cocientes de riesgo (HR) combinados para la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SSE) mediante modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios. Los niveles altos de C-HDL en suero se asociaron con una mejor SG (HR combinado = 0,70; intervalo de confianza (IC) del 95% (0,60-0,82) y con una mejor SSE (HR combinado = 0,64; 95% IC (0,50-0,81)).(12)

En un estudio transversal que se realizó en el Hospital Universitario Liaquat National en Karachi entre los años 2006 a 2011, se observó que una reducción del 2% de C-HDL se relacionaba con el aumento del tamaño del tumor (de ≤ 2 a 2,5 cm), también se encontró que las mujeres con una relación triglicéridos (TC) /C-HDL > 3,9 tenían 3,3 veces más probabilidades de tener cáncer de mama (IC del 95%: 1,75-6,34) y además, se observó una reducción del 67% en el riesgo de mortalidad general (HR: 0,33, IC del 95%: 0,12 0,89) en pacientes con cáncer de mama triple negativo con una relación C-HDL/TC alta (> 0,35).(6)

A partir del metanálisis de estudios en los que incluyeron más de 1,45 millones de participantes, se informó de la asociación en forma de J entre el C-HDL y el riesgo de cáncer; el riesgo más bajo de cáncer se observó con niveles de C-HDL de 64-68 mg / dL (56-66 mg / dL para hombres y 66-73 mg / dL para mujeres). (6)

En un estudio prospectivo con un tiempo de seguimiento de 11,5 años se encontró una asociación inversa entre el C-HDL y el riesgo de cáncer de mama

(HR (incremento de 1 mmol / L) = 0,61, IC del 95%: 0,46-0,82; P = 0,0008) y los datos clínicos recopilados retrospectivamente mostraron que la disminución de los niveles de C-HDL tenía una asociación significativa con una peor supervivencia general en pacientes con cáncer de mama (HR (incremento de 1 mmol / L) = 0,48, IC del 95%: 0,28-0,83 ; P = 0,009). (13)

De manera consistente, la apoA1 se asoció inversamente con el total de cáncer de mama (HR (incremento de 1 g / L) = 0,56, IC del 95%: 0,39-0,82; P = 0,003) y con el riesgo de cáncer de mama (HR (incremento de 1 g / L) = 0,36, IC del 95%: 0,18-0,73; P = 0,004).

Esto sugiere que los niveles séricos previos al diagnóstico de C-HDL y ApoA1 están asociados con una disminución del riesgo general y de cáncer de mama.(13)

Un estudio de aleatorización mendeliana mostró que un C-HDL genéticamente elevado se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama del receptor de estrógeno positivo (OR 1,13 [1,01–1,26] P = 0,037). (5)

En un estudio de casos y controles hecho en Tiajin, China se realizó un análisis para determinar el riesgo y la progresión de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas. El análisis incluyó un total de 1081 pacientes mayores de 30 años diagnosticadas de cáncer de mama y un grupo de control formado por 2981 mujeres sin cáncer de mama.

Se observó que los niveles de C-HDL en el grupo de pacientes, (1,60 ± 0,01) mmol/L, fueron significativamente más bajos que en el grupo de control, (1,65 ± 0,01) mmol/L ($t = 3,90$, $P < 0,001$) y que los niveles de C-HDL en pacientes posmenopáusicas, (1,60 ± 0,02) mmol/L, fueron significativamente más bajos que en el grupo de control, (1,69 ± 0,01) mmol/L ($t = 4,85$, $P < 0,001$) por lo que sí existe una correlación entre los niveles de lípidos en sangre femenina y el riesgo de cáncer de mama y es más obvia en mujeres posmenopáusicas. (3)

En un estudio transversal prospectivo realizado en Sri Lanka, se compararon los perfiles de lípidos séricos de pacientes con cáncer de mama recién diagnosticados y mujeres sanas. En los resultados se observó que las concentraciones medias de colesterol total (CT), C-HDL y CT:C-HDL de pacientes con cáncer de mama que no tomaban fármacos para reducir el colesterol (n = 126) fueron de 234 mg \pm 51 mg/dL, 43 \pm 10- y 5.7 \pm 1.7- mg/dL respectivamente. La mayoría (67%) de las mujeres con cáncer de mama eran posmenopáusicas. No se observó una diferencia significativa en los parámetros del perfil de lípidos séricos ($P > 0,05$) según el estado menopáusico de cáncer de mama y mujeres sanas. Los parámetros lipídicos de CT:C-HDL por encima 3.9 son considerados factores de riesgo.(8)

En otro estudio se analizaron los lípidos plasmáticos de 60 controles y 120 pacientes con cáncer de mama sin tratar con evidencia clínica e histopatológica, y observó que la relación TC/C-HDL aumentaron significativamente en las cuatro etapas del cáncer de mama (valor de $P < 0,05$). (14)

En un metanálisis se identificaron 26 estudios que incluyeron 24655 individuos. Los pacientes con un C-HDL más alto tenían un 37% menos de riesgo de muerte en comparación con un C-HDL más bajo (HR 0,63; IC del 95%: 0,47-0,86; $P < 0,001$). En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, los pacientes con niveles más altos de C-HDL tenían el riesgo de recaída de la enfermedad reducido en un 35% (HR 0,65, IC del 95%, 0,48-0,89, $P < 0,001$) en comparación con los pacientes con niveles más bajos.(15)

En otro estudio se analizaron los lípidos plasmáticos, entre ellos el C-HDL de 70 controles, 30 pacientes con enfermedad mamaria benigna, 125 pacientes con cáncer de mama no tratadas y 93 pacientes en seguimiento postratamiento. El C-HDL en plasma fue significativamente más bajo ($P = .0001$), en pacientes con cáncer de mama en comparación con los controles. El Odds ratio reveló que los niveles más altos de C-HDL se asociaron significativamente a una reducción en el riesgo de desarrollar un cáncer de mama ($P = .0001$). (16)

En el Estudio de población general de Copenhague y en comparación con los individuos con C-HDL $\geq 2,0$ mmol / L (≥ 77 mg / dL), los cocientes de riesgo (HR) ajustados multivariados para cualquier cáncer fueron 1,13 IC del 95%: 1,04-1,22) para los individuos con C-HDL de 1,5 a 1,99 mmol/L (58 a 77 mg/dL), 1,18 (1,08 a 1,30) para el C-HDL de 1,0 a 1,49 mmol/L (39 a 58 mg/dL) y 1,29 (1,12 a 1,48) para personas con C-HDL $<1,0$ mmol/L (<39 mg/dL), el C-HDL bajo se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama. (10)

En un estudio de casos y controles en un hospital con 116 mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama y 226 mujeres sanas, el grupo de casos presentó menores concentraciones de C-HDL (P=0,024) en comparación al control.(17)

Posibles Mecanismos

Aún no se ha dilucidado si la disminución de los niveles de C-HDL es un factor causal o es consecuente a la progresión del cáncer.(7) El colesterol de las HDL podría desempeñar un papel en la carcinogénesis a través de su influencia en la entrada del ciclo celular, o la regulación de la apoptosis. (18)

La proliferación tanto benigna como maligna del tejido mamario de las mujeres se ha asociado con cambios en los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas. Aunque este mayor riesgo no se ha confirmado *in vivo* , las HDL han demostrado cómo afectan la proliferación celular en condiciones de cultivo que pueden ser relevantes para la carcinogénesis.(19)

En estudios recientes se han identificado cambios en las partículas de HDL en los diversos estados patológicos que se han atribuido al alto estado inflamatorio de estas patologías, incluida la presencia de ácido lisofosfatídico (LPA), un fosfolípido implicado en la progresión de varios cánceres endocrinos.(7) En tales condiciones, se dice que el HDL es disfuncional o proinflamatorio, y que pierde

su capacidad para llevar a cabo el flujo reverso del colesterol y ejercer propiedades antiinflamatorias. (7)

Aunque el mecanismo exacto de la hipertrigliceridemia y la disminución de las concentraciones de C-HDL en pacientes con cáncer de mama no está claro, también se sugiere que la lipoproteína lipasa (LPL) puede regular el aclaramiento de TG de la sangre al tejido y su actividad en el tejido adiposo disminuye en pacientes con cáncer que contribuyen a la hipertrigliceridemia. Dado que se cree que las partículas precursoras de HDL se derivan de la lipólisis de TG y la actividad de LPL disminuye en el cáncer, el aumento de TG plasmático puede ser uno de los factores para la concentración más baja de C-HDL observada.(19)

Otro mecanismo podría ser a través de la ApoA1 el principal componente proteico de las HDL que tiene un rol clave en la actividad supresora de tumores que implica el tráfico de colesterol, propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras que pueden contribuir a una mejor prevención y tratamiento del cáncer.(6)

Los datos de un metanálisis de 8.052 pacientes de 13 estudios en población china demostraron que un nivel alto de ApoA1 sérico previo al tratamiento se asoció notablemente con una supervivencia significativamente más prolongada en pacientes con tumores sólidos (HR: 0,608, IC del 95%: 0,557 -0,665).(7)

Uno de los mecanismos es que las células cancerosas, en particular las células cancerosas de próstata, suprarrenales y de mama, expresan en gran medida el receptor eliminador de tipo BI (SR-BI) en su membrana plasmática, la regulación positiva de SR-BI por parte estas células es probablemente un mecanismo de supervivencia para aumentar el reclutamiento de C-HDL y, por lo tanto, aumentar la captación de colesterol necesaria para la proliferación y la producción de hormonas y, en consecuencia, disminuye el C-HDL circulante. (7)

Otro mecanismo explica que, en condiciones de estrés oxidativo, las HDL pueden modificarse oxidativamente y estas modificaciones pueden tener un

efecto sobre la función de las HDL. Se ha demostrado que la HDL oxidada con hipoclorito estimula la proliferación celular, la migración, la invasión y la adhesión in vitro, que regula numerosas respuestas celulares, incluida la proliferación celular y la respuesta inflamatoria. Estas HDL modificadas promueven la metástasis pulmonar y hepática de células de cáncer de mama en comparación con la HDL normal in vivo.(5)

Relación entre C-HDL y metástasis

A pesar de que la mayoría de los cánceres de mama tienen un buen pronóstico, algunos todavía muestran un mal progreso, como la recurrencia y la metástasis.(20)

Algunos estudios han demostrado que las HDL pueden promover la metástasis del cáncer de mama, lo que se atribuye a las alteraciones en la composición de lípidos y proteínas de las HDL en condiciones inflamatorias y oxidativas. (7)

En un estudio se recopiló y analizaron el perfil lipídico sérico en ayunas de 324 pacientes con cáncer de mama con y sin metástasis a distancia sincrónicas. (21)

El análisis univariado mostró que la tasa de metástasis a distancia fue significativamente mayor en las pacientes con cáncer de mama con un nivel más alto de TC, TG, C-LDL y cociente C-LDL/C-HDL ($P < 0.05$). El análisis de regresión logística múltiple mostró que los niveles séricos más altos de TC, C-LDL y la relación C-LDL/C-HDL eran factores de riesgo independientes para metástasis a distancia en el cáncer de mama (OR = 2,324, 2,648 y 4,862, respectivamente).(21)

En otro estudio se analizó un total de 4190 pacientes con cáncer de mama operable, se utilizó el análisis de riesgos proporcionales de Cox para estimar los cocientes de riesgos instantáneos con intervalos de confianza (IC) del 95% los pacientes con dislipidemia tenían peores factores de pronóstico (es decir, estado negativo del receptor hormonal, expresión positiva del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), grado nuclear más alto). El IC de los

modelos de supervivencia libre de recurrencia a los cinco años fue de 0,7568, 0,7573, 0,7489, 0,7613, 0,7545 y 0,7595 en el colesterol TC, C-LDL, C-HDL, TG, TG/HDL y no HDL, respectivamente.(20)

En un metanálisis de quince estudios de cohortes prospectivos con 1.189.635 participantes y 23.369 casos de cáncer de mama. Los RR combinados de cáncer de mama para las categorías más altas frente a las más bajas fueron 0,92 (IC del 95%: 0,73-1,16) para C-HDL. En particular, para el C-HDL, se observó una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas (RR = 0,77, IC del 95%: 0,64-0,93) pero no entre las mujeres premenopáusicas.(22)

En otro estudio transversal comparativo entre mujeres con cáncer de mama (n = 23), mujeres con tumoración benigna en región mamaria (n = 68) y controles aparentemente sanos (n = 91) que se realizó en el Felege Hiwot Comprehensive Specialized Hospital, de enero a mayo de 2020.

Se observó que la concentración sérica media de C-HDL fue significativamente diferente entre los tres grupos ($47,61 \pm 9,122$, $44,69 \pm 14,479$ y $38,26 \pm 7,442$: $p = 0,004$) entre los controles, pacientes con tumoración benigna y pacientes con tumoración maligna, respectivamente. (23)

Relación entre quimioterapia y C-HDL

El tratamiento del cáncer de mama también se ha asociado con el aumento de peso, cambios en el perfil lipídico y aumento de riesgo de desarrollar un síndrome metabólico. Las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama tienen un mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (ECV), y tanto la quimioterapia como la radioterapia del lado izquierdo se asocian con una mayor mortalidad cardiovascular.(24)

Por lo tanto, los efectos secundarios metabólicos adversos inducidos por la terapia del cáncer de mama pueden afectar la progresión del cáncer de mama y la supervivencia general.(24)

La quimioterapia adyuvante puede contribuir a un mayor riesgo de síndrome metabólico en pacientes con cáncer de mama y estos cambios son más importantes en pacientes premenopáusicas.(25)

En un estudio piloto que incluyó a 60 pacientes con cáncer de mama. Se recogieron muestras de suero antes de la cirugía y a los 6 y 12 meses. Se analizó mediante espectroscopia de resonancia magnética y espectrometría de masas.(24) En los resultados se observó que el C-HDL disminuyó ($P = 0,003$), lo que sugiere que los receptores de quimioterapia experimentan cambios en el metabolismo de los lípidos, lo que lleva a un perfil lipídico inflamatorio transitorio que consiste entre otras cosas triglicéridos altos, aumento de las partículas pequeñas y densas de C-LDL, y disminución de C-HDL.(24)

Además, se observó una reducción de C-HDL inducida por quimioterapia en cáncer de mama, lo que respalda el papel del tratamiento del cáncer en la asociación entre C-HDL y cáncer. Por lo tanto, se debe considerar la contribución de varios factores a la asociación entre el C-HDL y el cáncer. (6)

En otro estudio donde se incluyeron un total de 805 pacientes, se midieron los perfiles de lípidos antes del inicio la quimioterapia, antes del último ciclo y a los 6 meses después de finalizar la quimioterapia. Se observó que los niveles de C-HDL disminuyeron significativamente durante la quimioterapia, a los 6 meses de la finalización de la quimioterapia, los niveles casi se restablecieron a los niveles iniciales.(26)

En una cohorte de 13 mujeres premenopáusicas y 20 posmenopáusicas con cáncer de mama se examinó el C-HDL antes del inicio de la quimioterapia, al finalizarla y 1 año después de finalizar la quimioterapia adyuvante. Se comparó con controles sanos; al inicio del estudio, los pacientes con cáncer de mama eran similares a los controles sanos, pero desde el inicio hasta un año después del tratamiento, el C-HDL disminuyó significativamente ($P = 0.05$). (27)

DISCUSIÓN

Los lípidos juegan un papel importante en la aparición y desarrollo del cáncer. Transmiten información a través de la comunicación entre células, regulan el metabolismo celular y mantienen un estado interno estable. Los estudios han demostrado que las moléculas de lípidos son biomarcadores potenciales para el diagnóstico biológico.

Encontramos que la dislipidemia puede afectar la incidencia de cáncer de mama, particularmente entre las mujeres posmenopáusicas. Los lípidos séricos pueden promover la progresión del cáncer a través de niveles más altos de TG y niveles bajos de C-HDL.

El perfil lipídico y el ratio CT:C-HDL aumentaron significativamente en el cáncer de mama en todas las etapas.

El colesterol HDL bajo y la apolipoproteína A1 se asociaron con un mayor riesgo de varios cánceres.

La asociación con niveles bajos de HDL se comparte entre muchos tipos de cáncer, y está principalmente relacionada con la obesidad y la inflamación, lo que sugiere una vía común.

Existe una asociación inversa significativa entre el C-HDL y el riesgo de cáncer incidente que es independiente del C-LDL, la edad, el IMC, la diabetes, el sexo y el tabaquismo.

Una mujer que tiene CT:C-HDL por encima de 3,9 tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama independientemente del estado menopáusico.

El CT y el C-HDL séricos se identificaron como un factor protector para la supervivencia general en pacientes con cáncer.

Los metabolitos séricos y los perfiles de lipoproteínas se ven afectados significativamente durante la terapia del cáncer de mama. Los receptores de quimioterapia experimentan cambios en el metabolismo de los lípidos, lo que

lleva a un perfil lipídico inflamatorio transitorio que consiste entre otras cosas en HDL bajo.

En general, los niveles de C-HDL cambiaron a un peor estado durante la quimioterapia, y los niveles C-HDL se restauraron después de completar la quimioterapia.

La hiperlipidemia se asocia significativamente con la metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama. La monitorización del perfil de lípidos séricos puede ser útil para predecir la aparición de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama.

También debe tenerse en cuenta que otros estudios no lograron encontrar ninguna asociación entre el C-HDL y el riesgo de cáncer de mama o la supervivencia. Además, también existe controversia al considerar el estado menopáusico de las pacientes.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama en desarrollo podría ser considerado como uno de los factores de alteración en los niveles del perfil lipídico.

Las alteraciones en los niveles del perfil lipídico mostraron una correlación significativa con el riesgo de cáncer de mama, el estado de la enfermedad y el resultado del tratamiento.

El C-HDL tiene el potencial de ser utilizado como un marcador de potencial diagnóstico y pronóstico; y la obesidad es un indicador de un candidato para el desarrollo de cáncer de mama.

Los pacientes con cáncer de mama deben controlar sus niveles de lípidos para reducir las comorbilidades y los resultados adversos del cáncer de mama.

Los resultados parecen apuntar a una asociación inversa entre el C-HDL y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, aún es controvertido si los cambios en el nivel de C-HDL son un factor consecuente o causal en el desarrollo y la progresión del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Baseline and On-Treatment High-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Cancer in Randomized Controlled Trials of Lipid-Altering Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 22;55(25):2846–54.
2. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. Vol. 21, *Breast Cancer Research*. BioMed Central Ltd.; 2019. p. 35.
3. Wei LJ, Zhang C, Zhang H, Wei X, Li SX, Liu JT, et al. A case-control study on the association between serum lipid level and the risk of breast cancer. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2016 Dec 6;50(12):1091–5.
4. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8):e30–66.
5. Cedó L, Reddy ST, Mato E, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC. HDL and LDL: Potential New Players in Breast Cancer Development. *J Clin Med*. 2019 Jun 14;8(6):853.
6. Ganjali S, Banach M, Pirro M, Fras Z, Sahebkar A. HDL and cancer - causality still needs to be confirmed? Update 2020. *Semin Cancer Biol*. 2020 Oct 28;S1044-579X:30212–1.
7. Morin EE, Li XA, Schwendeman A. HDL in Endocrine Carcinomas: Biomarker, Drug Carrier, and Potential Therapeutic. Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
8. Akalanka HMK, Ekanayake S, Samarasinghe K. Could anthropometric and lipid

parameters reflect susceptibility to breast cancer? Comparison of newly diagnosed breast cancer and apparently healthy women. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2018 Sep 1;19(9):2475–80.

9. Guo R, Chen Y, Borgard H, Jijiwa M, Nasu M, He M, et al. The function and mechanism of lipid molecules and their roles in the diagnosis and prognosis of breast cancer. Vol. 25, *Molecules*. MDPI AG; 2020.
10. Pedersen KM, Çolak Y, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low high-density lipoprotein and increased risk of several cancers: 2 population-based cohort studies including 116,728 individuals. *J Hematol Oncol.* 2020 Sep 30;13(1).
11. Ganjali S, Ricciuti B, Pirro M, Butler AE, Atkin SL, Banach M, et al. High-Density Lipoprotein Components and Functionality in Cancer: State-of-the-Art. Vol. 30, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc.; 2019. p. 12–24.
12. Hao B, Bi B, Sang C, Yu M, Di D, Luo G, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prognostic Value of Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels for Solid Tumors. Vol. 71, *Nutrition and Cancer*. Routledge; 2019. p. 547–56.
13. His M, Zelek L, Deschasaux M, Pouchieu C, Kesse-Guyot E, Hercberg S, et al. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(2):119–32.
14. Abdelsalam Dr. KEA, Hassan IK, Sadig IA. The role of developing breast cancer in alteration of serum lipid profile. *J Res Med Sci.* 2012 Apr;17(6):562–5.
15. Zhou P, Li B, Liu B, Chen T, Xiao J. Prognostic role of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. Vol. 477, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2018. p. 94–104.
16. Shah FD, Shukla SN, Shah PM, Patel HRH, Patel PS. Significance of alterations in plasma lipid profile levels in breast cancer. *Integr Cancer Ther.* 2008;7(1):33–41.
17. Godinho-Mota JCM, Martins KA, Vaz-Gonçalves L, Mota JF, Soares LR, Freitas-Junior R. Visceral adiposity increases the risk of breast cancer: A case-control study. *Nutr Hosp.* 2018;35(3):576–81.

18. Ahn J, Lim U, Weinstein SJ, Schatzkin A, Hayes RB, Virtamo J, et al. Prediagnostic total and high-density lipoprotein cholesterol and risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Nov;18(11):2814–21.
19. Vílchez JA, Martínez-Ruiz A, Sancho-Rodríguez N, Martínez-Hernández P, Noguera-Velasco JA. The real role of prediagnostic high-density lipoprotein cholesterol and the cancer risk: A concise review. Vol. 44, *European Journal of Clinical Investigation.* Eur J Clin Invest; 2014. p. 103–14.
20. Jung S, Kang D, Guallar E, Yu J, Lee J, Kim S, et al. Impact of Serum Lipid on Breast Cancer Recurrence. *J Clin Med.* 2020 Sep 2;9(9):2846.
21. Liu YL, Qian HX, Qin L, Zhou XJ, Zhang B, Chen X. Association of serum lipid profile with distant metastasis in breast cancer patients. *Chinese J Oncol.* 2012 Feb 23;34(2):129–31.
22. Ni H, Liu H, Gao R. Serum lipids and breast cancer risk: A meta-Analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2015 Nov 10;10(11).
23. Kumie G, Melak T, Baynes HW. The association of serum lipid levels with breast cancer risks among women with breast cancer at felege hiwot comprehensive specialized hospital, Northwest Ethiopia. *Breast Cancer Targets Ther.* 2020;12:279–87.
24. Madssen TS, Thune I, Flote VG, Lundgren S, Bertheussen GF, Frydenberg H, et al. Metabolite and lipoprotein responses and prediction of weight gain during breast cancer treatment. *Br J Cancer.* 2018 Oct 30;119(9):1144–54.
25. Bicakli DH, Varol U, Degirmenci M, Tunali D, Cakar B, Durusoy R, et al. Adjuvant chemotherapy may contribute to an increased risk for metabolic syndrome in patients with breast cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2016 Feb 1;22(1):46–53.
26. Tian W, Yao Y, Fan G, Zhou Y, Wu M, Xu D, et al. Changes in lipid profiles during and after (neo) adjuvant chemotherapy in women with early-stage breast cancer: A retrospective study. *PLoS One.* 2019 Aug 1;14(8).
27. Fredslund SO, Gravholt CH, Laursen BE, Jensen AB. Key metabolic parameters change significantly in early breast cancer survivors: An explorative PILOT study. *J Transl Med.* 2019 Apr 1;17(1).