



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL GENERAL TACUBA  
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA  
Y OBSTETRICIA

TRABAJO:  
OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO  
PARA CÁNCER DE MAMA EN MUJERES  
MEXICANAS DEL HOSPITAL GENERAL  
TACUBA

DR. JUAN TRUJILLO MARÍN

ASESOR DE TESIS: DR. RENE JAIME TORO CALZADA  
DR. CARLOS MANUEL ORTIZ MENDOZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## **TRABAJO DE TESIS**

**OBESIDAD COMO FACTOR DE  
RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA  
EN MUJERES MEXICANAS DEL  
HOSPITAL GENERAL TACUBA.**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HOSPITAL GENERAL TACUBA**

**SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DR. JUAN TRUJILLO MARÍN**

**MÉXICO, DF. SEPTIEMBRE 2006.**

---

DRA. ROSALINDA CARREÑO HERNÁNDEZ  
DIRECTORA DEL HOSPITAL

---

DR. JESÚS CRUZ SANTOS  
JEFE Y COORDINADOR DE ENSEÑANZA DEL  
HOSPITAL GENERAL TACUBA

---

DR. RENE JAIME TORO CALZADA  
COORDINADOR DEL SERVICIO GINECOLOGÍA Y  
OBSTERICIA  
TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA  
ASESOR DE TESIS

---

DR. CARLOS MANUEL ORTIZ MENDOZA  
JEFE DEL SERVICIO DE CLINICA DE MAMA  
ASESOR DE TESIS

# ÍNDICE

- I. Agradecimientos.
- II. Pensamiento.
- III. Resumen.
- IV. Introducción.
- V. Definición del problema, Hipótesis y Justificación
- VI. Objetivos
- VII. Material y Métodos
- VIII. Resultados
- IX. Discusión
- X. Figuras
- XI. Tablas
- XII. Bibliografía

# AGRADECIMIENTO.

Muchas personas han influido en mi formación como médico y persona e hicieron posible en mayor o menor parte esta tesis. Si hubiera errores en la información citada y su interpretación, éstos serían exclusivamente míos.

Por ser pivote y rector en mi formación a mi maestro Dr. Rene Jaime Toro Calzada, a todos mis maestros que desinteresadamente me transmitieron sus conocimientos, experiencia y amistad doy gracias a la Dra. Lourdes Estrada Soria, Dra. Yolanda Reyes Compañ, Dr. Asafat Salazar que con él hice la primera Cesárea, Dr. Sergio Fuentes maestro adjunto en el curso, al Dr. Celso Ramírez Palacio quién desinteresadamente se quedaba los lunes postguardia a la clase, al Dr. Oscar Salinas y Dr. Raúl Méndez que de ellos aprendí gran parte de las habilidades y destrezas en la cirugía ginecológica, a mi amigo y maestro el Dr. Rubén Martínez por sus enseñanzas tanto dentro como fuera del hospital, al Dr. Carlos Manuel Ortiz Mendoza por ayudarme a terminar la tesis y analizar los resultados, al Dr. Roberto Alquisiris, al Dr. Ángel Garrido, Dr. Rafael Buitrón. Un agradecimiento especial al Dr. Jaime H. Micher Camarena.

Al personal de enfermería de la consulta externa, Enf. Evita por ayudarme a recolectar los expedientes, igualmente al personal de anatomopatología y archivo clínico.

A mis amigos y compañeros residentes por las horas de sueño y angustia que en ocasiones vivimos en la UTQx, pero también por la amistad, la enseñanza y las horas felices que pasamos dentro y fuera del hospital.

A mis padres, mi madre Sofía Marín por su incondicional apoyo, amor y espíritu de lucha, a mi padre Juan Trujillo por su amor, humildad y trabajo. A los dos por ser un ejemplo de vida.

A mi hijo Oliver Leonardo Trujillo, por que aunque hubo tumbos y tropiezos su amor es incondicional. Siempre serás mi motivo de inspiración.

A Ivonne Montoya novia, compañera y amiga, que me ofreces tantas cosas y permites que me reenamore de ti cada día.

A dios por darme fe, fuerza y esperanza.

Y finalmente quiero agradecer a mis pacientes, por que de ellos me valí para mi formación y a ellos debo mi trabajo.

## PENSAMIENTO

El objetivo sólo existe en la medida en que un hombre es capaz de soñar con alcanzarlo. Lo que justifica su existencia es el deseo, sin el cual el objetivo sería un sueño distante, una fantasía. Hay que luchar por los sueños, pero también hay que saber que cuando algunos caminos se muestran imposibles, es mejor guardar fuerzas para intentar otras vías.

Cuando hagas una elección, olvida las otras alternativas.

Quien sigue un camino y se queda pensando en lo que perdió al dejar los otros, no llegará a ninguna parte.

Inédito.



## RESUMEN

Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, clínico, abierto, comparativo, de revisión de expedientes para establecer si la obesidad es un factor de riesgo para el cáncer de mama.

Se evaluaron 29 pacientes con cáncer de mama con diagnóstico histopatológico corroborado de enero del 2005 a diciembre 2005 y se parearon con dos casos de patología benigna ginecológica. Se realizó una evaluación del peso en base a la clasificación de sobrepeso y obesidad de la OMS (Obesidad  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>)

Además se valoró la frecuencia de diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial en casos y controles. El IMC (  $29 \pm 5.6$  casos a  $28.75 \pm 5.23$  controles con  $P= 0.81$ ) no fue significativo tal vez por el pequeño número de pacientes del estudio.

Sin embargo este estudio no es concluyente y hay que reevaluar con un nuevo y nutrido estudio aún cuando en la literatura médica existen bases para concluir que la obesidad es factor de riesgo para cáncer de mama.

Palabras Clave: IMC, Mama, Cáncer.

## INTRODUCCION.

El cáncer de mama es desde hace más de 20 años, y hasta el día de hoy, la neoplasia más frecuente en la mujer mayor de 35 años; en países con alta tecnología y países en desarrollo, ocupa el 1er y 2do lugar respectivamente como causa de mortalidad.

Su origen sigue sin aclararse y existen múltiples factores que han motivado un sin número de publicaciones en revistas científicas.

La mama recubre la segunda a la sexta costilla. Su límite medial es el externo y su límite lateral es el dorsal ancho. Los límites superior e inferior son las clavículas y el margen costal, así como la vaina del recto superior. La mama presenta tejidos glandular, adiposo y conectivo. El primero está dispuesto en 15 a 20 lóbulos. Cada uno es una estructura ramificada formada por lobulillos y por último acinos ( también denominados alvéolos).

Los acinos están revestidos por una capa única de células epiteliales que secretan leche.

Cada uno está encerrado en un patrón entretejido de células mioepiteliales contráctiles. Las luces de los acinos se conectan con los conductos intralobulillares colectores, que se vacían en los 15 a 20 conductos colectores lobares principales. A su vez cada lobulillo drena en el pezón, este está rodeado por una areola pigmentada. Las glándulas sebáceas localizadas sobre el perímetro de la areola se denominan glándulas de Montgomery. El tejido glandular está sumergido en grasa, que constituye la mayor parte de la masa de la mama. Los lobulillos están separados por tabiques de tejido conectivo, los ligamentos de Cooper, que discurren desde el tejido subcutáneo hasta la pared torácica.

La mama es sensible a los esteroides sexuales (estradiol, progesterona y testosterona), y a muchas hormonas proteicas que incluyen prolactina y oxitocina. Durante la pubertad y el embarazo estimulan el crecimiento mamario. En muchos mamíferos, el estradiol es en especial importante para estimular el crecimiento del sistema ductal, y la progesterona es

importante para estimular el crecimiento de los ácinos y los elementos del estroma. Durante el embarazo, el estradiol, la progesterona y la prolactina son factores importantes que estimulan el crecimiento mamario. Los andrógenos tienden a inhibir el crecimiento mamario, efecto que puede caracterizarse como antiestrogénico.

El desarrollo de la mama se produce en tres fases principales: in Utero, en la pubertad y durante el embarazo. Durante el desarrollo in Utero, el crecimiento de los elementos epiteliales, en el mesénquima subyacente, produce el desarrollo de un sistema ductal rudimentario. Inmediatamente después del nacimiento, los conductos mamarios están quiescentes. En la madurez sexual, los extremos distales de los conductos proliferan y se desarrollan en los esbozos terminales, una estructura similar al ácino humano. Con el inicio del embarazo se desarrolla una segunda ronda de proliferación. Muchas hormonas como estradiol, progesterona, andrógenos, prolactina, otros factores lactogénicos, tiroxina, glucocorticoides, insulina, hormona del crecimiento, factor de crecimiento transformador beta y factor de crecimiento epidérmico (EFG) desempeñan papeles en este proceso.

La etiología básica de la relación entre los factores de riesgo y el cáncer de mama es poco entendida, aún cuando por lo general se acepta que la alta concentración de las hormonas endógenas, en particular los estrógenos, son un factor importante en la etiología de la enfermedad. Numerosos factores se relacionan con un riesgo elevado de cáncer de mama. Estos incluyen: edad temprana de la menarca, edad tardía de la menopausia, nuliparidad, edad tardía para el primer embarazo, OBESIDAD, exposición a dosis altas de radioterapia, ausencia de lactancia al seno materno, antecedentes de algunos tipos de enfermedad benigna de la mama ( p.eje., enfermedad proliferativa con hiperplasia típica y adenosis esclerosante), antecedente de carcinoma lobulillar *in situ*, antecedentes de cáncer de mama

e historia familiar de cáncer de mama en uno o más familiares de primer grado.

En las mujeres con familiares de primer grado con cáncer de mama, el riesgo de presentar la enfermedad se incrementa dos a tres veces más en comparación con las mujeres sin este factor de riesgo.

Las familias de alto riesgo tienen una probabilidad elevada de tener una mutación en un gene con susceptibilidad para el cáncer de mama heredado en forma dominante con gran penetrancia. Es probable que estas familias se caractericen por inicio temprano del cáncer de mama, enfermedad bilateral o multifocal y dos o más familiares cercanos con cáncer de mama u ovario. La identificación de los locus genéticos en el cromosoma 17 q y 13 q donde se han encontrado marcadores moleculares de riesgo: BRCA-1, BRCA-2, el gen que codifica la ataxia-telangiectasia y P53.

Se postularon dos alelos para BRCA-1 con heterogeneidad de riesgo de cáncer; el primero confiere un riesgo de cáncer de mama del 62% y un riesgo de cáncer de ovario del 11% y el segundo confiere un riesgo de cáncer de mama de 39% y un riesgo de cáncer de ovario de 42% para aquellas que tienen alrededor de 60 años de edad. La incidencia del cáncer de mama se ha incrementado al 1% por año. Parece que el incremento marcado en la incidencia es en primer término cuestión de un incremento en los índices de detección de cáncer de mama.

La heterogeneidad clínica y epidemiológica de las neoplasias de mama se refleja en una gran variedad histopatológica.

Es más frecuente en la mama izquierda que en la derecha 110:100

El 50% lo hace en el cuadrante superior externo, 10% en cada uno de los cuadrantes restantes y un 20% en la región central y subareolar.

## Clasificación de la OMS.

### A.- No Infiltrantes (No Invasores).

2. Carcinoma intraductal.
3. Carcinoma papilar intraductal.
4. Carcinoma lobulillar in situ.

### B.- Infiltrantes (Invasores).

1. Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación.
2. Carcinoma lobulillar infiltrante.
3. Carcinoma medular.
4. Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso).
5. Enfermedad de Paget.
6. Carcinoma tubular.
7. Carcinoma adenoideo quístico.
8. Comedocarcinoma infiltrante.
9. Carcinoma apocrino.
10. Carcinoma papilar infiltrante.

## Clasificación clínica TNM.

Una vez realizado el examen clínico, y antes de cualquier maniobra que apunte a un diagnóstico positivo, hay que definir el estadio de la lesión tumoral. La clasificación TNM se aplica únicamente a los carcinomas. En caso de tumores múltiples y simultáneos en la

misma mama, se retiene la lesión que corresponde a la categoría T más elevada. La clasificación de los cánceres simultáneos bilaterales debe establecerse separadamente.

T. Tumor primitivo:

Tx: no es posible determinar el tumor primitivo

To: no hay signo de tumor primitivo

Tis: carcinoma in situ

T1: tumor  $\leq 2$  cm en su diámetro mayor

T1a  $\leq 0.5$  cm

T1b  $> 0.5$  cm  $\leq 1$  cm

T1c  $> 1$  cm y  $\leq 2$  cm

T2: tumor  $> 2$  cm y  $\leq 5$  cm en su diámetro mayor

T3: tumor  $>$  de 5 cm en su diámetro mayor

T4: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel

(Nota: la pared torácica comprende costillas, músculos intercostales y músculo serrato mayor, pero no comprende el músculo pectoral.)

T4a: extensión a la pared torácica

T4b: edema o ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites cutáneos en una misma mama.

T4c: 4 a y 4 b al mismo tiempo

T4d: carcinoma inflamatorio

(Nota: una depresión cutánea, la retracción del pezón o cualquier otra modificación de los tegumentos, exceptuando las mencionadas en la categoría 4, puede existir con T1, T2, T3, sin influir en la clasificación.)

N. Adenopatías regionales:

Nx: no es posible evaluar la afección ganglionar

N0: no hay signos de invasión ganglionar regional

N1: ganglios axilares homolaterales móviles

N2: ganglios axilares homolaterales adheridos entre ellos o a otras estructuras

N3: ganglios mamarios internos homolaterales

M. Metástasis a distancia:

Mx: no es posible determinar la extensión metastásica

M0: no hay metástasis a distancia

M1: hay metástasis a distancia (metástasis ganglionares supraclaviculares incluidas.)

Ver tabla (1).

Es ya conocido como factor de riesgo la obesidad.

*Kroenke et al* observaron que el aumento de peso se asocia a incremento en la recurrencia y morbilidad de cáncer de mama debido a los cambios hormonales, incluyendo estrógenos, andrógenos, insulina y factor de crecimiento insulínico (1).

*Shelley et al* observaron incremento en la posibilidad de morir de cáncer de seno de 2.5 veces en relación con la obesidad (2).

La obesidad es un factor de riesgo para la aparición y recurrencia de cáncer de seno en mujeres posmenopáusicas, quizá por la exposición aumentada de estrógenos, insulina y factor de crecimiento insulínico. Los receptores de progesterona (PR) y los receptores de hormonas esteroideas coactivan pCIP/ACTR/AIB1/TRAM1/RAC3,(AIB1) que son hipotéticamente mediados por señales cruzadas entre estos caminos. El polimorfismo de los genes (PR, AIB1) se ha asociado con riesgo de cáncer de mama. Si los factores genéticos contribuyen a la obesidad y los genes de PR y AIB1 influyen el estrogenismo, la insulina, IGF el polimorfismo de estos puede ser asociado con la obesidad en mujeres posmenopáusicas (3).

Las mujeres obesas con cáncer tienen una menor supervivencia comparadas con las mujeres delgadas, pero las razones de esto son aún desconocidas. Las mujeres con IMC alto con cáncer de mama, tienen el doble de riesgo de recurrencia a 5 años y 60% de incremento en el riesgo de muerte a los 10 años, comparado con mujeres con peso normal o delgadas. En mujeres posmenopáusicas sin cáncer de seno, con IMC alto se asocia a altos niveles en sangre de estrógenos y bajas concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Las altas concentraciones de estrógenos probablemente representan la



conversión de andrógenos a estrógenos, por la enzima aromatasa en tejido adiposo. Tanto los estrógenos como la testosterona son promotores de crecimiento celular en cáncer de seno (4).

*Mctiernan et al* encontraron que las mujeres obesas (IMC > 30) tienen aumentado un 35% las concentraciones de estrona y un 130% las concentraciones de estradiol comparado con mujeres delgadas (IMC < 22.0; P = .005 y .002, respectivamente). Similares asociaciones fueron observadas, con la masa corporal de grasa, el porcentaje de grasa y la circunferencia de la cintura. La concentración de la testosterona también se incrementó con el incremento de adiposidad (P = .0001). Las concentraciones de estradiol libre y testosterona libre fueron dos a tres veces mayores en mujeres obesas comparadas con mujeres delgadas (P = .0001) (4).

En las mujeres premenopáusicas, la situación difiere en algunos aspectos, la obesidad no tiene asociación con el incremento en desarrollo de cáncer de seno, pero sin embargo, representa un factor de riesgo para la recurrencia en aquellas con la enfermedad ya establecida.

Los receptores de factor de crecimiento insulínico ( que se sintetizan en tejido graso) son expresados en células del estroma con cáncer de mama. En adición, se relaciona al factor de crecimiento insulínico con incremento de actividad de la aromatasa en células grasas *in vitro*, el aumento de la actividad de la aromatasa incrementa la producción de estrona y andrógenos. Finalmente los andrógenos pueden influenciar directamente el cáncer de mama por el aumento en la proliferación de células mamarias o indirectamente al proveer sustrato para la producción de estrógenos.(5)

*Wu et al* condujeron un meta-análisis en 13 intervenciones dietarias y midiendo el estradiol en suero. Encontró diferencias significativas en la reducción de los niveles de estradiol de  $-23\%$  (95% IC  $-28\%$ ,  $-18\%$ ) en mujeres posmenopáusicas y  $-7\%$  (95% IC  $-12\%$ ,  $-3\%$ ) en mujeres premenopáusicas. (5) Ver tabla (2)

La obesidad se define tradicionalmente como un aumento en la proporción de tejido adiposo corporal. Lo anterior constituye una definición simplista puesto que no explica si existe alguna asociación con alteraciones metabólicas y fisiológicas que tal vez se relacionen con deterioro en la salud del individuo. Es bien conocido que con un peso mayor aumenta la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, de vesícula biliar, diabetes y cáncer. (8)

Los índices se utilizan con el propósito de determinar algunas relaciones que se representan en un solo número. El IMC (índice de masa corporal o índice de Quelet) representa la relación elevada al cuadrado entre el peso en kilogramos y la altura en centímetros. El IMC tiene la ventaja de que los dos componentes del índice, o sea, el peso y la altura, se pueden medir con facilidad y gran precisión. En los índices peso-talla la potencia a la que se eleva la talla se encuentra en función de la población, con el propósito de darle la correlación máxima con la grasa corporal. El valor de 2 como exponente se debe a que muestra la más estrecha correlación con la grasa corporal.

De manera reciente existen acuerdos internacionales (OMS) en donde se acepta el uso de un IMC  $> 25 \text{ kg/m}^2$  para el diagnóstico de la obesidad. El Consenso Nacional de Obesidad sugirió que se definiera a la obesidad en la población mexicana con un IMC  $> 27 \text{ kg/m}^2$  y en personas menores de 1.40 metros fuera de  $> 25 \text{ kg/m}^2$ . No se estableció diferencia entre sexos.

Al IMC se lo ha criticado ya que no refleja la distribución de grasa corporal y por que la correlación con el porcentaje de grasa corporal oscila entre 0.60 y 0.82; además, el numerador no discrimina entre músculo, grasa, hueso y órganos vitales. La utilidad diagnóstica del IMC se demuestra cuando se emplea un nivel de corte de 30 kg/m<sup>2</sup> y su sensibilidad resulta de 43.6% y la especificidad cercana al 100%. Sin embargo la sensibilidad es de 78.6% y la especificidad de 69.8% al utilizar el nivel de corte de 25kg/m<sup>2</sup> para varones. En mujeres, al usar un nivel de corte de 23 kg/m<sup>2</sup>, la sensibilidad obtenida es de 81.4% y la especificidad de 84.4%. En este índice es de 5% el error estándar de la estimación de la grasa corporal.

Clasificación del sobrepeso y la obesidad por clases, con base en el IMC, la cual es aceptada por la OMS. Ver Tabla (3)

Varios estudios demuestran que la obesidad aumenta el desarrollo de cáncer. La asociación entre obesidad y cáncer puede resultar a raíz de varios factores como la distribución de la grasa y los niveles hormonales. Existe una relación con el incremento de la grasa, la disminución de la fibra en la dieta y los niveles elevados de estrógenos y bajos de progesterona.

Se ha demostrado que la disminución de peso en pacientes obesas con enfermedades preexistentes como las cardiovasculares y cáncer mejora la supervivencia. En mujeres negras se ha comprobado que el cáncer de mama es cuatro veces más frecuente en pacientes marcadamente obesas, con IMC mayor o igual a 32.30 Kg/m<sup>2</sup>.

Los determinantes de los niveles estrogénicos posmenopáusicos son el grado de obesidad, la edad de inicio de la misma, la ganancia de peso (perimenopáusica o posmenopáusica) y la distribución de grasa, y constituyen factores de riesgo de cáncer de mama. La dieta grasa con poca fibra y otros nutrientes pueden contribuir a niveles estrogénicos elevados. Otras hormonas como la insulina, los andrógenos y la testosterona elevan el riesgo de cáncer. Diversos estudios relacionados al índice cintura-cadera y el cáncer mamario; la hipótesis propuesta indica que a mayor estimulación de las células receptoras de estrógenos hay mayor conversión de andrógenos suprarrenales en la grasa abdominal, lo que aumenta la testosterona ovárica y provoca anovulación. Otra hipótesis considera el factor de crecimiento similar a la insulina HI (IGF-I), cuya actividad anormal conduce hacia resistencia a la insulina, la cual puede estimular a factores de crecimiento, sobre todo en la mama. El depósito de grasa abdominal constituye un marcador de riesgo elevado de cáncer de mama; existen medidas antropométricas para determinar este depósito.

En pacientes con cáncer se observa a menudo intolerancia a la glucosa, la cual se incrementa con el volumen tumoral. Dicha intolerancia se debe a un aumento en la resistencia a la insulina y tal vez a una inadecuada liberación de insulina

*Sellers et al* reportaron la evidencia de la interacción entre la historia familiar del cáncer de mama y el índice cintura / cadera elevado como factor de riesgo para cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. El riesgo parece particularmente elevado en tumores con receptores para progesterona negativos, aun que se necesitan reportes con muestras más grandes para verificar esto.(10).

La prevalencia del Sx. Metabólico (Obesidad), intolerancia a la glucosa, lipoproteínas de alta densidad bajas en suero, hipertrigliceridemia, hipertensión, es elevada y se incrementa

en paralelo con la incidencia de cáncer de mama a nivel mundial. En dos poblaciones base examinadas durante 1977-1983 y 1985-1987, el HDL-C en suero fue analizado enzimáticamente en 38,823 mujeres noruegas con edades de 17-54 años. La talla, el peso, la presión sanguínea, los lípidos en suero, la obesidad y consumo de energía, la actividad psíquica, los partos, el uso de anticonceptivos orales, el uso de terapia hormonal, consumo de alcohol y uso de tabaco, fueron también variables. Se usó un análisis estratificado para evaluar el efecto de la modificación del IMC y el estado menopáusico. Todos los test estadísticos fueron doble ciego. Resultados: Durante una media de seguimiento de 17.2 años fueron identificados 708 casos de cáncer de mama invasivo. En un análisis multivariable, el riesgo posmenopáusico de cáncer de mama inversamente relacionado con HDL-C ( $P=0.02$ ). Entre las mujeres con HDL-C arriba de 1.64 mmol/L contra 1.20 mmol/L el riesgo relativo fue de 0.75 (con IC 95%= 0.58 a 0.97). El HDL-C se asoció a mujeres del grupo de sobrepeso ( $BIM > 25 \text{ kg/m}^2$ ). Para quienes el riesgo relativo de cáncer de mama posmenopáusico con HDL-C arriba de 1.64 mmol/L contra 1.20 mmol/L fue de 0.43 (IC 95%= 0.28 a 0.67;  $P<0.001$ ). Conclusiones: El HDL-C bajo es parte del Sx. Metabólico, y es asociado con el incremento en el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico.

## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

¿ Es la obesidad un factor de riesgo asociado al cáncer de mama en mujeres ?

Nuestro objetivo es establecer si la obesidad es un factor de riesgo para cáncer de mama en mujeres de población mexicana.

## HIPOTÉISIS :

H0 Hipótesis Nula: La obesidad no es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama.

H1 Hipótesis Alterna: La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama.

## JUSTIFICACIÓN:

1. - El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres mayores de 35 años y es la segunda causa de mortalidad por cáncer ginecológico en México.
2. - Existen estudios en la literatura internacional donde se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo positivo para cáncer de mama.
3. - En México no existen reportes de estudios.

## OBJETIVOS.

### 1. GENERAL:

Demostrar que la obesidad es un factor de riesgo para padecer cáncer de mama en mujeres.

### 2. ESPECIFICOS:

1. Establecer si el índice de masa corporal elevado es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres mexicanas del Hospital General Tacuba.
2. Valorar la frecuencia de diabetes e hipertensión en mujeres con cáncer de mama y comparar su frecuencia en los controles.

## MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, clínico, abierto, comparativo, de revisión de expedientes.

Se evaluaron pacientes con cáncer de mama histopatológicamente corroborado de enero del 2005 a diciembre 2005 y se parearan con dos casos de patología benigna ginecológica. Se realizó una evaluación del peso en base a la clasificación de sobrepeso y obesidad, (IMC) índice de masa corporal, la cual es aceptada por la OMS. Se investigaron las siguientes variables: Edad, Peso, IMC, si padecían o no DM2 y HAS. Con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión.

Casos: Diagnóstico histológico corroborado de cáncer de mama.

Controles: Mujeres con padecimientos benignos ginecológicos sin evidencia de cáncer.

Criterios de exclusión.

Casos: Perdida del expediente.

Falta de algún dato que impida obtener el grado de obesidad ( peso, talla ).

Sin diagnóstico histológico corroborado.

Controles: Que la edad no sea similar a los casos.

Que tengan diagnóstico de neoplasia de mama u otra actual o previa.

Perdida del expediente.

Falta de algún dato ponderal ( peso, talla).

Criterios de eliminación.

Falta de registro en el expediente de las variables a estudiar.

Todos los pacientes seleccionados ingresarón al estudio.



## RESULTADOS.

Durante el período de enero de 2005 a Diciembre de 2005 se incluyeron 29 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama corroborado por diagnóstico histopatológico, el tipo más frecuente fue cáncer ductal infiltrante (65.5 %), cáncer lobulillar infiltrante (24.1%), In situ (10.3%) (Figura 1). Tratados con mastectomia. La mama derecha se vio afectada en 15 pacientes y la izquierda en 13. Los pacientes controles fueron 71 con patología benigna ginecológica que acudieron ala consulta externa por Tamiz de cáncer de mama 25, Mastalgia 13, Climaterio 10, Fibroadenoma mamario 6, Mastopatía Fibroquística 5, Miomatosis Uterina 5, Adenosis mamaria 1, DIU traslocado 1, Lipoma mama 1, bMenopausia precoz 1, Mialgia pectoral 1, Quiste dermoide 1.

El IMC se calculo de acuerdo a la clasificación de sobrepeso y obesidad de la OMS (Obesidad  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>) (Tabla 3). Encontramos un IMC en los casos de  $29 \pm 5.6$  y en los controles de  $28.7 \pm 5.23$  P= 0.8 mediante el análisis de chi 2 (Figura 2). En relación a la edad se analizó mediante la prueba de chi 2 arrojando un resultado de P= 0.01, no se considero factor ya que los casos y controles no se parearon por grupos de edad especificos. Por último se encontró que Hipertensión arterial pudiera ser un factor con una P= 0.069 mediante análisis de Chi 2, pero es necesario realizar un nuevo estudio con mayor número de casos ya que tampoco podemos considerarlo concluyente. En la variable de diabetes mellitus no se encontró significancia estadística. Ver tabla (4)

## DISCUSIÓN.

Shelley et al (2) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo usando expedientes de archivos clínicos de 1376 mujeres, de 24 a 81 años, quienes fueron diagnosticadas de cáncer de mama, se relaciono el peso corporal con el estado de salud de las pacientes, adicionalmente se incluyo la edad, estado menopausico, tamaño, grado del tumor, estado de los nódulos linfáticos, raza, receptores de estrógenos. Los pacientes fueron seguidos por un periodo de 6.8 años posteriores al diagnóstico, 246 pacientes murieron por cáncer de mama, entre los pacientes con un estadio leve de la enfermedad ( I - II a ), observaron que hay una relación directa entre el incremento de peso y la probabilidad de morir por cáncer de mama. Comparando las mujeres con peso < 60 kg y las mujeres con peso mayor de 79 kg, se incremento el riesgo a 2.5 veces ( 95% IC, 1.08-6 P=0.2) de morir por cáncer de mama. Los casos con receptores de estrógenos negativos observaron que se incremento el riesgo de morir por cáncer de mama al doble comparados con mujeres con receptores a estrógenos positivo. Las mujeres con el percentil 50 más, receptores a estrógenos negativos, se incremento el riesgo casi 5 veces ( OR 4.99 [ 95% IC, 2.17 a 11.48 ] P= .10) comprado con mujeres con percentil con percentil de peso menor a 50 y receptores a estrógenos positivo. Con resultados similares con relación al índice de masa corporal.

Wasserman et al (3) realizaron un estudio donde compararon el receptor de progesterona y el genotipo AIB1 de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, con demografía, enfermedades relacionadas, reproductividad, estilo de vida, y dieta en relación con la obesidad (  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ). Fueron un total de 301 mujeres posmenopáusicas previamente diagnosticadas en los estadios I, II, IIIa de cáncer de mama quienes fueron enroladas en el estudio de salud de la mujer ( edades de 34.5 a 70.8 y con IMC: 17.8-54.6

Kg/m<sup>2</sup>). Encontraron que la combinación de la herencia por el genotipo AIB1 [ OR= 2.22 ( IC 95% 1.25-3.93)] y la edad temprana de la menarca ( < 12 años) [ OR= 2.34 ( 1.12-4.86)] fueron asociados con el riesgo de obesidad. El Uso de tamoxifeno [ OR=0.49 (0.28-0.87)] la ingesta de alcohol  $\geq$  10gr/día [OR= 0.28 ( 0.11-0.77) fueron variablemente asociados con IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>.

Mactiernan et al (4) realizaron un estudio de la asociación entre entre IMC, masa de grasa en el cuerpo, porcentaje de grasa en el cuerpo, test de absormetria de energia dual de rayos X, relación cintura-cadera, con la concentración de estrona, estradiol, testosterona, SHBG, sulfato de dehidroepiandrosterona, estradiol libre y testosterona libre en 505 mujeres posmenopáusicas con estadios de 0 a III a. Encontraron que las mujeres obesas ( IMC  $\geq$  30) tienen un 35% más concentración de estrona y un 130% más de estradiol, comparado con mujeres de peso ligero ( IMC < 22.0 P= .005 y .002 respectivamente). Una Asociación similar fue observada para la masa de grasa corporal, porcentaje de grasa corporal total, circunferencia de la cintura, las concentraciones de testosterona también se incrementaron con el incremento de adiposidad ( P= .0001). Las concentraciones de estradiol libre y testosterona libre fueron 2 a 3 veces mayores en mujeres obesas y con sobrepeso comparadas con mujeres de peso ligero ( P=.0001).

En nuestro estudio comparamos dos grupos de un total de 100 pacientes, 29 casos contra 71 controles, donde pretendimos confirmar que la obesidad ( IMC  $\geq$  30) es factor de riesgo para cáncer de mama. Consideramos otras variables como la edad, diabetes e hipertensión. De los casos todas con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en el último año. Las edades variaron de ( 55.9 $\pm$  10.7 casos – 49.5 $\pm$  10.5 controles con P=0.01) aun cuando fue significativo no lo consideramos ya que no se parearon por grupos específicos de edad .

El IMC ( $29 \pm 5.6$  casos a  $28.75 \pm 5.23$  controles con  $P= 0.81$ ) no fue significativo tal vez por el pequeño número de pacientes del estudio. De nuestras variables solo la hipertensión se asocia como probable factor de riesgo en cáncer de mama  $P: 0.069$ . Sin embargo este estudio no es concluyente y hay que reevaluar con un nuevo y nutrido estudio aún cuando en la literatura médica existen bases para concluir que la obesidad es factor de riesgo para cáncer de mama.

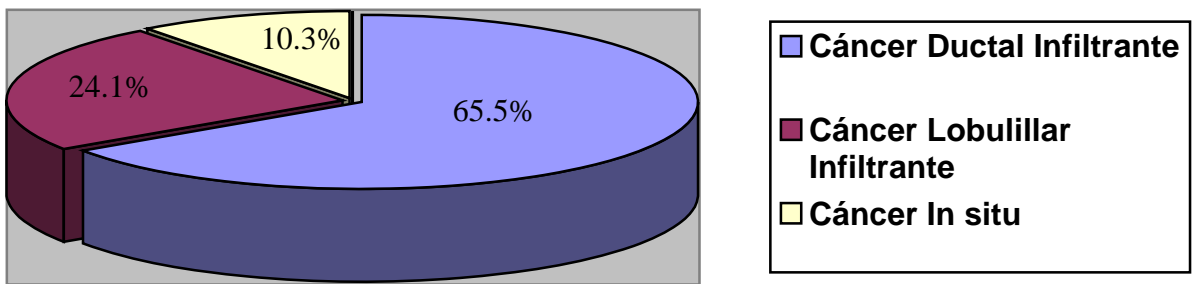


Figura 1. Tipo de cáncer y frecuencia

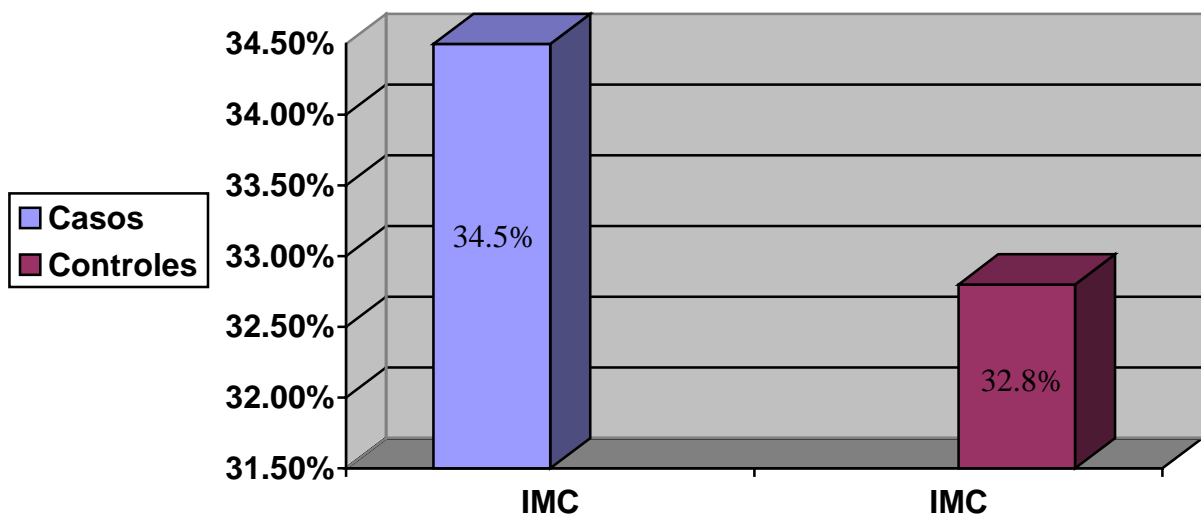


Figura 2. IMC  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>

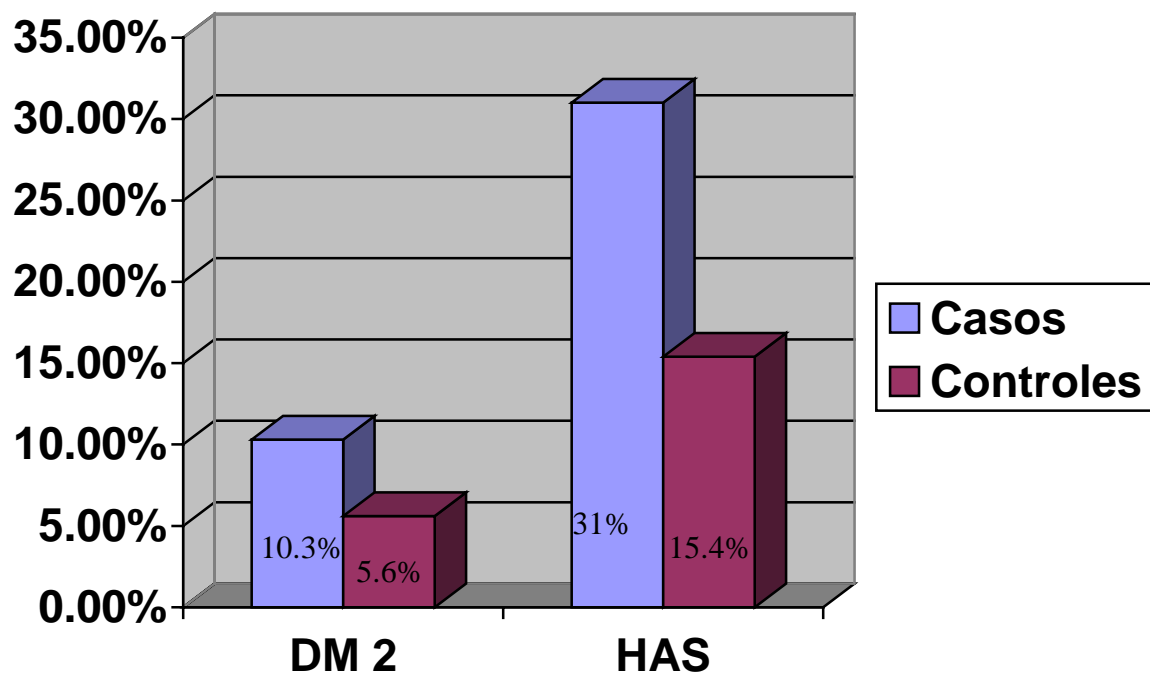


Figura 3. Frecuencia de DM2 e HAS.

Agrupamiento por estadios.

	TIS TO	T1	T2	T3	T4
N 0	0	I	II A	II B	III B
N 1		II A	II B	III A	
N 2			IIIA		
N 3			IIIB		
M 1					IV

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de mama.



POTENCIAL INFLUENCIA DE LAS DIFERENCIAS HORMONALES EN EL DESARROLLO DE CANCER DE MAMA.

Diferencias hormonales asociadas con obesidad en la mujer.	Diferencias hormonales asociadas con pérdida de peso en mujeres inicialmente Obesas.
▲ Estradiol*	▼ Estradiol
▲ Estrona	No hay reporte de Estrona
▼ SHBG	▲ SHBG
▲ Testosterona **	▼ Testosterona
▲ Androstenediona	▼ Androstenediona
↑ Insulina	▼ Insulina
▲ IGF-1	IGF-1 Sin Cambios ***
▲ IGFBP-3	▲ IGFBP-3 ***

\* En mujeres posmenopáusicas, en mujeres premenopáusicas obesas el estradiol no sufrió cambios o disminuyó.

\*\* En mujeres con obesidad corporal superior.

\*\*\* En Pediátricos. (6) (7).

Tabla 2.

Clasificación del sobrepeso y la obesidad por clases, con base en el IMC, la cual es aceptada por la OMS: (9)

1.- Bajo de peso: < 18.5 kg/m <sup>2</sup>
2.- Rango Normal: 18.5 a 24.9 kg/m <sup>2</sup>
3.- Sobrepeso: 25.0 a 29.9 kg/m <sup>2</sup>
4.- Obesidad: 30.0 a 39.9 kg/m <sup>2</sup>
5. - Obesidad Mórbida: >40 kg/m <sup>2</sup>

Tabla 3.

Variables	Casos	Controles	P
Edad	55.9 ± 10.7	49.5 ± 10.5	0.01
Peso	66.3 ± 12.4	68.3 ± 12	0.46
IMC	29 ± 5.6	28.7 ± 5.2	0.81
DM 2	3/29 10.3 %	4/71 5.6 %	0.39
HAS	9/29 31 %	11/71 15.4 %	0.069

Tabla 4. Características y Resultados Generales del Estudio.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Rowan T. Chlebowski: Obesity and Early-Breast Cancer. *J. Clin Oncol.* (2005) 23, 1343-1347.
- 2.-Shelley M. Enger, PdP; Jon M. Greif, et al: Body Weight Correlates With Mortality in Early-Stage Breast Cancer. *Arch Surg* 2004; 139; 954-960.
- 3.-L. Wasserman, S Flatt, L Nataraja et al: Correlates of Obesity in postmenopausal women with breast cancer: comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors. *International Journal of Obesity* (2004) 28; 49-56.
4. -Anne McTiernan, Kuma B Rajan: Adiposity and Sex Hormones in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* (2003) 21; 1961-1966.
5. -Rowan T. Chlebowski, Erin Aiello and Anne McTiernan: Weight Loss in Breast Cancer Patient Management. *J Clin Oncol* 2002; 20;1128-1143.
6. -Crare JC, Fimbel S, Lejeunelt, et al: Effects of diet and Metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J. Clin Endocrinol Metab* 80; 2057-2062, 1995.
7. -Kopelman PG, White N, Pilkington TR, et al: The effect of weight loss on sex steroid secretion and binding in massively obese women. *Clin Endocrinol.* 15:113-116,1981.
8. - McGraw-Hill Interamericana. *Temas Selectos de Medicina Interna. Obesidad.* 2000;1: 1-13.
9. -National Institutes of Health: *The Practical Guide: Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and obesity education Initiative and NAASCO National Institutes of Health.* Washington, DC. 1998, P17.

10. -Sellers, Thomas A.; Davis, Jenny et al: Interaction of waist/hip ratio and family history on the risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *American Journal Epidemiology*. 155; 225-233. 2002.
11. -Fuberg AS, Veierod MB et al: Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J. Natl Cancer Inst*. 2004; 96(15): 152-60.
12. -Manjer J, Kaaks R, Riboli E, et al: Risk of breast cancer in relation to anthropometry, blood pressure, blood lipids and glucose metabolism: a prospective study within the malmo preventive project. *Euro J. Cáncer Prev*. 2001;10(1): 32-42.
- 13.- Enciclopedia Medico-Quirúrgica, Cáncer de Mama, Elsevier, París. 810-G-10871-A-50. 2005.