



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“CORRELACION DE LA MAMA DENSA IDENTIFICADA POR
MASTOGRAFIA DIGITAL, CON NIVELES SERICOS DE ADIPONECTINA
COMO FACTOR RIESGO DE CANCER MAMARIO, EN PACIENTES DE LA
UMAE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPULVEDA
GUTIERREZ, DEL CMN SIGLO XXI, DURANTE EL PERIODO DE AGOSTO
2006 A FEBRERO 2007”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. CLAUDIA MARCELA DELSOL PEREZ

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
RADIOLOGIA E IMAGEN**

ASESOR DE TESIS



**DR. FRANCISO JOSE AVELAR GARNICA JSRX
DRA. COLUMBA VARGAS GUTIERREZ MARX
DRA. LOURDES BASURTO MIAUIEE**

MÉXICO DF

FEBRERO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

DRA. DIANA MENES DIAZ

Jefa de la División de Educación en Salud.
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. FRANCISCO JOSE AVELAR GARNICA

Jefe del Servicio de Radiología e Imagen
Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización de Radiología e Imagen.
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. COLUMBA VARGAS GUTIERREZ

Médico Adscrito al servicio de Radiología e Imagen
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. LOURDES BASURTO ACEVEDO

Médico Investigador Asociado a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas.
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Por haberme dado la oportunidad de vivir.

A MIS PADRES: Gracias por sus enseñanzas y apoyo incondicional.

PATRICIO: Gracias por inspirarme siempre a dar lo mejor de mí. *(L.T.O.)*

A TODAS LAS PERSONAS QUE CON SU APOYO Y ESFUERZO HICIERON
POSIBLE LA REALIZACION DE ESTUDIO.

INDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| RESUMEN | 5 |
| INTRODUCCION | |
| -ANTECEDENTES | 7 |
| -JUSTIFICACION | 18 |
| -PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 19 |
| -HIPOTESIS..... | 19 |
| -OBJETIVO | 19 |
| MATERIAL Y METODOS | 20 |
| RESULTADOS | 26 |
| CONCLUSIONES | 37 |
| DISCUSION | 38 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 39 |
| BILBIOGRAFIA | 40 |

RESUMEN

“CORRELACION DE LA MAMA DENSA IDENTIFICADA POR MASTOGRAFIA DIGITAL, CON NIVELES SERICOS DE ADIPONECTINA COMO FACTOR RIESGO DE CANCER MAMARIO, EN PACIENTES DE LA UMAE DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, DEL CMN SIGLO XXI, DURANTE EL PERIODO DE AGOSTO 2006 A FEBRERO 2007”

Delsol Pérez C. M., Avelar Garnica J.F., Vargas Gutiérrez C.T., Basurto Acevedo L. Servicio de Radiología e Imagen y colaboración de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, del CMN Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

OBJETIVO: Identificar por medio de mastografía digital mama densa en las pacientes de la UMAE “Hospital de especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, CMN Siglo XXI. Medir los niveles séricos de adiponectina en pacientes sometidas a mastografía digital. Comparar los niveles de adiponectina sérica en mujeres con diagnóstico de mama densa establecido por mastografía digital con mujeres con mama no densa.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Comparativo, transversal y prospectivo.

MATERIAL Y METODOS: Se realizaron 954 mastografías en el período de tiempo establecido con un mastografo digital Senographe 2000 D de la cuales 277 pacientes otorgaron su consentimiento informado y acudieron a la Unidad de Investigación de Enfermedades endocrinas para la toma de muestra sanguínea para la determinación de niveles séricos de adiponectina. Se incluyeron en el estudio 98 pacientes todas del sexo femenino y mayores de 40 años con un índice de masa corporal (IMC) < 30.9 a quienes se pidió que permanecieran en ayunas durante 12 horas antes de la punción venosa. Se tomaron 10 ml de sangre periférica: 5 ml de sangre total (con EDTA como anticoagulante) para la determinación de adiponectina la cual se realizó por radioinmunoanálisis utilizando estuches comerciales de LINCO Research, St. Charles, Missouri 63304 USA.

RESULTADOS: Los valores de adiponectina fueron para las pacientes con mama densa de 2.40 a 33.70 µg/ml teniendo como media 16.7 µg/ml y una desviación estándar de ± 5.77 µg/ml y para las pacientes con mama no densa 7.05 a 35.80 µg/ml, con una media de 17.13 µg/ml y una desviación estándar de ± 7.15 µg/ml

CONCLUSIONES: A pesar de que se mantuvieron resultados marginales entre las concentraciones de adiponectina en las mujeres con mama densa en comparación con las mujeres con mama no densa y de que no se alcanzó un nivel con significado estadístico, en este estudio, los resultados apoyan los datos de otras investigaciones que sugieren la asociación entre los niveles séricos disminuidos de adiponectina con el riesgo de presentar cáncer de mama.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

El cáncer mamario representa un desafío en materia de salud pública en nuestro país, ya que constituye la segunda causa de defunción por enfermedad neoplásica en la población femenina mayor de 25 años, después del cáncer cervico-uterino.

Según datos proporcionados por el INEGI, la mortalidad por cáncer mamario en México, mantiene una tendencia ascendente con algunas variaciones en los últimos registros. En el año 2002 se notificaron 3,822 muertes por esta causa, lo que corresponde a una tasa de mortalidad de 15.18 defunciones por 100 mil mujeres de 25 años y más. Esta tasa representa la cifra más alta jamás alcanzada por el país y significa que diariamente mueren un poco más de 10 mexicanas por cáncer mamario.

La tasa de mortalidad apenas se elevó en estos últimos 10 años, de 14.35 en 1993 a 15.18 en 2002. Esta pequeña variación sin embargo representa 1,139 muertes más en el año 2002, comparado con el número de fallecimientos que se registraron en 1993.

Según datos preliminares del registro histopatológico, el número de nuevos casos de cáncer de mama que se presentaron en el año 2002 fue de 11,242, una cantidad excepcional si se compara con años anteriores en los que la cifra de 10 mil nuevos casos anuales, no se sobrepasaba; ello significó que en las instituciones del Sistema Nacional de Salud del país, en ese año, se hayan diagnosticado más de 50 casos de cáncer mamario, en cada día laborable y lo más dramático fue el que la gran mayoría de estos casos se diagnosticaron en etapas avanzadas de la enfermedad. (1)

En países desarrollados como Estados Unidos cada año más de 180,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama de tipo invasivo y más de 40,000 mujeres mueren cada año a consecuencia de este.

El registro más antiguo de este cáncer es del año 1940 y desde entonces la incidencia ha aumentado sostenidamente en mujeres de todas las edades, en parte debido a su detección cada vez más precoz y debido también a la identificación de los factores de riesgo para cáncer de mama como son: sexo femenino, edad mayor de 35 años, menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, primera gestación a término después de los 30 años, familiar afectado con cáncer de mama en primer grado e historia previa de cáncer de mama. (2)

El cáncer de mama es el crecimiento anormal de las células de los ductos y lobulillos de la mama, su clasificación se basa en el análisis de su origen que puede ser en los ductos o lobulillos de la mama, o en si las células cancerígenas han invadido otro tejido en la mama.

La clasificación también toma en cuenta la rapidez del crecimiento de las células cancerígenas (grado del tumor) y si estas células están presentes en los ganglios linfáticos cercanos.

La siguiente clasificación describe los tipos más comunes de cáncer mamario:

In situ: Tumor que no se ha expandido más allá el área de su origen.

Carcinoma In situ lobulillar: Aunque no es un cáncer real, este incrementa el riesgo de cáncer, por esta razón es importante para la mujer con esta entidad realizarse revisiones 2 ó 3 veces por año, así como realizarse una mastografía anual.

Carcinoma Ductal Insitu: Es una condición precancerosa también llamada Etapa 0. No es invasivo y esta confinado a los ductos. Cerca del 100% de las pacientes con este tipo de cáncer pueden ser curados. El mejor método para su detección es la mastografía.

Carcinoma ductal infiltrante (invasivo): Este cáncer comienza en los conductos

galactóforos, irrumpe en la pared del ducto e invade el tejido graso de la mama. Desde allí puede extenderse a otras partes del cuerpo. Este es el tipo más común de cáncer y representa más de un 80%.

Cáncer lobulillar infiltrante (invasivo): Este cáncer comienza en los lobulillos de la glándula mamaria y se disemina igualmente a todo el cuerpo, cerca de un 10% son de este tipo. (3)

El cáncer de mama es estadificado para determinar el tamaño y la localización del cáncer del paciente. La identificación de estadio es uno de los factores más importantes para seleccionar un tratamiento.

Para estadificar el cáncer de mama la American Joint Committee on Cancer, usa el sistema de clasificación TNM. El cáncer es designado por la letra T (tamaño del tumor), N (nódulos palpables), y/o M (metástasis)

T: Tamaño del tumor:

La letra T seguida de un número del 1 al 4 describe el tamaño del tumor y si este se ha extendido a la piel o la pared torácica debajo de la mama. Números más altos de T indican la presencia de un tumor más grande y /o un área mayor de extensión a los tejidos alrededor de la mama.

TX: El tumor no puede identificarse.

T0: Sin evidencia de tumor.

Tis: Carcinoma lobulillar en situ, carcinoma ductal insitu o enfermedad de Paget.

T1: Tumor menor de 2 centímetros.

T2: Tumor entre 2 y 5 centímetros de diámetro.

T3: El tumor mayor de 5 centímetros de diámetro.

T4: Tumor de cualquier tamaño, que se ha adherido a la pared torácica y se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales.

N: Nódulos palpables:

La letra N seguido por un número del 0 al 3 indica si el cáncer se ha extendido

a los ganglios linfáticos cercanos a la mama, y si es así, si estos están contiguos a otras estructuras del brazo.

NX: Los ganglios linfáticos no pueden ser identificados.

N0: El cáncer no se ha expandido a los ganglios.

N1: El cáncer se ha extendido a los ganglios axilares ipsilaterales.

N2: El cáncer se ha extendido a los ganglios linfáticos ipsilaterales contiguos o a otras estructuras del brazo.

N3: El cáncer se ha extendido a los ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales y a los ganglios supraclaviculares.

M: Metástasis:

La letra M seguida de un 0 ó un 1 indica si el cáncer se ha extendido a órganos distantes (pulmones, hueso) o a ganglios linfáticos que no están en la mama, como los del cuello.

MX: Las metástasis no pueden ser identificadas.

M0: Sin metástasis hacia otros órganos.

M1: Metástasis distantes a otros órganos.

La etapa del cáncer de mama describe el tamaño del cáncer y su extensión. El sistema de etapificación se clasifica del 0 al IV:

| Estadio | Tamaño del tumor | Nódulos Linfáticos | Metástasis |
|---------|------------------|--------------------|------------|
| I | Menor de 2 cm | No | No |
| II | De 2-5 cm | No o ipsilaterales | No |
| III | Más de 5 cm | Si, ipsilaterales | No |
| IV | No aplicable | No aplicable | Si |

(4)

El cáncer de mama esta compuesto por tejido denso, lo cual significa que en una mastografía el tumor es más fácil de identificar en el tejido graso, porque el tumor se parece al tejido que lo rodea. Una posible explicación para el diagnóstico tardío de cáncer de mama en pacientes con mamas densas es que en una mastografía es más difícil hallar el cáncer en etapas tempranas por sus mismas características. (5)

Esto ha llevado a la realización de cada vez más screenings mamográficos, entendiéndose como screening al estudio para la detección de enfermedad no sospechada, mientras que el diagnóstico es la capacidad para caracterizar la anomalía detectada como benigna o maligna. (2)

La mamografía o mastografía es el método más eficaz para la identificación y diagnóstico del cáncer de mama, la cual si se realiza con oportunidad y se interpreta adecuadamente permite la detección aproximadamente del 90% de los casos. Se realiza de manera rutinaria en mujeres a partir de los 40 años de edad y su interpretación incluye diferentes parámetros y signos que podrán interpretarse según el tipo de densidad mamaria. (6)

Al emitir un diagnóstico en la mastografía debe de tomarse en consideración que las diferencias en anatomía y composición de la mama, variaciones de su forma cónica y de su espesor el cual disminuye en forma considerable desde la pared del tórax ; así como al pezón y se compone esencialmente por tres tejidos: piel, grasa y tejido fibroglandular. Los tejidos y estructuras poseen composiciones químicas y densidades muy parecidas entre sí; por tal motivo, para poder diferenciarlos en una imagen radiológica es necesario utilizar fotones de baja energía y focos más pequeños que los de los equipos convencionales (inferiores a 0.4 mm). Esto ha obligado a utilizar equipos especiales con sistemas de compresión para uniformizar su espesor.

La fuente de rayos X consta de un tubo con una envoltura protectora o coraza. La función de la coraza es la de proteger al paciente y al operador de

descargas eléctricas y atenuar los rayos X, que emergen por zonas distintas a la ventana del tubo (radiación de fuga).

El tubo de rayos X cuenta con un emisor de electrones (cátodo), un blanco en el que inciden los electrones (ánodo) y una envoltura que puede ser metálica o de vidrio con zonas aislantes para el cátodo y/o el ánodo. En esta envoltura existe una pequeña zona, por la que emerge el haz útil de radiación, denominada ventana. En la mayoría de los tubos de mastografía la ventana es de berilio, ya que la ampolla de vidrio puede dar lugar a una excesiva filtración del haz.

Colocando el cátodo cerca de la pared del tórax, se incrementa la penetración debido al efecto anódico. Para obtener un alto contraste es necesario utilizar haces de energía baja efectiva, y por ello se recomiendan utilizar tensiones comprendidas entre 25 y 35 kVp.

En la actualidad se fabrican tubos para mastografía con ánodo de wolframio, wolframio-molibdeno o molibdeno-rodio y varios filtros (Mo, Al, Rh, etc.) con el fin de optimizar, la relación calidad de imagen/dosis en función del espesor y composición de la mama. (7)

En una mastografía la grasa es translúcida (oscura) y el tejido conectivo y epitelial es denso (claro). La proporción del tejido denso en la mama es conocido como densidad mamaria y altos niveles de densidad están asociados con el riesgo de cáncer de mama. La edad, el peso, la menopausia y la paridad son determinantes importantes de la densidad mamaria. (8)

La densidad mamaria disminuye con la edad y con la menopausia sin embargo en algunas mujeres postmenopáusicas se observa una densidad mamaria extremadamente densa. (9)

Un estimado de 40% de las mujeres que se realizan una mastografía de detección tiene mamas densas. Estas pacientes usualmente requieren imágenes adicionales además de 4 posiciones estándares, lo cual resulta en exámenes adicionales de imagen, así como en la utilización de tiempo, costos y exposición a radiación extra las cuales causan ansiedad a las pacientes y en algunas ocasiones no proporcionan mayor información radiográfica. (8)

La mastografía es actualmente el mejor método de imagen para detección temprana y el diagnóstico de cáncer de mama. Sin embargo numerosos avances en las décadas pasadas han mejorado la calidad de la imagen y la técnica con resultados que no limitan su especificidad y sensibilidad. Múltiples áreas de investigación han estado buscando no sólo mejorar la mastografía análoga, sino concentrarse en nuevas técnicas en el estudio de cáncer de mama. Es por eso que se han hecho esfuerzos que proveen aún de más datos para el éxito de futuras aplicaciones. Estos incluyen la resonancia magnética, la mastografía digital en la cual se incluye el diagnóstico asistido por computadora (CAD), la tomografía por emisión de positrones, (PET), la tomografía computada por una sola emisión de fotones planos (SPECT) .

Aunque se han desarrollado avances sobre todo en el diseño de unidades de mastografía, combinaciones de películas, posicionamiento de la mama y procesamiento de la película/pantalla, ciertas características dependientes de esta última limitan la tecnología de la mamografía análoga. En el sistema análogo la película sirve como un detector en la adquisición de la imagen, así como también para proyectar y guardar información. Sin embargo las características de la película determinan la exposición del rango de rayos X, las que pueden ser apropiadamente grabadas, el contraste que puede ser proyectado y el ruido (escala de grises) del sistema en altas frecuencias.

La tecnología digital provee algunas ventajas sobre la mastografía análoga las cuales incluyen las siguientes: un rango dinámico más amplio que permite

mayor variación en las exposiciones, el contraste del tejido puede ser visto más fácilmente y estas diferencias en el contraste puede ser amplificadas, los errores de exposición minimizados y las imágenes digitales pueden ser transmitidas para su interpretación en sitios distantes (teleradiología), son más fácilmente y eficientemente almacenadas (discos ópticos) y pueden ser manipuladas con el uso de técnicas procesadoras.

La imagen digital es hecha de una matriz bidimensional con valores numéricos correspondientes a un elemento fotografiado (pixel) El valor de cada pixel para un área correspondiente en la mama es proporcional a la cantidad de radiación que pasa a través del área de tejido. La resolución espacial es parcialmente dependiente del tamaño del pixel, con resolución mejorada inversamente proporcional al tamaño. Hay sin embargo limitaciones prácticas al desarrollo de más pequeños pixeles, incluyendo costo y diseños de detectores.

No todos los cánceres son vistos por mastografía. En algunos casos la falta de detección puede deberse a la sutileza de la lesión. Factores del observador como distracción, fatiga o sobreexposición son conocidos por jugar un papel importante . El área de diagnóstico ayudado por computador (CAD) es una interesante aplicación y extensión de la tecnología digital. (9)

CAD es un análisis computarizado de la información radiográfica convencional que es usado por el radiólogo como una segunda lectura. El radiólogo aún decide la importancia de los hallazgos y hace las recomendaciones apropiadas. Los objetivos de CAD son mejorar la sensibilidad incrementado la detección de las lesiones potencialmente significativas y mejorar la especificidad reduciendo las interpretaciones falsas-positivas, reduciendo así el número de biopsias de lesiones benignas. (10)

Para establecer un diagnóstico cáncer de mama mediante la interpretación radiológica el American College of Radiology creo la categoría BI-RADS, para la estandarización de la terminología utilizada en los reportes de la mastografía; el significando esta por sus siglas en inglés Breast Imaging Reporting and Data

System (BI-RADS). Esta definición se basa en la descripción de las características de masas (forma y márgenes), y calcificaciones (morfología y distribución), y finalmente apoya el diagnóstico radiológico.

La categoría BI-RADS es clasificada de la siguiente manera:

- 0 Estudio no concluyente. Se sugiere otro método de imagen complementario para emitir diagnóstico definitivo.
- 1 Normal.
- 2 Hallazgos benignos.
- 3 Hallazgos probablemente benignos.
- 4 Sospechoso de anormalidad, consideración de biopsia.
- 5 Altamente sugestivo de malignidad, se considera tomar acciones.
- 6 Cáncer de mama, ya diagnosticado por medio de biopsia. (11)

Otras características que deben ser observadas además de la morfología de las masas, son su tamaño, su estadio, grado, y nivel del receptor de estrógenos, considerados como factores de riesgo para cáncer de mama. La densidad mamaria ha sido previamente estudiada a su vez como factor, así como los determinantes que alteran su densidad. Los radiólogos están concientes de que la densidad mamaria puede hacer difícil el diagnóstico, y que reportes previos mastográficos de benignidad en una mama densa puede contribuir falsos positivos. (12)

Es por ello que a pesar de las recientes mejoras a los equipos de mastografía la mama densa permanece siendo una imagen difícil y este problema puede transformarse en un porcentaje alto de carcinomas no diagnosticados, por lo cual deben sugerirse la utilización de otros métodos como apoyo diagnóstico tomando en cuenta otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de cáncer de mama como la edad, el peso, la menopausia y paridad. (8)

En relación al peso, la obesidad ha sido asociada con el desarrollo de ciertos procesos malignos en particular con cánceres ginecológicos hormonodependientes como el cáncer endometrial, el cáncer ovárico y el cáncer de mama. (13,14)

Se ha propuesto que los cambios hormonales debido a la obesidad asociada a la hiperinsulinemia y/o a la elevada producción de estrógenos en el tejido adiposo puede contribuir a establecer la relación entre la obesidad y el cáncer. (14)

El tejido adiposo es ahora considerado como un órgano endócrino activo. El adipocito es responsable de señales metabólicas centrales y periféricas y es capaz de sintetizar y liberar diversas proteínas denominadas adipocitocinas que tienen funciones locales, periféricas y centrales. Estas proteínas incluyen la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el inhibidor tipo 1 del activador de plasminógeno (PAI-1), la adiposina, la resistina y la adiponectina. (14,15)

La adiponectina, también denominada Acrp-30 o adipoQ en ratones, es producida en el tejido adiposo blanco. El gen de la adiponectina fue caracterizado en 1995. Es una hormona con un peso molecular de 30 kDa, constituida de 247 aminoácidos formando tres grupos: un grupo amino-terminal, una región variable, un grupo colágeno (cAd) y un grupo carboxi-terminal globular (gAad). Se han logrado obtener ocho isoformas de adiponectina. Se tienen identificados dos receptores diferentes de adiponectina: el receptor AdipoR1, que se expresa especialmente en el músculo y el AdipoR2, que se expresa primordialmente en hígado.

Los métodos disponibles más recientes para la medición de la adiponectina en plasma incluyen el radio-inmunoensayo y el ensayo-inmunoabsorbente. Los niveles plasmáticos en humano son de 5-30 $\mu\text{g/ml}$. El nivel de adiponectina en plasma es menor en hombres que en las mujeres, y está disminuido en

individuos obesos, con síndrome metabólico o con DM2, en mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico y en pacientes con coronariopatías. (16)

La adiponectina tiene funciones antiaterogénicas, antidiabéticas y antiinflamatorias, motivo por el cual protege contra el desarrollo de desórdenes relacionados con la obesidad como enfermedades cardiovasculares y diabetes.(17)

Más allá de sus efectos metabólicos la adiponectina también tiene efectos supresivos en la proliferación de macrófagos y células endoteliales y recientemente ha demostrado estar asociada al lento crecimiento de osteosarcomas debido al decremento de la neovascularización. (18)

En estudios recientes se ha propuesto que los niveles bajos de adiponectina pueden explicar el aumento en el riesgo de cáncer de mama sobre todo en pacientes obesas y otros estudios apoyan esta teoría reportando disminución en los niveles de adiponectina en pacientes con cáncer de mama . (18, 19).

Aunque existe una relación entre obesidad y la insulinoresistencia con el cáncer de mama, se ha encontrado que la asociación entre adiponectina y riesgo de cáncer de mama es independiente del peso corporal (18)

Ya que las células epiteliales mamarias se encuentran embebidas dentro del tejido adiposo, el contacto inmediato entre las células epiteliales y los adipositos adyacentes permite la interacción directa funcional entre el tejido adiposo y las células mamarias de una manera paracrina, además de su exposición a la circulación hormonal.

Se ha hipotetizado también que la obesidad central determina una disminución de la expresión de adiponectina que a su vez incrementa el riesgo de cáncer a través del efecto mitogénico de la hiperinsulinemia y probablemente otras hormonas implicadas como los factores de crecimiento insulinoide (IGFs) y los estrógenos. (17)

JUSTIFICACION

Debido a que el cáncer mamario es una causa importante de morbimortalidad en las mujeres de nuestro país, es necesario su diagnóstico y detección precoz.

La variante anatómica de mama densa identificada mediante la mastografía digital ha sido asociada a los factores de riesgo para la presentación del cáncer de mama debido a la limitación que esta ofrece para establecer un diagnóstico de certeza; por lo que sería de gran utilidad relacionar el estudio de imagen con la determinación de niveles séricos de adiponectina la cual en estudios recientes se ha asociado a cáncer de mama.

Aunque poco se conoce sobre el sitio de acción de la adiponectina o su receptor, estudios previos permiten sugerir que los niveles bajos de adiponectina podrían tener un papel permisivo en la estimulación del crecimiento neoplásico de células mamarias, por lo su determinación temprana en suero en pacientes con el diagnóstico de mama densa identificada mastografía digital sería de gran ayuda para establecer si estas pacientes tienen riesgo de presentar cáncer mamario.

A partir de los resultados de este estudio transversal podrían plantearse investigaciones futuras, en las que el seguimiento de las pacientes permitiría confirmar si las mujeres que presentan mama densa y concentraciones reducidas de adiponectina tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existe correlación de la mama densa en pacientes sometidas a mastografía digital con niveles séricos bajos de adiponectina?

HIPOTESIS

La mama densa detectada mediante la mastografía digital se encuentra asociada a niveles séricos bajos de adiponectina.

OBJETIVO

Identificar por medio de mastografía digital mama densa en las pacientes de la UMAE "Hospital de especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", CMN Siglo XXI.

Medir los niveles séricos de adiponectina en pacientes sometidas a mastografía digital.

Comparar los niveles de adiponectina sérica en mujeres con diagnóstico de mama densa establecido por mastografía digital con mujeres con mama no densa.

MATERIAL METODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio comparativo, transversal y prospectivo.

2. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes del sexo femenino de 40 años y mayores en quienes se realizó la mastografía digital de la UMAE “Hospital Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN Siglo XXI

En un período de tiempo de Agosto del 2006 a Febrero del 2007.

En el departamento de Radiología e Imagen para la realización de la mastografía digital y en la unidad de Investigación de endocrinología para la toma de muestra sanguínea y proceso de la misma para la determinación de niveles séricos de adiponectina.

VARIABLES

Variable Dependiente: Niveles séricos de adiponectina

Variable Independiente: Mama densa diagnosticada por mastografía digital.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

a) UNIVERSO DE ESTUDIOS: Pacientes en quienes se realizó mastografía digital de detección y que accedieron a toma de muestra sanguínea para la determinación de niveles séricos de adiponectina.

b) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1 Pacientes del sexo femenino 40 años y más.
- 2 Pacientes con diagnóstico por mamografía digital de mama densa, así como BIRADS 0, 1,2, 3 y 4.
- 3 Pacientes que otorgaron su consentimiento informado para la realización de la prueba sanguínea de determinación de niveles séricos de adiponectina.
- 4 Pacientes con IMC menor de 30.9

c) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1 Pacientes del sexo femenino menores de 40 años.
- 2 Pacientes diagnosticadas con BIRADS 5 y 6.
- 3 Pacientes con enfermedades relacionadas a alteración de adiponectina (Prediabetes, diabetes, hipertensión descontrolada, ovarios poliquísticos)
- 4 Pacientes con IMC mayor de 30.9
- 5 Pacientes que no otorgaron su consentimiento informado para realizarse la prueba sanguínea de determinación de adiponectina.

PROCEDIMIENTO

En el departamento de Radiología e Imagen:

El médico adscrito y residentes del área de mastografía realizaron la mastografía digital de detección en pacientes del sexo femenino de 40 años y más.

Se utilizó un equipo de mastografía digital General Electric Senographe 2000 D.

Se tomaron proyecciones craneocaudales (CC) y oblicuas mediolaterales (OML) de cada mama.

La dosis de radiación aplicada fue la determinada por el equipo de mastografía de forma automática.

Se tomaron proyecciones adicionales en caso de ser necesario. (Cono de compresión, craneocaudal exagerada.)

El médico adscrito evaluó las imágenes y junto con el residente aplicaron el sistema CAD para el diagnóstico de mama densa.

Se recreó la imagen mediante su impresión en un equipo Drystar 4500 M, en película Dry Medial film de 8 x 10 inches, obteniendo 4 filmes (mínimo) por paciente y se revisaron nuevamente las imágenes obtenidas.

Se informó al paciente de manera verbal de su diagnóstico y se le invitó a participar en la toma de muestra sanguínea para la determinación de niveles séricos de adiponectina .

En caso de aceptar firmó el correspondiente consentimiento informado.

Se enviaron a las pacientes a la unidad de investigación de endocrinología para determinar el nivel de adiponectina en sangre.

En la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endócrinas:

A los participantes del estudio se les pidió que permanezcan en ayunas durante 12 horas antes de la punción venosa.

Se tomaron 10 ml de sangre periférica: 5 ml de sangre total (con EDTA como anticoagulante) para la determinación de adiponectina.

La determinación de adiponectina se realizó por radioinmunoanálisis utilizando estuches comerciales de LINCO Research, St. Charles, Missouri 63304 USA.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se utilizó la fórmula para cálculo del tamaño de muestra para comparación de medias :

$$n = \frac{2 [(Z\alpha + Z\beta)\sigma]^2}{\mu_1 - \mu_2}$$

Con valor de $Z = \pm 1.96$ para α de 005 en dos colas, y valor de $Z = -1.645$ para obtener una potencia de 90% y detectar una diferencia media de 1.3 $\mu\text{g/ml}$ de adiponectina, por lo que se requirieron 49 participantes por grupo; teniendo dos grupos divididos entre pacientes con mama densa y mama no densa.

ANALISIS ESTADISTICO

RECOLECCION DE DATOS:

Hoja de recolección de datos (anexo 1)

ORGANIZACIÓN DE DATOS:

Distribución de frecuencias.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 12.0. A cada variable se le efectuaron medidas de tendencia central y de dispersión, media y desviación estándar (M y DE) cuando la distribución fue normal y mediana y percentiles cuando la distribución no lo fue. De acuerdo al tipo de variable se efectuaron otras medidas de frecuencia.

ESTADISTICA INFERENCIAL:

Se determinó el tipo de distribución de los datos utilizando las pruebas de normalidad de Kolomogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Para establecer las diferencias entre los grupos se utilizó la prueba t de student para grupos independientes o en su efecto cuando las variables no se distribuyeron normalmente la prueba de U de Mann-Whitney. Para establecer la asociación entre las variables se efectuó un análisis de correlación de Pearson o Spearman.

SIGNIFICANCIA ESTADISTICA:

Se consideró significativa $p < 0.05$

CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo de investigación fue autorizado por los departamentos de Rayos X, Investigación de endocrinología, departamento de Enseñanza e Investigación así como por el comité de ética de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Las participantes fueron informadas del objetivo del estudio y firmaron carta de consentimiento informado.

Este estudio no implicó riesgos mayores ya que la mastografía digital es utilizada como estudio de detección rutinario con mínima radiación debido a la técnica de compresión. Riesgos mínimos de complicaciones menores eran esperados debido a la venopunción en la toma de muestras sanguíneas.

RESULTADOS

Durante el periodo de Agosto 2006 a Febrero 2007 se realizaron 954 mastografías a pacientes de la UMAE del Hospital de especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, del CMN Siglo XXI.

277 pacientes otorgaron su consentimiento informado para participar en este estudio y acudieron a la Unidad de Investigación de Enfermedades endocrinas para la toma de muestra sanguínea para la determinación de niveles séricos de adiponectina. (Gráfico 1)

Fueron excluidos en total 179 pacientes; 3 por ser del sexo masculino, 92 del sexo femenino menores de 40 años, 6 pacientes fueron con BIRADS 5, y una paciente con BIRADS 6. Otras 54 pacientes se excluyeron por contar con un IMC >30.9, dentro de las cuales 20 cursaron con enfermedades hormodependientes y/o crónico degenerativas (hipertensión arterial: 10 pacientes, hipertensión arterial e Insuficiencia renal crónica: un paciente, diabetes mellitus tipo II: 3 pacientes, diabetes mellitus tipo II e Hipertensión arterial: un paciente, diabetes mellitus y osteopenia: un paciente, Hipotiroidismo: 3 pacientes, Amenorrea secundaria: un paciente.) 12 cursaron también con enfermedades hormonodependientes y/o crónico degenerativas (hipertensión arterial: 2, diabetes mellitus tipo II e Hipertensión arterial: un paciente, hipotiroidismo: 4 pacientes, y cinco más diferentes enfermedades. Gráfico 2)

Se incluyeron en el estudio 98 pacientes todas del sexo femenino y mayores de 40 años. 49 pacientes fueron diagnosticadas con mama densa por medio de la mastografía digital y tuvieron un rango de edad de los 40 a los 67 años de edad con una media de 48.6 años con una desviación estándar de 5.5, las cuales tuvieron IMC de 19.04 a 30.90 con una media de 27. 16, con una desviación estándar de 3.27.

Se estudiaron también 49 pacientes con mama no densa, con un rango de

edad de 37 a 59 años de edad, con un media de 48.02 años, y con una desviación estándar de 5.7; con índices de masa corporal (IMC) de 20.45 a 30.86 con una media de 26.4 y desviación estándar de 2.93 (Tabla 1)

Los valores de adiponectina fueron para las pacientes con mama densa de 2.40 a 33.70 $\mu\text{g/ml}$ teniendo como media 16.7 $\mu\text{g/ml}$ y una desviación estándar de $\pm 5.77 \mu\text{g/ml}$ y para las pacientes con mama no densa 7.05 a 35.80 $\mu\text{g/ml}$, con una media de 17.13 $\mu\text{g/ml}$ y una desviación estándar de $\pm 7.15 \mu\text{g/ml}$ (Tabla 2)

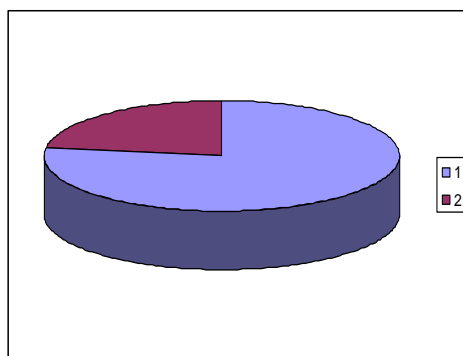
En el grupo de pacientes con mama densa la correlación entre el IMC y el valor de adiponectina fue de 0.314 ($p < 0.05$, Tabla 2)

El grupo de pacientes con mama no densa tuvo una correlación entre el IMC y el valor de adiponectina de 0.258 ($p < 0.05$, Tabla 3)

En los dos grupos no se encontró relación entre la edad y los valores de adiponectina en suero.

Para el grupo de mama densa el valor de p fue de 0.06 y al igual que para el de mama no densa, por lo que el análisis estadístico con la prueba U de Mann-Whitney no demostró significancia estadística.

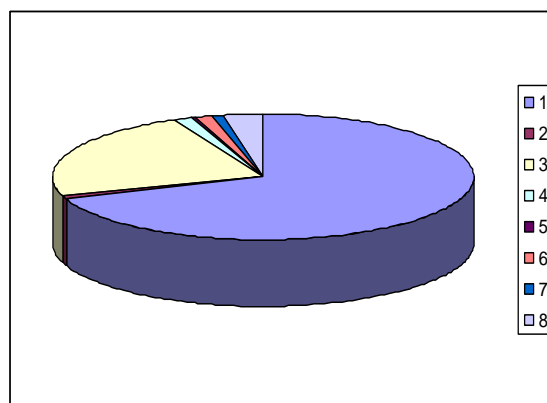
GRAFICO 1. REALIZACION DE MASTOGRAFIAS



1. 954 PACIENTES CON MASTOGRAFIA DIGITAL

2. 277 PACIENTES CON CONSETIMIENTO INFORMADO

GRAFICO 2. PACIENTES EXCLUIDOS DEL ESTUDIO



1. 92 pacientes del sexo femenino menores de 40 años.

2. 3 pacientes sexo masculino.

3. 54 pacientes con índice de masa corporal >30

4. 6 pacientes clasificadas con BIRADS 5.

5. Un paciente clasificada con BIRADS 6.

6. 20 pacientes con un índice de masa corporal >30.9 y enfermedad hormonodependiente

7. 12 pacientes con índice de masa corporal <30.9 con enfermedades hormonodependientes y/o crónico degenerativas.

GRAFICO 3. RELACION DE ADIPONECTINA E IMC EN PACIENTES CON MAMA DENSA

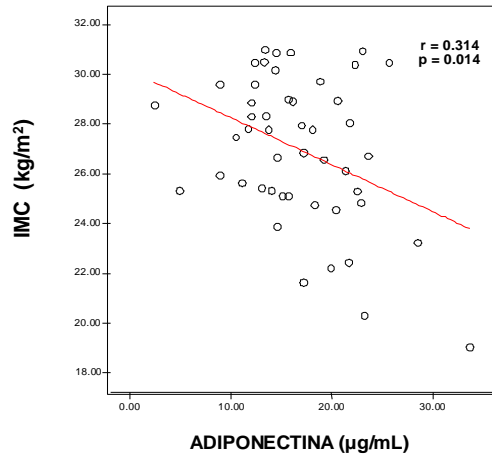


GRAFICO 4. RELACION DE ADIPONECTINA E IMC EN PACIENTES CON MAMA NO DEI

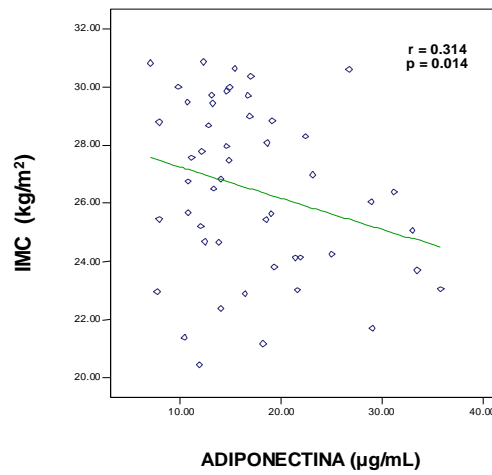


GRAFICO 5. COMPARACION DE FRECUENCIAS ENTRE GRUPOS ESTUDIADOS

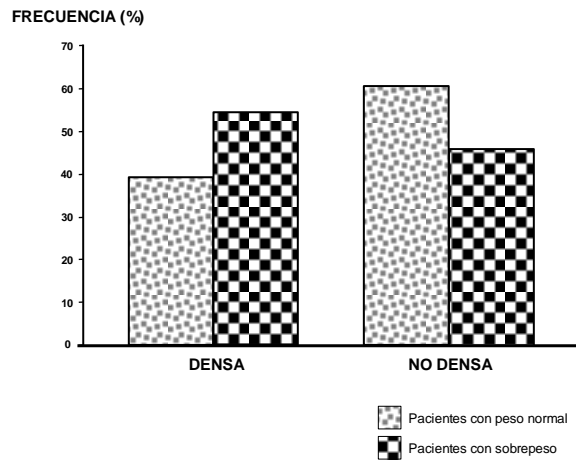


GRAFICO 6. VALORES DE ADIPONECTINA DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

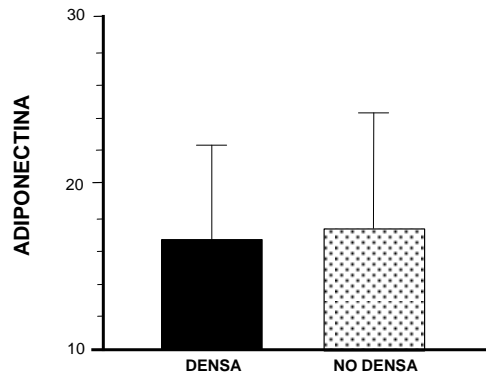


TABLA. 1 CARACTERISTICAS DE GRUPOS ESTUDIADOS

| VARIABLES | MAMA DENSA | MAMA NO DENSA |
|----------------------------|-------------------|----------------------|
| Número de pacientes | 49 | 49 |
| Edad (Años) | 48.6 ± 5.5 | 48.02 ± 5.7 |
| Talla (Metros) | 1.54 ± .45 | 1.54 ± .50 |
| Peso (Kilogramos) | 64.63 ± 8.82 | 63.13 ± 7.16 |
| IMC | 27.16 ± 3.27 | 26.48 ± 2.93 |

TABLA 2. VALORES SERICOS DE ADIPONECTINA DE GRUPOS ESTUDIADOS

| VARIABLE | MAMA DENSA | MAMA NO DENSA |
|------------------------------|-------------------|----------------------|
| ADIPONECTINA ((µg/ml) | 16.7± 5.77 | 17.3 ± 7.15 |

EQUIPO DE MASTOGRAFIA DIGITAL SENOGRAPHE 2000
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPULVEDA
GUTIERREZ”
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA E IMAGEN



TUBO DE RAYOS X
PROTECTORA



CONTROL DE MANDO Y BARRERA

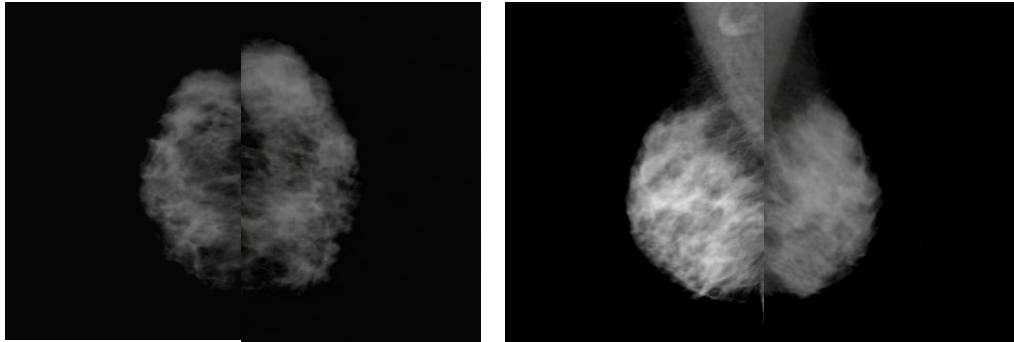


MONITOR DE MANDO

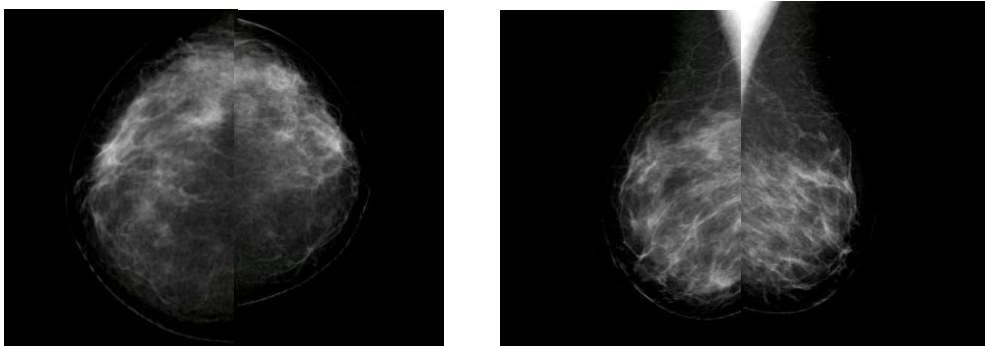


IMPRESORA DIGITAL

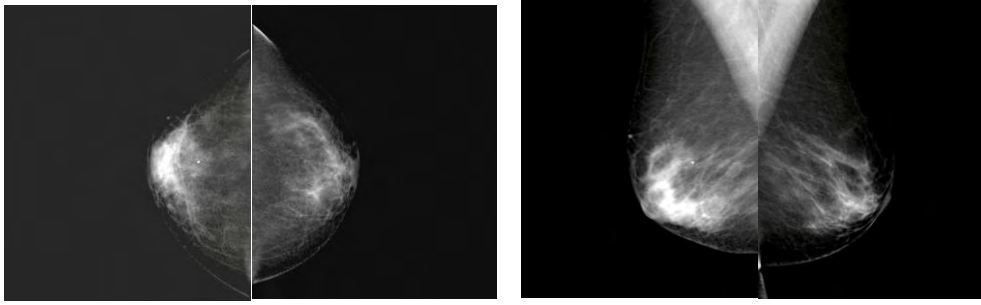
CASOS DE MAMA DENSA IDENTIFICADOS POR MASTOGRAFIA DIGITAL



CASO 1. Proyecciones Craneocaudales (CC) y Oblicua media laterales (OML), de paciente femenino con mama densa, mayor de 40 años, con IMC < 30 , y con niveles séricos de adiponectina < 5 $\mu\text{g/ml}$



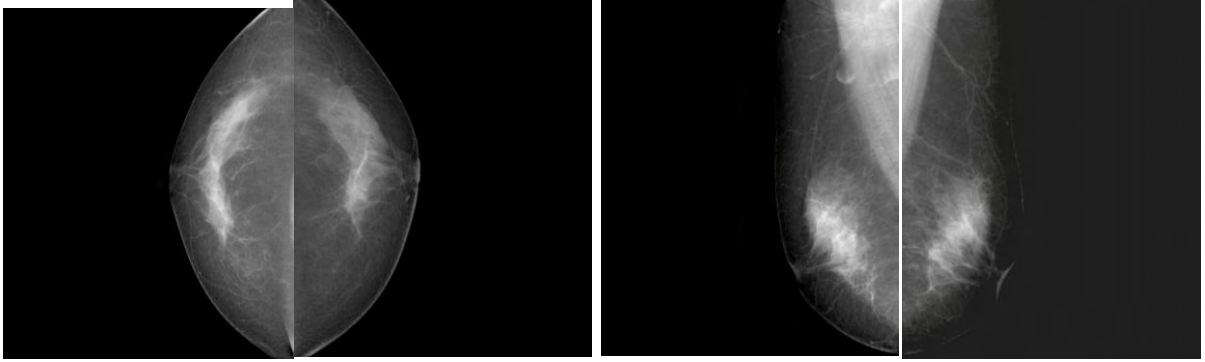
CASO 2. Proyecciones Craneocaudales (CC) y Oblicua media laterales (OML), de paciente femenino con mama densa en cuadrantes supero internos (CSI).



CASO 3. Proyecciones Craneocaudales (CC) y Oblicua media laterales (OML), con mama densa de predominio retroareolar y con calcificación de características benignas en mama derecha.



CASO 4. Proyecciones Craneocaudales (CC) y Oblicua media laterales (OML), con mama densa y presencia de ganglios axilares de características benignas.



CASO 5. Proyecciones Craneocaudales (CC) y Oblicua media laterales (OML), con mama densa de predominio retroareolar. .



ANEXO 1

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA E IMAGEN, AREA DE MASTOGRAFIA DIGITAL, UMAE
"HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ", CMN SIGLO XXI

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Por medio de la presente yo _____ doy mi autorización para participar en el estudio de investigación titulado "Correlación de la mama densa identificada por mastografía digital con niveles séricos de adiponectina como riesgo de cáncer mamario, en pacientes de la UMAE del hospital de especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, del CMN Siglo XXI, durante el período Agosto 2006 a Febrero del 2007", mismo que consiste en realización de mastografía digital y toma de muestra sanguínea.

Mi participación es voluntaria y en caso de negarme, dicha decisión no repercutirá en lo absoluto en mi atención hospitalaria.

Se me ha explicado que el estudio mastográfico no implica riesgos adversos y que la radiación utilizada es la mínima. También se me ha informado que este estudio es rutinario en mujeres mayores de 40 años y es necesario para el diagnóstico oportuno de cáncer de mama. Para la determinación de los niveles séricos de adiponectina se me efectuará la venopunción durante la extracción de la muestra sanguínea; la cual es un procedimiento habitual y no implica riesgos importantes. Como beneficios adicionales conoceré mi diagnóstico y en caso de ser necesario seré referida para mi tratamiento oportuno y adecuado al servicio médico correspondiente.

Firmo de conformidad.

Firma de la Paciente

Testigo: _____

Fecha: _____

En caso de dudas consultaré con:

Médico Radiólogo responsable: Dra. Columba Vargas Gutiérrez. Mat. 9858551 Ced esp
AECM 33056

Dra. Claudia Marcela Delsol Pérez. R3RX Mat. 99374782

Tél. 56276900 Ext. 21316

Médico Endocrinólogo e Investigador Responsable: Dra. Lourdes Basurto Acevedo. Mat.
8973806

Tél. 56276900 Ext. 21479

CONCLUSIONES

La condición de mama densa diagnosticada mediante la mastrografía digital representa un factor de riesgo para el cáncer mamario. En las pacientes estudiadas con esta condición se encontraron niveles bajos de adiponectina (16.7 ± 5.7) en comparación con el grupo de mujeres con mama no densa (17.3 ± 7.15)

A pesar de que se mantuvieron resultados marginales entre las concentraciones de adiponectina en las mujeres con mama densa en comparación con las mujeres con mama no densa y de que no se alcanzó un nivel con significado estadístico, en este estudio, los resultados apoyan los datos de otras investigaciones que sugieren la asociación entre los niveles séricos disminuidos de adiponectina con el riesgo de presentar cáncer de mama (13,14,19).

DISCUSION

Es conocida ya por resultados de trabajos anteriores la asociación de un IMC alto con niveles de adiponectina bajo y la asociación de esta a diferentes tipos de cáncer en particular con el cáncer mamario(14).

Nuestro estudio surgió del interés por conocer y relacionar los hallazgos de mama densa –factor conocido como riesgo para el cáncer mamario- diagnosticada mediante mastografía digital y los niveles de adiponectina en suero, las cuales en bajas cantidades (< 5µg/ml), están asociadas con la aparición de cáncer mamario.

Aunque en este trabajo no se alcanzó la significancia estadística (p 0.06), si fue clínicamente significativo ya que los niveles de adiponectina en las pacientes con mama densa fue más bajo (16.7 ± 5.7) en comparación con el grupo de mujeres con mama no densa (17.3 ± 7.15)

Esto conlleva a realizar estudios de seguimiento en estas pacientes y en grupos diferentes para ampliar la muestra lo que pudo ser causa de obtener resultados en el umbral estadístico.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| AGOSTO- SEPTIEMBRE 2006 | OCTUBRE- NOVIEMBRE | DICIEMBRE | ENERO- FEBRERO 2007 | MARZO | ABRIL | MAYO | JUNIO | JULIO | AGOSTO |
|---|--|---|---|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|---|---|
| <p>Presentación y aceptación del protocolo. (Radiología e Imagen y Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas.)</p> <p>Realización de Mastografías</p> <p>Firma de consentimiento Informado</p> | <p>Revisión del Protocolo. (Médico asesor y Asesor Metodológico)</p> <p>Realización de mastografías</p> <p>Firma de consentimiento informado</p> | <p>Realización de Mastografías</p> <p>Firma de consentimiento Informado</p> | <p>Realización de mastografías</p> <p>Firma consentimiento informado</p> <p>Envío de pacientes a Unidad de Investigación de Enfermedades Endócrinas</p> <p>Toma de muestra sanguínea.</p> | <p>Toma de muestra sanguínea</p> | <p>Toma de muestra sanguínea</p> | <p>Toma de muestra sanguínea</p> <p>Estandarización de la técnica por RIA de adipone ctina</p> | <p>Toma de muestra sanguínea</p> | <p>Toma de muestra</p> <p>Recopilación de datos.</p> <p>Determinación de ensayo de adiponectina.</p> <p>Entrega de Protocolo al Departamento de Enseñanza e Investigación</p> | <p>Procesamiento de las muestras.</p> <p>Determinación de Adiponectina</p> <p>Análisis de datos estadísticos</p> <p>Elaboración de reporte final o tesis.</p> |

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Salud, **Situación Actual del Cáncer de Mama en México**, Centro Nacional de equidad y Género y salud Reproductiva; Mayo 2005
- 2.- Daniel, B. Kopans, **La mama en Imagen**, Segunda Edición, Editorial Marban, 2003, Capitulo 3 Epidemiología, etiología, factores de riesgo, supervivencia y prevención del cáncer de mama. P.p. 29-53
- 3.- Morrow M, Harris JR **Ductal carcinoma in situ and microinvasive carcinoma**. Diseases of the Breast, 3rd ed., pp. 521–537. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004.
- 4.- Imagins, **Breast Cancer Diagnosis**, The Breast Cancer Resource, June 2006
- 5.- **High Breast Density, A Risk Factor for Breast Cancer**, May Be Largely Inherited, New England Journal of Medicine, September 19, 2002
6. Dorit D, Adlerand Richard L, Wahl; **New Methods for Imaging the Breast: Techniques, Findings, and Potencial**, AJR:164, January 1995, p.p 19-29
- 7.- Salud, **Manual control de calidad en Mastografía**, 1ª. Edición pp. 3-76; 2002
- 8.- Valerie P. Jackson, MD; Edward Hendrick, PhD; Stephen Feig, MD; **Daniel B. Kopans, MD; Imaging of the Radiographically Dense Breast**, Radiology 1993; 188:297-301
- 9.- E.B. Cole, MS; Etta D. Pisano, MD; E.O. Kistner, MS; Keith E. Muller, PhD; Marylee E. Brown, BA; Stephen A. Feig, MD; Roberta A. Jong, MD, FRCPC; Andrew D. A. Maidment, PhD; Melinda J. Staiger, MD; Cherie M. Kuzmiak, DO; Rita I. Freimanis, MD; Nadine Lesko, MD; Eric L. Rosen, MD; Ruth Walsh, MD; Margaret Williford, MD; M. Patricia Braeuning, MD; **Diagnostic Accuracy of Digital Mammography in Patients with Dense Breasts Who Underwent Problem-solving Mammography: Effects of Image processing and Lesion Type 1**, Radiology 2003; 226:153–160

10.-Rachel F. Brem, Jeffrey W. Hoffmeister, Jocelyn A. Rapelyea, Gilat Zisman, Kevin Mohtashemi, Guarav Jindal, Martin P. DiSimio, Steven K. Rogers; **Impact of Breast Density on Computer-Aided Detection for Breast Cancer**; AJR July 14, 2004.

11.- Laura Liberman, Andrea F. Abramson, Fredric B. Squires, Jill R. Glassman, Elizabeth A. Morris, David Dershaw; **The Breast Imaging Reporting and Data System: Positive Predictive Value of Mammographic Features and Final Assessment Categories**; AJR 1998; 171: 35-40

12.- Marilyn A. Roubidoux, Janet E. Bailey, Linda A. Wray, Mark A. Helvie ; **Invasive Cancers Detected after Breast Cancer Screening Yielded a Negative Result: Relationship of Mammographic Density to Tumor Prognostic Factors**; Radiology 2004; 230:42-48

13.- I. Kelesidis, T. Kelesidis, C. Mantzoros; **Adiponectin and Cancer: A systematic review**. Breast Journal of Cancer 2006; 94: 1221-1225

14.- A. Lukanova, O Bjor, R. Kaaks, P. Lenner, G. Hallmans, P Stattin; **Body mass index and cancer: results from the Northern Sweden Health and Disease Cohort**. International Journal of Cancer 2006; 118: 456-466

15.- D.P. Rose, D. Komninou, G.D. Stephenson ; **Obesity, adipocytokynes and insuline resistance in breast cancer**. Obesity Review 2004; 5:153-165

16.- Arturo Zárate, Renata P. Saucedo, Lourdes Basurto; **El tejido adiposo es la ultima glándula incorporada al sistema endocrino - El tejido adiposo es una nueva glándula** - Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

17.- C. Mantzoros, E. Petridou, N. Dessypris, C. Chavelas, M. Dalamaga, DM. Alexe, Y Papadiamantis, C. Markopolus, E. Spanos, G. Chrousos, D. Trichopoulos; **Adiponectin and breast cancer risk**. Journal of Clinic Metabolism 2004; 89:1102-1107

18. Y. Miyoshi, T. Funashi, S. Kihara, T. Taguchi, Y. Tamaki, Y. Matsuzawa, S. Noguchi; **Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk**. Clinical Cancer Research 2003; 9:5699-5704

19.- A. Körner, K. Pazaitou-Panayiotou, T. Kelesidis, I. Kelesidis, C.J. Williams, A. Kaprara, J. Bullen, A. Neuwirth, S. Tseleni, N. Mitsiades, W. Kiess, C. Mantzoros; **Total and High-Molecular-Weight Adiponectin in Breast Cancer: In vitro and in vivo studies.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92(3):104-1048