



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TÍTULO DE TESIS:

RELACIÓN DE HIPOTIROIDISMO CON CÁNCER DE MAMA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. LEONOR SARAHI MARTINEZ MEJIA

TUTOR DE TESIS:

DR. ANTONIO GUTIÉRREZ RAMÍREZ

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2018



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.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

DR. JUAN JIMENEZ HUERTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL JUAREZ
DE MEXICO

DR. ANTONIO GUTIERREZ RAMIREZ
TUTOR DE TESIS

DR. VICTOR MANUEL FLORES SANCHEZ
ASESOR METODOLOGICO DE TESIS

INDICE

Agradecimientos.....	4
Lista de Tablas.....	5
Resumen.....	6
Marco teórico.....	7
Justificación.....	15
Hipótesis y Objetivos.....	16
Material y Métodos.....	17
Diseño de investigación.....	17
Tamaño de muestra.....	17
Tipo de estudio.....	17
Definición de población.....	17
Definición de Variables.....	18
Recolección de datos y análisis.....	25
Recursos, aspectos éticos y bioseguridad.....	29
Resultados.....	31
Discusión.....	41
Conclusiones.....	45
Referencias.....	46
Anexos.....	47

AGRADECIMIENTOS

LISTA DE TABLAS

Cuadro 1. Categorías *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS®)* y probabilidad de malignidad

Cuadro 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este consenso

Cuadro 2. Prevalencia de Hipotiroidismo

Cuadro 3. Incidencia de Cáncer de mama

Cuadro 4. Relación de Hipotiroidismo con cáncer de mama

Cuadro 5. Asociación de Hipotiroidismo con cáncer de mama mediante chi cuadrado

Cuadro 6. Estirpe histológica más frecuente en la población eutiroidea

Cuadro 7. Fenotipos moleculares más frecuentes en carcinoma invasor en pacientes eutiroideas

Cuadro 8. Tiempo de evolución de Hipotiroidismo

Cuadro 9. Etiología más frecuente de Hipotiroidismo

Cuadro 10. Promedio de edad de la población estudiada

Cuadro 11. BIRADS más frecuentes encontrados en mastografía

Cuadro 12. BIRADS más frecuentes por ultrasonido.

Cuadro 13. Hallazgos en pacientes Hipotiroideas por mastografía

Cuadro 14. Hallazgos en pacientes Hipotiroideas por ultrasonido

Cuadro 15. Diagnósticos de patología obtenidos en las Biopsias de mama

Cuadro 16. Hipotiroidismo y otros diagnósticos histopatológicos

Cuadro 16. Prevalencia de obesidad

RESUMEN

ANTECEDENTES: Las posibles interacciones entre la glándula tiroides y el tejido mamario se basan en la propiedad común del epitelio mamario y célula Tiroidea para concentrar el yodo mediante un mecanismo de transporte activo de membrana, así como sobre la presencia de receptores de TSH en el tejido graso, que es abundante en la glándula mamaria. Además, algunos estímulos endocrinos identificados en productos tiroideos que ejercen una acción simultánea en la mama y los diversos anticuerpos tiroideos, que podrían también interactúan con los receptores en los tumores de mama, han sido postulado para ser responsable de la coincidencia de trastornos mamarios y de la glándula tiroides, a pesar de esta información no se ha logrado establecer Hipotiroidismo como factor de riesgo para cáncer de mama.

OBJETIVO: Establecer la relación de Hipotiroidismo y cáncer de mama

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional, prospectivo, transversal y de casos y controles, el cual se realizó en el Hospital Juárez de México entre Julio de 2017 a abril de 2018, se analizaron un total de 105 expedientes, se conformaron dos grupos: Grupo de casos: pacientes Hipotiroideas a quienes se les realizó ultrasonido y mastografía para detección de cáncer, los BIRADS 4 y 5 se les tomó biopsia y Grupo control: pacientes a quienes se les realizó medición de Hormona estimulante de Tiroides para descartar patología tiroidea (eutiroideas), se realizó mastografía y ultrasonido, los BIRADS 4 y 5 se realizó biopsia, se analizó la relación con prueba de chi cuadrado.

RESULTADOS: no hay una diferencia estadísticamente significativa entre hipotiroidismo y cáncer de mama, siendo que de 46 pacientes Hipotiroideas sólo 2 (7.7%) presentaron cáncer de mama, una de ellas con carcinoma de conductos infiltrante y con familiar de primer grado

con antecedente de cáncer de mama, en estado postmenopausia tardía y la segunda paciente con Hipotiroidismo primario de 2 años de evolución en tratamiento y control con reporte histopatológico de carcinoma invasor G1 y receptores hormonales positivos, encontrando como único factor de riesgo obesidad tipo I, en menopausia temprana. Se encontró mayor incidencia de cáncer de mama en pacientes eutiroideas encontrando 24 (92.3%) pacientes.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio no se encontró asociación significativa entre Hipotiroidismo y desarrollo de cáncer de mama, a pesar de que existe antecedentes de éste estudio, no se ha logrado establecer el mecanismo fisiopatológico y los grupos específicos con mayor riesgo, por ende, se necesitan más estudios multicéntricos para confirmar la correlación entre estas enfermedades, para identificar una subpoblación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, para aumentar la vigilancia clínica y radiológica obtener un diagnóstico de cáncer de mama en etapa temprana. De acuerdo con los resultados en este estudio y lo referente a la bibliografía se recomienda el estudio se realice el estudio principalmente en pacientes con Hipotiroidismo autoinmune y pacientes en estadio postmenopáusico tardío.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, hipotiroidismo, anticuerpos tiroideos.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

El cáncer de mama (C.M.) es un problema de salud pública a nivel mundial. Su alta frecuencia, las implicaciones biológicas, el impacto emotivo y económico que acarrea en la paciente y sus familiares, hacen de esta enfermedad uno de los problemas de salud más discutidos a nivel médico-familiar y en la sociedad desde tiempo inmemorial hasta la actualidad. Las razones pueden encontrarse en la cultura en general y en la medicina en particular. La mama es un símbolo de la maternidad y se relaciona directamente con la descendencia. (1)

En términos fisiológicos la mama tiene una función única, ya que es el órgano productor de alimento del recién nacido y al concluir dicha función, continúa siendo parte de la figura, personalidad y belleza de la mujer. Por desgracia también es el sitio frecuente de desarrollar diferentes patologías, entre ellas el cáncer. (1)

El cáncer de mama es una de las enfermedades que no hacen distinción entre la población de países desarrollados y en desarrollo y es el tipo de cáncer con mayor presencia en las mujeres a nivel mundial. En cuanto a la mortalidad por esta enfermedad, sí hay diferencias: en países de bajos ingresos ocurren la mayoría de los decesos, ya que generalmente el diagnóstico se realiza en fases avanzadas de la enfermedad, debido a la falta de acceso a servicios de salud y a la poca sensibilización para la detección precoz (conocimiento de signos, de síntomas iniciales y la autoexploración mamaria). Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015c) señalan que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos y ocurren 458 mil muertes por esta enfermedad. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en el continente americano, la tendencia es similar, es decir, el cáncer de mamá es el más común entre las mujeres (29% respecto del total de casos de cáncer) y es la segunda

causa de muerte por tumores malignos para este grupo de población, superada únicamente por el cáncer de pulmón (15 contra 18 por ciento); para el año 2030, la OPS estima más de 596 000 casos nuevos y más de 142 100 muertes en la región, principalmente en la zona de América Latina y el Caribe (OPS, 2014a y 2014b) (1)

Durante 2013, el cáncer de mama fue la principal causa de morbilidad hospitalaria entre los tumores malignos para la población mexicana de 20 años y más (18.7 por ciento); tres de cada 10 mujeres fueron hospitalizadas por dicha causa, y aunque en los varones apenas representa 0.7% de los ingresos hospitalarios por tumores malignos, desmitifica la creencia de que esta enfermedad sea exclusiva de las mujeres. (1)

El comportamiento de la incidencia en México sigue el patrón internacional, en el sentido de que es una enfermedad que se incrementa con la edad y los casos nuevos se presentan primordialmente en mujeres mayores de 40 años, durante la menopausia o posmenopausia; pero al mismo tiempo plantea la importancia del cribado en edades más tempranas para detecciones oportunas, sobre todo en aquellos casos donde se ha observado un componente heredofamiliar. (1)

Respecto a la información derivada de egresos hospitalarios, las tasas más altas de morbilidad hospitalaria de mujeres por cáncer de mama las presentan aquellas de 60 a 64 años (183.02 casos por cada 100 mil mujeres de ese grupo etario), seguidas por las mujeres de 65 a 74 años (180.45) y las de 50 a 59 años con 172.94 egresos hospitalarios. Al igual que en las incidencias, los egresos hospitalarios de las mujeres de 20 a 64 años muestran una tendencia al alza conforme avanza la edad y posteriormente disminuyen. (1)

El cáncer de mama es un modelo de neoplasia que ejemplifica la importancia de la actividad endocrina en el desarrollo del cáncer; dicha actividad hormonal ejerce efectos estimulantes de crecimiento y proliferación. Algunos reportes han informado una posible asociación entre cáncer de mama e hipo o hipertiroidismo, tiroiditis y el empleo de suplemento hormonal con tiroxina. (2)

Casi todas las formas de enfermedad tiroidea, incluyendo hiperplasia nodular, hipertiroidismo y el cáncer de tiroides, ha sido identificado en asociación con el cáncer de mama. Estos hallazgos han conducido a la investigación de la relación entre cáncer de mama y enfermedades tiroideas autoinmunes (3)

El significado preciso de esta asociación sigue siendo difícil de alcanzar, y algunos informes han asociado la presencia de anticuerpos de peroxidasa tiroidea (TPO) con una mejora significativa en el resultado entre pacientes con cáncer de mama y es de importancia similar a otros índices pronósticos tales como el estado nodal axilar y Tamaño del tumor. (3)

Se plantea la hipótesis de que la deficiencia de yodo en la dieta se asocia con el desarrollo de la patología mamaria y el cáncer. Existe una función antioxidante del yoduro en células extra tiroideas que concentran yoduro. La glándula mamaria se deriva embriogénicamente del ectodermo primitivo de concentración de yoduro, y las células alveolares y ductales del seno se especializan en la captación y secreción de yodo en la leche para suministrar a los descendientes este importante oligoelemento. La glándula mamaria y tiroides comparten una importante capacidad de concentración de yoduro y una actividad peroxidasa eficiente, que transfiere electrones del yoduro al oxígeno del peróxido de hidrógeno, formando yodo proteínas y yodo lípidos, protegiendo así las células del daño peroxidante. La glándula

mamaria tiene sólo una capacidad temporal para concentrar yoduros, casi exclusivamente durante el embarazo y la lactancia, que se consideran condiciones de protección contra el cáncer de mama. (4)

Las posibles interacciones entre la glándula tiroides y el tejido mamario se basan en la propiedad común de los epitelios mamario y tiroideo de la célula para concentrar yodo por una membrana mediante un mecanismo de transporte activo, así como en la presencia de receptores de TSH en el tejido graso, que es abundante en la glándula mamaria. Además, algunos estímulos endocrinos identificados que ejercen una acción simultánea en los distintos anticuerpos tiroideos, lo que podría también interactúan con receptores de tumores de mama, postulado para ser responsable de la coincidencia de alteraciones mamarias y trastornos de la glándula tiroides. (3)

Después de la demostración de simpotador Iodo/Sodio (NIS) en el tejido mamario, se entendió que en ciertas etapas de la vida del epitelio mamario está activamente involucrado en la absorción de yodo y la concentración. Además, se ha demostrado que el reemplazo de yodo y de la hormona tiroidea resulta en la mejora de los resultados clínicos en los pacientes patología benigna de mama. (4)

La absorción de yoduro sérico en la mama alveolar y ductal ocurre en el mecanismo de transporte activo a través de la glicoproteína - Na + / I-simpotador (NIS). La expresión de NIS ocurre en el 80% a 90% de casos de cáncer de mama y, por lo tanto, el simpotador podría ser potencialmente utilizado en imágenes de mama con el radioisótopo ^{125}I ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ alternativamente) y en el tratamiento del cáncer de mama con ^{131}I (alternativamente ^{188}Re) después de la administración de estimulantes para mejorar la expresión NIS. (5)

El hipotiroidismo fue el hallazgo más frecuentemente observado. De hecho, muchos Informes consideran que el hipertiroidismo es protector contra el cáncer de mama como progresión de tales cánceres. (6)

Los niveles de hormonas tiroideas restringen el cáncer de mama mientras que niveles más bajos facilitaron este crecimiento. Un rol para las hormonas tiroideas en la alteración del metabolismo de los estrógenos ha sido postulado como un posible mecanismo para su participación en el cáncer de mama. Sin embargo, se ha demostrado que el aumento de estradiol libre observado en cáncer de mama no mostró correlación significativa con cambios en T4 libre (FT4) y triiodotironina libre (FT3), lo que sugiere que los cambios observados en las hormonas tiroideas pueden ser independientes de alteraciones. (6)

Los autores sugieren que los niveles subóptimos de las hormonas tiroideas circulantes pueden sensibilizar anormalmente células epiteliales mamarias a la estimulación de prolactina, Displasia y eventual hiperplasia de los tejidos mamario. (6)

El papel de la ingesta dietética de yodo en la Incidencia de cáncer de mama también ha recibido considerable atención. Se ha reportado cáncer en áreas de bocio endémico, pero no se produjo ningún cambio en la incidencia cuando el bocio disminuyó después de la profilaxis con yodo. Sin embargo, una asociación de cáncer de mama con bocio no tóxico continúa siendo reportada en áreas de baja ingesta de yodo. (4)

La presencia de una bomba de yodo tanto en la tiroides como en la mama ha dado lugar a estudios sobre un posible efecto Yodo en el seno. Los estudios en seres humanos han demostrado que el tratamiento con yodo elemental da como resultado la resolución de la enfermedad fibroquística de la mama y el dolor de mama (4)

Varios han sido los elementos mostrados para considerar dicha relación. Gianni y colaboradores detectaron un alto porcentaje de pacientes con enfermedad tiroidea y cáncer mamario, 46% vs 14% en sujetos controles; además, se ha registrado mayor incidencia de carcinoma mamario en áreas geográficas donde el bocio es endémico: así mismo, en Japón, donde hay elevada incidencia de tiroiditis de Hashimoto, se ha observado mayor incidencia de carcinoma mamario. Igualmente, otros informes no han mostrado asociación significativa. (2)

Los niveles séricos de T3 en relación con los factores pronósticos en el cáncer de mama muestra una asociación positiva entre concentraciones séricas de T3 y presencia de metástasis ganglionares y estado negativo de ER y PGR. La asociación de T3 con estos factores pronósticos negativos se encuentran asociados con un aumento de la mortalidad de cáncer de mama. (7,8)

T3, ha demostrado tener un efecto mitógeno aumentando la expresión del crecimiento epitelial (EGF-r). En las células mamarias, T3 también puede activar el elemento de respuesta al estrógeno (ERE), que es necesario para la transcripción de genes y la proliferación celular. Del mismo modo, la tiroxina (T4), mucho como el estradiol, puede activar la vía MAPK y así promover la proliferación celular. Además, la hormona estimulante tiroidea (TSH) ha demostrado tener un efecto directo sobre las células mamarias. Recientemente, TSH se han identificado receptores en tejidos con cáncer de mama. (9)

La posible correlación entre la enfermedad tiroidea y cáncer de mama se basó en la existencia de mecanismos fisiopatológicos en ambas glándulas. La peroxidasa tiroidea (TPO) y la lacto peroxidasa son enzimas inmunológicamente similares que han sido identificados tanto en el

tejido tiroideo como en el tejido mamario. El simpotador Sodio-yoduro (NIS) es una glicoproteína intrínseca de la membrana plasmática de la tiroides folicular que también se expresa fisiológicamente en tejido mamario lactante, así como en cáncer de mama en algunos casos. (9)

A pesar de esta evidencia preclínica, existe una evidencia clínica sólida sobre la asociación entre cáncer de mama y anomalías en la función tiroidea. El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre anormalidades de la función tiroidea específicamente la relación de Hipotiroidismo y cáncer de mama.

Justificación

Las posibles interacciones entre la glándula tiroidea y el tejido mamario se basan en la propiedad común del epitelio mamario y célula Tiroidea para concentrar el yodo mediante un mecanismo de transporte activo de membrana, así como sobre la presencia de receptores de TSH en el tejido graso, que es abundante en la glándula mamaria, se ha descrito una asociación entre Hipotiroidismo y cáncer de mama, por lo que establecer la detección de ésta disfunción tiroidea en pacientes con patología mamaria pudiera jugar un papel importante en la detección oportuna de cáncer de mama en etapas tempranas, siendo que en pacientes en quienes se hayan demostrado tales alteraciones los estudios de tamizaje se realizarían de forma más temprana, por lo cual este estudio tiene la intención de encontrar en nuestra población dicha asociación para establecer la búsqueda intencionada de disfunción tiroidea para su tratamiento oportuno y seguimiento de la paciente con riesgo para cáncer de mama.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación

¿Existe relación de hipotiroidismo con cáncer de mama?

Hipótesis

Las pacientes con Hipotiroidismo tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama

Objetivo principal:

Establecer la relación de Hipotiroidismo y cáncer de mama

Metodología

Diseño de investigación: Observacional, prospectivo, transversal, de casos y controles

Tamaño de muestra: 107 pacientes. El tamaño de muestra se calculó conociendo la prevalencia de hipotiroidismo en la población general (3%), con una potencia del 80% y un índice de confianza del 95%

Tipo de estudio

Estudio observacional, prospectivo, transversal y de casos y controles, el cual se realizó en el Hospital Juárez de México entre Julio de 2017 a abril de 2018, se analizaron un total de 105 expedientes, se conformaron dos grupos:

Grupo de casos: conformado por pacientes Hipotiroideas a quienes se les realizó ultrasonido y mastografía para detección de cáncer, los BIRADS 4 y 5 se les tomó biopsia

Grupo control: pacientes a quienes se les realizó medición de Hormona estimulante de Tiroides para descartar patología tiroidea (eutiroideas), se realizó mastografía y ultrasonido, los BIRADS 4 y 5 se realizó biopsia

Definición de población

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron mujeres entre 18 – 70 años, el grupo de casos con diagnóstico de Hipotiroidismo a quienes se les realizó ultrasonido y mastografía, los BIRAS 4 y 5 se realizó toma de biopsia, y el grupo control con pacientes con BIRADS 4 - 5 a quienes se les realizó niveles de Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) para descartar diagnóstico de hipotiroidismo.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron a pacientes menores de 18 y mayores de 70 años, pacientes con antecedente de cáncer de mama que hayan recibido tratamientos con Radioterapia y pacientes embarazadas.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Se eliminaron pacientes que no concluyan seguimiento, que reciban tratamiento para cáncer de mama previo a la toma de perfil tiroideo, pacientes que no deseen participar en el estudio o retiren su consentimiento informado.

Definición de variables

Hipotiroidismo variable dependiente

El hipotiroidismo resulta de la disminución en el efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular; la causa más frecuente es la disminución en la síntesis y secreción de estas, y ocasionalmente resistencia periférica a las hormonas tiroideas, dentro de las principales causas encontramos las siguientes:

Hipotiroidismo primario

Adquirido

Tiroiditis de Hashimoto

Deficiencia de yodo (bocio endémico)

Fármacos que bloquean la síntesis o la liberación de T₄ (p. ej., litio, etionamida, sulfamidas, yoduro)

Bociógenos en productos alimentarios o como sustancias endémicas o contaminantes

Citocinas (interferón α , interleucina 2)

Infiltración tiroidea (amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, bocio de Riedel, cistinosis, esclerodermia)

Tiroiditis postablación por ¹³¹I, cirugía o radioterapia por neoplasia maligna no tiroidea

Congénito

Transporte de yoduro o defecto de utilización (mutaciones de NIS o pendrina)

Deficiencia de yodotirosina deshalogenasa

Trastornos de la organificación (deficiencia o disfunción de TPO)

Defectos en la síntesis o la transformación de la tiroglobulina

Agenesia o displasia de tiroides

Defectos del receptor* de TSH

Anomalías de la proteína G_s tiroidea (seudohipoparatiroidismo de tipo 1a)

Falta de respuesta idiopática a TSH

Hipotiroidismo transitorio (postiroiditis)
Tras tiroiditis subaguda indolora (incluida tiroiditis posparto) o dolorosa
Hipotiroidismo de consumo
Rápida destrucción de hormonas tiroideas debida a expresión de D3 en grandes hemangiomas o hemangioendoteliomas
Anomalías en la conversión de la tiroxina a triyodotironina
Anomalía de la proteína 2 de unión a la secuencia de inserción de la selenocisteína (SECISBP-2)
Destrucción tiroidea inducida por fármacos
Inhibidores de la tirosina cinasa (sunitinib)

Hipotiroidismo central
Adquirido
Origen hipofisario (secundario)
Trastornos hipotalámicos (terciarios)
Bexaroteno (agonista del receptor de retinoide X)
Dopamina o enfermedad grave
Congénito
Deficiencia de TSH o anomalía estructural
Anomalía del receptor de TSH
Resistencia a hormonas tiroideas
Generalizada
«Hipofisaria» dominante

BIRADS variable independiente

En 1992 el American College of Radiology desarrolló el Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS®), un método para clasificar los hallazgos mamográficos cuyos objetivos son los siguientes:

1. Estandarizar la terminología y la sistemática del informe mamográfico
2. Categorizar las lesiones estableciendo el grado de sospecha, y asignar una recomendación sobre la actitud a tomar en cada caso.
3. Permite realizar un control de calidad y una monitorización de los resultados.

Cuadro 1. Categorías *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS®)* y probabilidad de malignidad

VALORACION	RECOMENDACIONES	PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD
CATEGORÍA 0: Estudio incompleto; es necesario efectuar otros estudios o comparar la mamografía actual con las anteriores	Nueva cita para efectuar otros estudios y/o comparar con mamografías anteriores	N/C
CATEGORÍA 1: Resultado negativo	Tamizaje mamográfico de rutina	En esencia, la probabilidad de malignidad es del 0%
CATEGORÍA 2: Hallazgo típicamente benigno	Tamizaje mamográfico de rutina	En esencia, la probabilidad de malignidad es del 0%
CATEGORÍA 3: Hallazgo probablemente benigno	Seguimiento a corto plazo (6 meses) o vigilancia mamográfica continua	Probabilidad de malignidad > 0% pero < 2%
CATEGORÍA 4: Hallazgo sospechoso Categoría 4A: Escasa presunción de malignidad Categoría 4B: Presunción moderada de malignidad Categoría 4C: Gran presunción de malignidad	Biopsia (diagnóstico histológico)	Probabilidad de malignidad > 2% pero < 95% Probabilidad de malignidad > 2% pero < 10% Probabilidad de malignidad > 10% pero < 50% Probabilidad de malignidad > 50% pero < 95%
CATEGORÍA 5: Hallazgo muy sugerente de malignidad	Biopsia (diagnóstico histológico)	Probabilidad de malignidad > 95%
CATEGORÍA 6: Diagnóstico maligno confirmado mediante biopsia	Resección quirúrgica si es apropiado según las circunstancias clínicas	N/C

Cáncer de mama variable independiente

El cáncer de mama es el crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse.

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

A) Biológicos:

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: a mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia.
- Vida menstrual mayor de 40 años (menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador de los genes BRCA1 o BRCA2.

B) Iatrogenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento (*in útero*, en la adolescencia).
- Radioterapia en el tórax.

C) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

- Nuligesta.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años.

D) Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad.5-7
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor de 15 g/día.
- Tabaquismo.

La clasificación histopatológica de los carcinomas mamarios de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se divide en no invasores (in situ), invasores y otros (enfermedad de Paget del pezón). Aproximadamente 75-80% de los cánceres son invasivos o infiltrantes, esta característica le da a las células la capacidad de penetrar alrededor de los canales linfáticos y vasculares dando metástasis.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal invasor que representa el 70 al 80%, el segundo más común es el lobulillar invasor (5-10%), difícil de diagnosticar por su diseminación difusa en vez de formar una masa, su tasa de multifocalidad y bilateralidad es alta.

En el contexto histológico, el CDI se relaciona con carcinoma ductal *in situ* en la mayor parte de los casos. Las características histológicas importantes son grado nuclear, invasión vascular-linfática, presencia de metástasis axilares y tamaño del tumor.

El análisis molecular del cáncer de mama y de sus precursores ha fomentado nuestro entendimiento acerca de su progresión. Los cánceres de bajo grado tienen receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) positivos y pérdida de 16q, en cambio los de

alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobreexpresión o amplificación de HER2 con cariotipos complejos. Simpson y colaboradores han redefinido esta progresión en base a cuadros moleculares, morfológicos e inmunohistoquímicos.

Cuadro 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este consenso

Subtipo de acuerdo al Consenso de Colima 2015	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP > 20%, Ki67 < 20% GH 1 o 2, y HER2 -
Luminal B	RE +, RP ≥ 20%, Ki67 < 20% GH 3 y HER2 + o -
HER-2	HER2 +, RE y RP -
Triple negativo	RE -, RP - y HER2 -

Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama 2017

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.

Se seleccionaron pacientes de la consulta de Ginecología y Endocrinología con diagnóstico de Hipotiroidismo para solicitar ultrasonido y mastografía, y pacientes con estudios de tamizaje BIRADS 4 – 5, la biopsia de mama se tomó a pacientes con categoría BIRADS 4 y 5 previo consentimiento informado.

Las determinaciones séricas de TSH se realizaron mediante un aparato *Inmulite 2000*, mediante quimioluminiscencia en el servicio de Laboratorio Central en el área de Bioquímica Clínica.

El diagnóstico de hipotiroidismo (primario, secundario o subclínico) se realizó mediante la determinación de TSH inicialmente, en caso de un valor por arriba de 4.5mUI/L se realizó una segunda determinación con un periodo de diferencia de 6 semanas de acuerdo con la Asociación Americana de Tiroides para el diagnóstico de Hipotiroidismo.

La confirmación del diagnóstico se realiza con una cuantificación de TSH (habitualmente sobre el valor normal 4.5 mUI/L) > 10 mUI/mL y T4L < 0.9 ng/dL para el hipotiroidismo primario.

Niveles de TSH < 1 mUI/mL y T4L < 0.9 ng/dL confirman el diagnóstico de hipotiroidismo secundario.

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se establece con TSH entre 4.5 y 10 mUI/L y T4L normal (0.9 a 1.9 ng/dL).

Las pacientes fueron seleccionadas en la consulta de Ginecología y Endocrinología y se captarán en el servicio de Imagenología a quienes presenten estudios de tamizaje BIRADS 4 y 5

Para la obtención de la muestra patológica se emplearon los siguientes métodos, el espécimen fue enviado al servicio de patología del Hospital Juárez de México en donde se llevo a cabo su análisis.

Punción biopsia con aguja gruesa

La punción biopsia con aguja gruesa (BAG) se ha ido imponiendo como la técnica de elección para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias, palpables y no palpables, especialmente en aquellos casos en los que la lesión es visible por ecografía.

La BAG es una técnica de un alto rendimiento diagnóstico ante cualquier lesión mamaria que precise de un diagnóstico histológico debido a su seguridad, rapidez, ausencia de complicaciones y bajo coste.

Para la realización de la BAG se utilizan dispositivos automáticos o semiautomáticos, con agujas de corte de tipo tru-cut de calibre 14 G (2,1mm de sección), con las que se extrae una pequeña muestra de tejido procedente de la lesión. La BAG se realiza con paciente en decúbito dorsal, previa explicación de procedimiento y consentimiento informado, se localización de la lesión, se realizará asepsia de la región mamaria y axilar correspondiente al lado de la lesión, se colocarán campos estériles, se infiltrará con lidocaína al 2% perilesional y se realizará una incisión en piel misma que se empleará para insertar la aguja con la pistola automática, se cargará y realizará disparo y, en general, se extraen de tres a 5 muestras, se verificará hemostasia, al término de la toma de muestras se limpiará paciente, y se colocará vendaje mamario compresivo.

En caso de que las lesiones no sean palpables, que la muestra tomada por BAG sea reportada como inadecuada o insuficiente se procederá a solicitar se realizará biopsia guiada por ultrasonido.

Biopsia guiada por ultrasonido

Generalmente se llevan a cabo en forma ambulatoria. Se recostará boca arriba en la mesa de examen o levemente de costado, se le infiltrará un anestésico local en la piel lidocaína al 2% y más profundamente dentro del seno para adormecerlo, al presionar el transductor contra la mama, el radiólogo localizará la lesión, se realizará una pequeña muesca en la piel en el sitio donde se inserta aguja para la biopsia, el radiólogo, mientras monitorea el sitio de la lesión mediante la sonda de ultrasonido, inserta la aguja y la hace avanzar directamente hasta adentro de la lesión, luego se extraen muestras de tejido por medio de dispositivo automáticos con aguja de corte de tipo tru-cut de calibre 14 G (2,1mm de sección) Tras este muestreo, se retira la aguja, se procede a limpieza de paciente y colocación de vendaje mamario compresivo.

En última instancia, la paciente puede requerir biopsia incisional en éste caso puede ser preciso realizar marcaje previo de la lesión, este marcaje se puede realizar mediante ultrasonido o mastografía.

Marcaje mastográfico

En el marcaje mastográfico, el equipo de estereotaxia utiliza un sistema de coordenadas cartesianas que permite situar, de manera tridimensional, la zona que se someterá a biopsia. Cuando se localiza la lesión se infiltra anestesia local en la mama comprimida por

el mastógrafo. La paciente debe estar sentada durante el procedimiento y mantenerse inmóvil. Debido a la posición, en algunas ocasiones puede haber reacciones vaso vágales. Para realizar el marcaje se utilizan agujas tipo Hawkins de 7.7 cm de longitud o agujas Bard Dualok, cuando localiza la lesión, se retira la aguja y la punta del arpón permanece señalando la muestra de la que se obtendrá la biopsia. En cuanto a localización de la lesión, la aguja se inserta con la mama comprimida bajo el mastógrafo, en la proyección cefalocaudal o lateral, a 90° (de acuerdo con la localización más cercana de la lesión), de tal forma que pase paralela o perpendicular a la pared costal. Cuando se realiza el marcaje, se obtienen proyecciones cefalocaudales y medio-laterales, donde se observa el arpón y su relación con la lesión en estudio. Se realizan mediciones entre la lesión y algunos puntos de referencia, como el pezón, la aréola o la piel más cercana a la lesión marcada, para facilitar al cirujano la elección del abordaje quirúrgico.

Marcaje ultrasonográfico

Se infiltra anestesia local en la lesión y con guía ultrasonográfica se incide con la aguja hasta localizarla (dentro de la lesión); se retira la aguja y se deja el arpón como guía. Finalmente, se fija el arpón en la piel de la paciente con cinta adherente para evitar su extracción durante el traslado a la sala de quirófano.

Las muestras tomadas serán colocadas en tubos de ensaye con formol, posteriormente se enviarán al servicio de patología para su revisión, se otorgará clave de BJ para su localización.

Análisis estadístico e interpretación de los resultados.

Se emplearon métodos de la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación de variables se realizó con la prueba de Ji-cuadrada

Recursos.

Se requirió del apoyo del equipo de laboratorio y patología además de la colaboración por el servicio de Imagenología en el cual captaron pacientes con estudios de tamizaje BIRADS 4 y 5 y se realizaron las biopsias guiadas por ultrasonido y marcaje, se dispuso de los equipos de *ultrasonido Philips y mastógrafo General Electric*.

Se solicitó a la paciente aguja para pistola automática HISTO No. 14 para toma de biopsia. Las pacientes se realizaron Perfil tiroideo por cuenta propia como parte del estudio de rutina.

Aspectos Éticos

Se les informó a todas las pacientes del procedimiento, como parte de los criterios éticos establecidos por la institución para toda intervención quirúrgica, a cada paciente se le entregó una carta de consentimiento informado, en el cual la paciente firmó de autorización para participar en esta investigación.

Aspectos de Bioseguridad.

De acuerdo con el artículo no. 17 de la Ley General de Salud en Materia de investigación, el riesgo de este estudio es mayor al mínimo.

La paciente mediante la toma de biopsia de mama puede experimentar dolor, sangrado, y principalmente formación de hematomas, sin embargo, se emplean medidas como el vendaje compresivo y aplicación de hielo local.

Cronograma de actividades.

	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
PRESENTACION DE PROTOCOLO													
RECOLECCIÓN DE DATOS													
VACIADO DE DATOS													
ANALISIS ESTADISTICO													
ENTREGA DE TESIS A INVESTIGACION													
ENTREGA DE TESIS A LA UNAM													

RESULTADOS

Se analizaron un total de 105 expedientes de pacientes del Hospital Juárez de México, en un periodo comprendido de Julio de 2017 a Junio de 2018, se conformaron dos grupos, un grupo de casos conformado por pacientes Hipotiroideas a quienes se les realizó ultrasonido y mastografía para detección de cáncer, los BIRADS 4 y 5 se les tomó biopsia, el grupo control caracterizado por pacientes eutiroideas a quienes se les realizó medición de Hormona estimulante de Tiroides para descartar patología tiroidea, se realizó mastografía y ultrasonido y los BIRADS 4 y 5 de igual se realizó biopsia de la lesión para establecer diagnóstico de cáncer de mama

Cuadro 2. Prevalencia de Hipotiroidismo

HIPOTIROIDISMO			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	HIPOTIROIDISMO	46	43.8
	EUTIROIDEAS	59	56.2
	Total	105	100.0

Cuadro 3. Incidencia de Cáncer de mama

CANCER DE MAMA			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	CANCER DE MAMA	26	24.8
	NO CA DE MAMA	79	75.2
	Total	105	

Los datos se analizaron mediante una prueba de Chi 2 realizando una tabla de 2 x 2 para establecer la relación de Hipotiroidismo con cáncer de mama encontrando una incidencia de cáncer de mama de 24.8 % (26) de las cuales el 7.7% (2) corresponden a pacientes Hipotiroideas, mientras que el 92.3% (24) a pacientes eutiroides.

Cuadro 3. Relación de Hipotiroidismo con cáncer de mama

			CANCER DE MAMA		Total
			CANCER DE MAMA	NO CA DE MAMA	
HIPOTIROIDISMO	HIPOTIROIDISMO	Recuento	2	44	46
		% dentro de CANCER DE MAMA	7.7%	55.7%	43.8%
EUTIROIDEAS	EUTIROIDEAS	Recuento	24	35	59
		% dentro de CANCER DE MAMA	92.3%	44.3%	56.2%
Total		Recuento	26	79	105
		% dentro de CANCER DE MAMA	100.0%	100.0%	100.0%

Cuadro 4. Asociación de Hipotiroidismo con cáncer de mama mediante chi cuadrado

Estadísticos de prueba		
	HIPOTIROIDISMO	CANCER DE MAMA
Chi-cuadrado	1.610 ^a	26.752 ^a
gl	1	1
Sig. asintótica	.205	.000

El resultado de la prueba chi cuadrada es: ($X^2 = 1.610$, gL 1, $p > 0.05$), lo que demuestra que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre hipotiroidismo y cáncer de mama,

siendo que de 46 pacientes Hipotiroideas sólo 2 (7.7%) presentaron cáncer de mama, una de ellas con carcinoma de conductos infiltrante y con familiar de primer grado con antecedente de cáncer de mama, en estado postmenopausia tardía y la segunda paciente con Hipotiroidismo primario de 2 años de evolución en tratamiento y control con reporte histopatológico de carcinoma invasor G1 y receptores hormonales positivos, encontrando como único factor de riesgo obesidad tipo I, en menopausia temprana. Se encontró mayor incidencia de cáncer de mama en pacientes eutiroideas encontrando 24 (92.3%) pacientes.

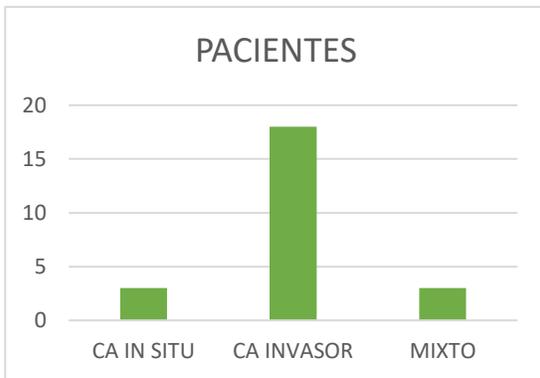
Otros hallazgos:

En cuanto al grupo de pacientes eutiroideas con cáncer de mama se encontró lo siguiente:

La edad promedio de menarca en esta población fue de 15 años, la edad más temprana encontrada fue de 11 años y la mayor de 17 años por lo que no se encuentra menarca temprana en esta población, en cuanto al estado menopáusico de acuerdo al *STRAW *10 staging system*, 4 pacientes se encontraban en menopausia tardía STRAW +2, en menopausia temprana: 3 pacientes STRAW 1c, 5 STRAW + 1b, y en transición a la menopausia 2 pacientes, siendo un total de 10 pacientes en menopausia temprana, mientras que 10 aun se encontraban en edad reproductiva; 9 pacientes presentaron algún grado de obesidad (y 11 con sobrepeso, 4 pacientes Diabéticas tipo 2 e hipertensión arterial sistémica; sólo 1 nuligesta y 2 con lactancia negativa.

La estirpe histológica encontrada en la población en mayor frecuencia fue el carcinoma ductal (22) y lobulillar (2) de estudio fue la siguiente:

Cuadro 5. Estirpe histológica más frecuente en la población eutiroidea



TIPO	PACIENTES
CA IN SITU	3
CA INVASOR	18
MIXTO	3
TOTAL	24

Cuadro 6. Fenotipos moleculares más frecuentes en carcinoma invasor en pacientes eutiroideas

CARCINOMA INVASOR - FENOTIPOS	PACIENTES
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS	13
TRIPLE NEGATIVO	4
HER 2 POSITIVO	4
TOTAL	21

De las 46 pacientes con Hipotiroidismo el tiempo de evolución de la enfermedad se encontró que era menor a 5 años el más frecuente, todas las pacientes bajo seguimiento y tratamiento:

Cuadro 7. Tiempo de evolución de Hipotiroidismo

TIEMPO DE EVOLUCION	PACIENTES
< 5 AÑOS	32
6 -10 AÑOS	9
> 10 AÑOS	5

De las diferentes causas de Hipotiroidismo encontramos que lo más frecuente en la población estudiada fue Hipotiroidismo subclínico, la mayoría de ellas con tiempo de evolución de enfermedad menor a 5 años, mientras que en el Hipotiroidismo primario 3 de los 11 corresponden a un tiempo de evolución mayor a 10 años y 4 de ellos corresponden a Hipotiroidismo autoinmune.

Cuadro 8. Etiología más frecuente de Hipotiroidismo

ETIOLOGIA DE HIPOTIROIDISMO	PACIENTES
PRIMARIO	11
SECUNDARIO	7
SUBCLINICO	28
TOTAL	46

En términos generales de la población el promedio de edad de la población estudiada fue de 50.3 años como se muestra en la siguiente tabla:

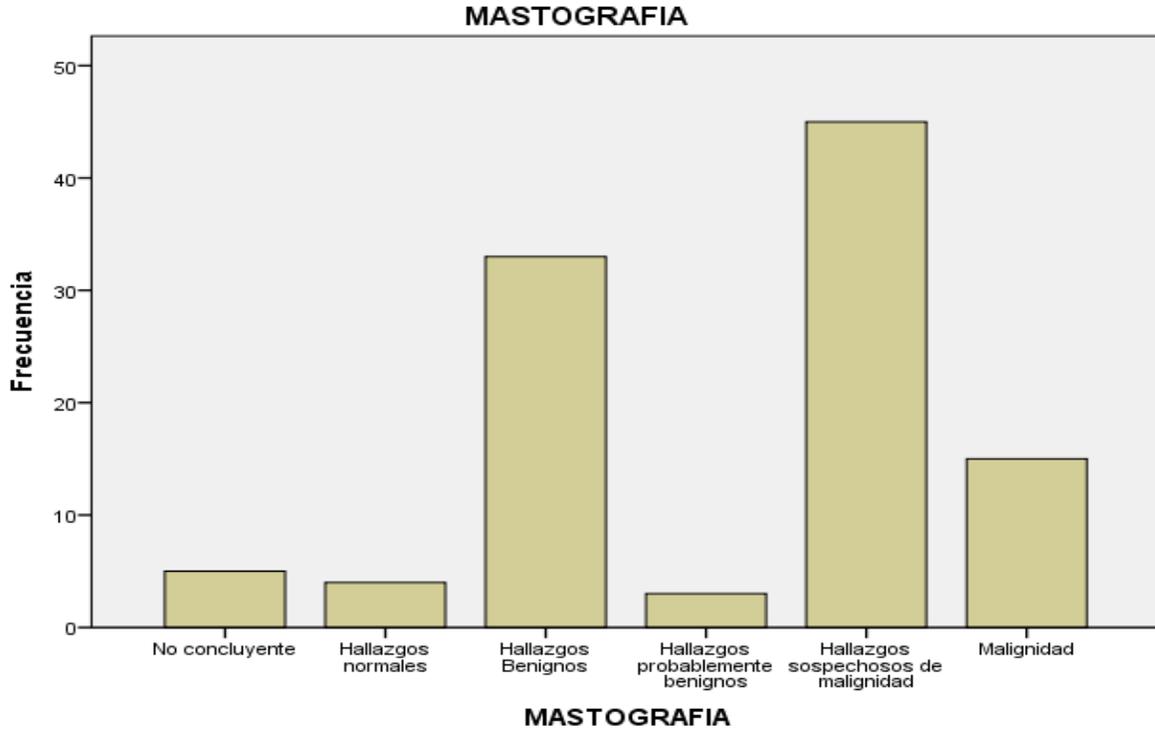
Cuadro 9. Promedio de edad de la población estudiada

EDAD		
N	Válido	105
	Perdidos	0
Media		50.381
Mediana		49.000
Moda		52.0

Los resultados mastográficos y ultrasonográficos obtenidos fueron los siguientes:

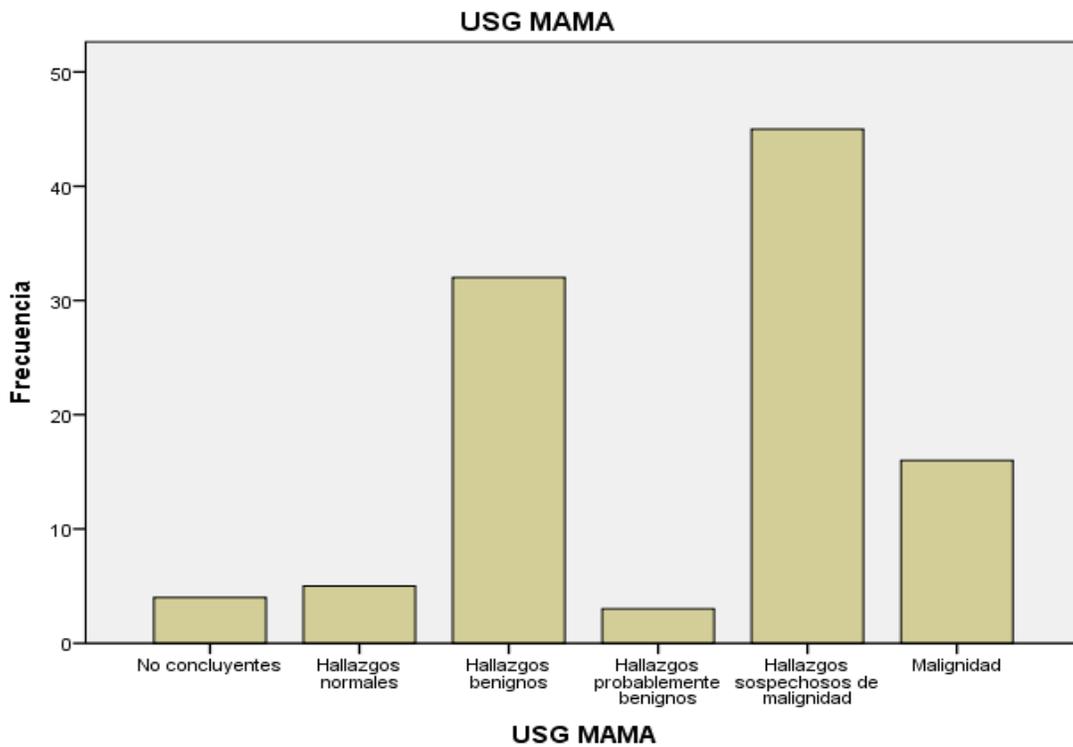
Cuadro 10. BIRADS más frecuentes encontrados en mastografía

MASTOGRAFIA			
		Frecuencia	Porcentaje
	No concluyente (BIRADS 0)	5	4.8
	Hallazgos normales (BIRADS 1)	4	3.8
	Hallazgos Benignos (BIRADS 2)	33	31.4
	Hallazgos probablemente benignos (BIRADS 3)	3	2.9
	Hallazgos sospechosos de malignidad (BIRADS 4)	45	42.9
	Malignidad (BIRADS 5)	15	14.3
	Total	105	100.0



Cuadro 11. BIRADS más frecuentes por ultrasonido.

USG DE MAMA			
		Frecuencia	Porcentaje
	No concluyentes	4	3.8
	Hallazgos normales	5	4.8
	Hallazgos benignos	32	30.5
	Hallazgos probablemente benignos	3	2.9
	Hallazgos sospechosos de malignidad	45	42.9
	Malignidad	16	15.2
	Total	105	100.0



En la siguiente tabla se observa que los hallazgos benignos son más frecuentes en pacientes hipotiroideas, mientras que en las pacientes eutiroideas se encuentran más frecuentes los hallazgos con sospecha de malignidad:

Cuadro 12. Hallazgos en pacientes Hipotiroideas por mastografía

HIPOTIROIDISMO*MASTOGRAFIA tabulación cruzada								
Recuento		MASTOGRAFIA						Total
		No concluyente	Hallazgos normales	Hallazgos Benignos	Hallazgos probablemente benignos	Hallazgos sospechosos de malignidad	Malignidad	
HIPOTIROIDISMO	HIPOTIROIDISMO	0	4	30	3	8	1	46
	EUTIROIDEAS	5	0	3	0	37	14	59
Total		5	4	33	3	45	15	105

En cuanto a los hallazgos ultrasonográficos en pacientes con Hipotiroidismo encontramos en un 90.6% (29) hallazgos benignos.

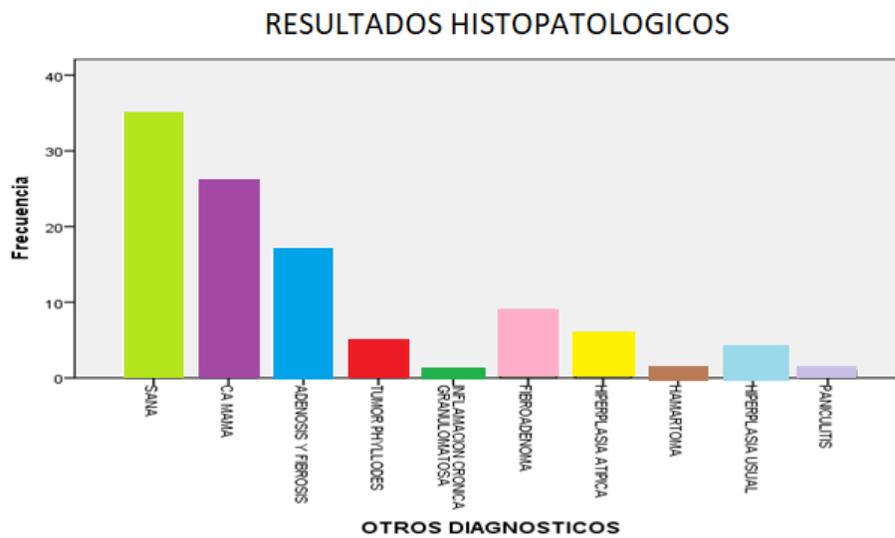
Cuadro 13. Hallazgos en pacientes Hipotiroideas por ultrasonido

HIPOTIROIDISMO*USG MAMA tabulación cruzada									
			USG MAMA						Total
			No concluyentes	Hallazgos normales	Hallazgos benignos	Hallazgos probablemente benignos	Hallazgos sospechosos de malignidad	Malignidad	
HIPOTIROIDISMO	HIPOTIROIDISMO	Recuento	1	5	29	2	8	1	46
		% dentro de USG MAMA	25.0%	100.0%	90.6%	66.7%	17.8%	6.3%	43.8%
	EUTIROIDEAS	Recuento	3	0	3	1	37	15	59
		% dentro de USG MAMA	75.0%	0.0%	9.4%	33.3%	82.2%	93.8%	56.2%
Total		Recuento	4	5	32	3	45	16	105
		% dentro de USG MAMA	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

De las 70 biopsias tomadas, se encuentran otros diagnósticos diferentes al cáncer de mama como los siguientes que se muestran en la tabla, (las pacientes sanas representan una población a las cuales no se les realizó biopsia de mama por la categoría BIRADS obtenida):

Cuadro 14. Diagnósticos de patología obtenidos en las Biopsias de mama

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SANA	35	33.3
	CA MAMA	26	24.8
	ADENOSIS Y FIBROSIS	17	16.2
	TUMOR PHYLLODES	5	4.8
	INFLAMACION CRONICA GRANULOMATOSA	1	1.0
	FIBROADENOMA	9	8.6
	HIPERPLASIA ATIPICA	6	5.7
	HAMARTOMA	1	1.0
	HIPERPLASIA USUAL	4	3.8
	PANICULITIS	1	1.0
	Total	105	100.0



Los hallazgos más frecuentes encontrados en pacientes hipotiroideas fueron fibroadenomas, adenosis y fibrosis, aunque no muestran una frecuencia significativa en relación con las pacientes eutiroides.

Cuadro 15. Hipotiroidismo y otros diagnósticos histopatológicos

HIPOTIROIDISMO*OTROS DIAGNOSTICOS tabulación cruzada													
			OTROS DIAGNOSTICOS									Total	
			SANA	CA MAMA	ADENOSIS Y FIBROSIS	TUMOR PHYLLODES	INFLAMACION CRONICA GRANULOMATOSA	FIBROADENOMA	HIPERPLASIA ATIPICA	HAMARTOMA	HIPERPLASIA USUAL		PANICULITIS
HIPOTIROIDISMO	HIPOTIROIDISMO	Recuento	33	2	5	0	0	4	1	1	0	0	46
		% dentro de OTROS DIAGNOSTICOS	94.3%	7.7%	29.4%	0.0%	0.0%	44.4%	16.7%	100.0%	0.0%	0.0%	43.8%
	EUTIROIDEAS	Recuento	2	24	12	5	1	5	5	0	4	1	59
		% dentro de OTROS DIAGNOSTICOS	5.7%	92.3%	70.6%	100.0%	100.0%	55.6%	83.3%	0.0%	100.0%	100.0%	56.2%
Total		Recuento	35	26	17	5	1	9	6	1	4	1	105
		% dentro de OTROS DIAGNOSTICOS	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Otra de las características de la población analizadas es la frecuencia de obesidad observando que el 43.8 % presentan sobrepeso y el 34.3% algún grado de obesidad.

Cuadro 16. Prevalencia de obesidad

OBESIDAD			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SANO	23	21.9
	SOBREPESO	46	43.8
	OBESIDAD	36	34.3
	Total	105	100.0

DISCUSION

En la literatura, hay muchos experimentos, estudios clínicos y epidemiológicos que sugieren una asociación entre Hipotiroidismo y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, a pesar de la gran población estudiada, la relación entre estas dos enfermedades sigue siendo controvertido, y se informan resultados contradictorios. El propósito de éste el trabajo fue investigar si existe una relación entre estas enfermedades.

En nuestro estudio no encontramos una relación significativa entre hipotiroidismo con cáncer de mama, siendo que de un total de 105 pacientes, 46 que presentaron Hipotiroidismo, sólo 2 de ellas presentaron con cáncer de mama, mientras que esta entidad se presentó con mayor frecuencia en las pacientes eutiroideas. En el estudio realizado en el Hospital General de México por Gerson R et al. Se detectó frecuencia de relación entre el cáncer mamario y las alteraciones tiroideas en 6.4% de las pacientes; el hipo e hipertiroidismo y los nódulos benignos fueron las entidades asociadas a la neoplasia. (2)

C. Chiappa et al, encontraron que el diagnóstico de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con una enfermedad tiroidea es significativamente mayor que en el grupo de pacientes con cáncer de mama antes de la menopausia. Este resultado también puede explicarse por una mayor incidencia de enfermedades de la tiroides con el aumento de la edad.

(6) En nuestra población estudiada el promedio de edad fue de 50.3 años, de la población con cáncer de mama 4 pacientes se encontraban en menopausia tardía, mientras de 12 en menopausia temprana y 10 aun en edad reproductiva, por lo que conforme a lo encontrado en a bibliografía a mayor estado postmenopáusico aumenta la incidencia de Hipotiroidismo y en tanto el riesgo de cáncer de mama pueda observarse mejor en ese grupo de edad.

De acuerdo con los resultados de este estudio, existe una asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune, en particular tiroiditis autoinmune crónica, y la aparición de cáncer de mama en la juventud. (6) En nuestro grupo de estudio de las 2 pacientes que se encontraron con cáncer de mama una con Hipotiroidismo primario y la segunda paciente con Hipotiroidismo subclínico, ambas en estado postmenopáusico, en contraste con 4 casos de pacientes con Hipotiroidismo autoinmune dos de ellas presentaron en biopsia de mama fibroadenoma e hiperplasia usual, ambos hallazgos benignos y las 2 restantes presentaron hallazgos benignos en los estudios de tamizaje, ninguna asociada a cáncer de mama, por lo que el mecanismo fisiopatológico que vincula las dos enfermedades todavía necesita ser investigado.

Ditsch et al, realizó un estudio prospectivo confirmó las diferencias en las hormonas y los anticuerpos tiroideos en sangre sérica de pacientes con cáncer de mama, pacientes con tumor in situ (*Tis*) y mujeres con tumores benignos en comparación con mujeres control. Niveles significativamente más altos de fT4 y fT3 (dentro del rango normal) estaban presentes en pacientes con cáncer de mama en comparación con mujeres con tumores de mama benignos y controles sanos; la TSH es la hormona tiroidea más importante para el diagnóstico de hipo / hipertiroidismo, por lo tanto, la mayoría de los estudios se centran en niveles dentro del rango normal, en este estudio no se observó una asociación significativa con hipotiroidismo y cáncer de mama, por lo que respecta a nuestro estudio los niveles de TSH se encontraron dentro de los parámetros normales. (15)

Los pacientes con cáncer de mama mostraron la media más alta en concentraciones de anticuerpos TRAK, que difieren significativamente de mujeres con tumores benignos, aunque solo 2 pacientes mostraron niveles patológicos. Además, pacientes con cáncer de mama que

tenía las mayores concentraciones de TPO y los niveles más bajos de anticuerpos TG. Muchos autores describen una alta prevalencia de anticuerpos TPO en pacientes con cáncer de mama, los recientes hallazgos de una mayor incidencia de trastornos tiroideos como hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis autoinmune (enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto) en pacientes con cáncer de mama. (15,16)

Las incidencias de autoinmunidad y enfermedades tiroideas no autoinmunes fueron investigadas en pacientes con cáncer de mama y personas control de edad sin enfermedad de mama o tiroides mediante evaluación clínica, ultrasonográfica de Tiroides y niveles de hormona estimulante de tiroides en donde se observó que las incidencias de las enfermedades tiroideas autoinmunes y no autoinmunes fueron más altas en pacientes con cáncer de mama que en individuos control (38% frente al 17%, $P = 0,001$; 26% versus 9%, $P = 0.001$, respectivamente). (3)

Por otro lado, surgen nuevas líneas de investigación dado que los cánceres de mama relacionados con BRCA1 se clasifican con frecuencia como receptores de hormonas negativos o incluso triples negativos, la aplicación de terapias endocrinas es bastante limitada en estos pacientes. Al igual que los receptores de hormonas que se unen a los estrógenos o la progesterona, los receptores de hormonas tiroideas (TR) son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares. Sabine Heublein et al, reveló al menos que los receptores tiroideos están activos en el cáncer de mama asociado a BRCA1, que la expresión de TR β en muestras tumorales mutantes de BRCA1 está asociada con un aumento general prolongado

supervivencia, y que ambos TR pueden surgir como objetivos alternativos interesantes para el tratamiento endocrino del cáncer de mama triple negativo asociado a BRCA1. (14)

Por lo que respecta a este estudio, consideramos que se necesitan más estudios multicéntricos para confirmar la correlación entre estas enfermedades, para identificar una subpoblación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, para aumentar la vigilancia clínica y radiológica y obtener un diagnóstico de cáncer de mama en etapa temprana.

Las posibles interacciones entre la glándula tiroidea y el tejido mamario se basan en la propiedad común del epitelio mamario y célula tiroidea para concentrar el yodo mediante un mecanismo de transporte activo de membrana, así como sobre la presencia de receptores de TSH en el tejido graso, que es abundante en la glándula mamaria. Además, algunos estímulos endocrinos identificados en productos tiroideos que ejercen una acción simultánea en la mama y los diversos anticuerpos tiroideos, que podrían también interactúan con los receptores en los tumores de mama, han sido postulado para ser responsable de la coincidencia de trastornos mamarios y de la glándula tiroidea, a pesar de esta información no se ha logrado establecer Hipotiroidismo como factor de riesgo para cáncer de mama.

CONCLUSION

En nuestro estudio no se encontró asociación significativa entre Hipotiroidismo y desarrollo de cáncer de mama, a pesar de que existe antecedentes de éste estudio, no se ha logrado establecer el mecanismo fisiopatológico y los grupos específicos con mayor riesgo, por ende, se necesitan más estudios multicéntricos para confirmar la correlación entre estas enfermedades, para identificar una subpoblación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, para aumentar la vigilancia clínica y radiológica obtener un diagnóstico de cáncer de mama en etapa temprana.

De acuerdo con los resultados en este estudio y lo referente a la bibliografía se recomienda el estudio se realice el estudio principalmente en pacientes con Hipotiroidismo autoinmune y pacientes en estadio postmenopáusico tardío.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.inegi.org.mx>
2. Raquel Gerson. Frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes con cáncer de mama. Rev Med Hosp Gen Mex 2002; 65 (2): 63-67
3. Turken *et al.*) Breast cancer in association with thyroid disorders Breast Cancer Research Vol 5 No 5 Research article, 2003
4. Venturi S. Is there a role for iodine in breast diseases? Breast - October 1, 2001; 10 (5); 379-82
5. Paweł Szycha. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer – retrospective analysis. Thyroid Research 2013, 6:8 <http://www.thyroidresearchjournal.com/content/6/1/8>
6. C. Chiappa1. Breast cancer and thyroid diseases: analysis of 867 consecutive cases. J Endocrinol Invest (2017) 40:179–184
7. Panchagan R. K. Prevalence of Hypothyroidism in Benign Breast Disorders and Effect of Thyroxine. Replacement on the Clinical Outcome World J Surg (2009) 33:2087–2093
8. Tosovic *et al.* T3 levels in relation to prognostic factors in breast cancer: a population-based prospective cohort study. BMC Cancer 2014, 14:536 <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/536>
9. Angelousi. Is there an association between thyroid function abnormalities and breast cancer? Arch Endocrinol Metab. 2017;61/1
10. Gómez Meléndez GA y col. Hipotiroidismo. Med Int Mex 2010;26(5):462-471
11. A. Vega Bolívar. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. Radiología. 2011;53(6):531---543
12. Navari González F y col. Técnicas de marcaje con guía ultrasonográfica y mastográfica previas a la obtención de biopsia de mama por escisión. Ginecol Obstet Mex 2009;77(6):261-9
13. Secretaría de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios, Diario Oficial de la Federación, 18 de enero de 1988
14. Ditsch N, Liebhardt S, Von Koch F, Lenhard M, Vogeser M, Spitzweg C, Gallwas J, Toth B. Thyroid function in breast cancer patients. Anticancer Res. 2010 May;30(5):1713-7.
15. Heublein S, Mayr D, Meindl A, Angele M, Gallwas J, Jeschke U, Ditsch N. Thyroid Hormone Receptors Predict Prognosis in BRCA1 Associated Breast Cancer in Opposing Ways. PLoS One. 2015 Jun 1;10(6):e0127072.
16. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C and Giani C: Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. Eur J Endocrinol 154(5): 645-649, 2006

ANEXOS

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

RELACION DE HIPOTIROIDISMO CON CANCER DE MAMA

**Investigador principal: Dr. Antonio Gutiérrez Ramírez

**Teléfono: 55 13 86 15 94 **Dirección: Av Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, 07760 Ciudad de México, CDMX

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Ginecología y Obstetricia/Hospital Juárez de México

**Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

(Enunciar brevemente cada uno de los apartados en un lenguaje no médico, accesible a todas las personas).

****1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.** *(Dar razones de carácter médico y social).*

El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad de causa oncológica en la mujer mexicana, por lo que se hace necesaria la búsqueda de marcadores que puedan significar riesgo a desarrollar la enfermedad y con ello seguir más estrechamente a pacientes con riesgo y detectar de manera más oportuna éste padecimiento y con ello disminuir la tasa de mortalidad debida a éste padecimiento

.....

****2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

Establecer la asociación de hipotiroidismo y cáncer de mama

Determinar el riesgo relativo para desarrollar cáncer de mama en pacientes con hipotiroidismo

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la patología de la tiroides está relacionada con el desarrollo de Cáncer de Mama

Con este estudio se comprobará de manera clara esta relación en nuestro país.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido al llevar un seguimiento más estrecho en búsqueda de Cáncer de Mama si se encuentra con patología tiroidea.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se le realizará un perfil tiroideo y toma de Biopsia de mama

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

La paciente mediante la toma de biopsia de mama puede experimentar dolor, sangrado, hematomas, riesgo de infección y formación de absceso mamario.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo:

RELACION DE HIPOTIROIDISMO Y CANCER DE MAMA

Investigador principal: Dr. Antonio Gutiérrez Ramírez

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

_____.

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)