



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
“HOSPITAL GENERAL DOCTOR FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ”**

“PREVALENCIA DE SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN PACIENTES CON
CANCER DE MAMA Y DIABETES MELLITUS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL
DEL ISSSTE”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR JOSUE MORA PEREZ

ASESOR: DR JUAN CARLOS PAREDES PALMA



MEXICO

D.F AGOSTO 2012



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.



“HOSPITAL FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ”

PREVALENCIA DE SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN PACIENTES CON
CANCER DE MAMA Y DIABETES MELLITUS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL
DEL ISSSTE

DR JOSUE MORA PEREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR JUAN CARLOS PAREDES PALMA
MEDICINA INTERNA Y ENDOCRINOLOGIA
ASESOR DE TESIS

DR. GERARDO SAUCEDO CAMPOS
JEFE DE ENSEÑANZA



DEDICATORIA:

A mi familia por haberme sostenido en esta larga carrera, A mis Padres por ser apoyo incondicional, A mi hermana Elda, Gabriela, Adriana y Jeremías por tenerme paciencia, a mis sobrinos Jonathan, Yael, Héctor y Sofía por siempre tratar de sacarme una sonrisa. A ellos son los que dedico este trabajo.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por darme siempre lo que necesito, conservar mi salud, mis valores y no permitirme claudicar para lograr mis metas

Al servicio de Medicina Interna del Hospital Fernando Quiroz, al personal de Enfermería, así como a los administrativos que me orientaron y ayudaron.

Dr. Paredes Palma, Dra. González Belmont, Dra. Ochoa, Dra. Guzmán, Dra. Cruz, Dr. Labastida, Dr. Bonilla, Dr. Flores, Dra. Lupian, Dr. Olvera, Dr. Monribot, por haberse convertido en mis maestros y amigos, así como por su apoyo incondicional y palabras de aliento.

A mis compañeros del servicio de Medicina Interna por todas las experiencias, así como trabajar en equipo con un mismo objetivo



INDICE

Titulo

Firmas

Dedicatoria y Agradecimientos

Índice

Marco Teórico

Justificación de Estudio

Hipótesis

Objetivos

Materiales y Métodos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía



MARCO TEORICO

Una gran cantidad de datos epidemiológicos apoyan la asociación entre la obesidad y distintos tipos de enfermedades malignas, incluyendo cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, el cáncer de colon, páncreas, endometrio, esófago, riñones, vesícula biliar y estómago. El vínculo entre la obesidad y el cáncer puede estar mediado por resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia^{25,37,38}. En los países industrializados la diabetes mellitus tipo 2, afecta a un 7% de los adultos y aun 15% de las personas mayores de 60 años.⁴⁴

Una serie de estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad y la DM2 son importantes factores de riesgo para una variedad de tumores malignos¹⁰. En un estudio de Cohortes en donde participaron 901979 personas, se detectaron las siguientes asociaciones, pacientes que fuman tienen un RR 1.45; (95%CI 1.15 A 1.82) de padecer cáncer de pulmón así como de hígado (HR 1.36, IC 95%, 1.21 a 1.53). Los pacientes con un nivel de glucosa sérica en ayunas por encima de 126 mg/dl tienen una mayor tasa de mortalidad para cáncer de estómago (HR, 1.52, IC 95%, 1.25 a 1.84) y pulmón (HR 1.48, IC 95%, de 1.18 a 1.87) respectivamente.

Los pacientes diagnosticados con cáncer y diabetes mellitus tienen un RR de 1.41 de fallecer por complicaciones del cualquier tipo de cáncer, comparados con los individuos sin diabetes^{24, 45}. Peairs⁹ demostró que los pacientes con cáncer de mama y diabetes tenían mayor riesgo de mortalidad ([HR]: 1.49, IC 95%: 1.35 a 1.65) en comparación con gente que no tiene diabetes.

El aumento de la incidencia de cáncer de mama en pacientes diabéticas es aparentemente mayor (23%) después de la menopausia, quizás se deba a la hiperinsulinemia que se asocia con una alta concentración de estrógeno y bajos niveles de hormona sexual globulina (SHBG), lo que conduce a un aumento de la biodisponibilidad del estradiol, y que conlleva al crecimiento de células tumorales y proliferación⁴⁵.

El cáncer de mama es ahora causante, en general, de un mayor número de muertes en México, comparado con el cáncer cervicouterino, y afecta a mujeres adultas de todas las edades y niveles socioeconómicos. La mayor parte de las pacientes con Cáncer de Mama y DM2 tiene un grado histológico II + III según los grados de Carey⁴⁵.



Los datos disponibles sugieren que sólo entre 5 y 10% de los casos en México se detecta en las fases iniciales de la enfermedad en comparación con 50% en Estados Unidos. (ENSANUT 2006) la mayoría de los casos de cáncer de mama en México son auto detectados, sólo una minoría de mujeres de mediana edad reportan haberse hecho una mamografía en el año anterior a la detección del cáncer.²⁸

En México, la incidencia de cáncer de mama se estima en 38.4 casos por 100.000 mujeres. A partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cérvicouterino. En el año 2010 se registraron 5,113 defunciones, con una tasa de mortalidad de 10.1 fallecimientos por 100 mil mujeres, lo que hace un total de 13648 nuevos casos ³⁶.

En la población mexicana se identificó que el cáncer de mama aparece diez años antes en comparación con lo reportado para mujeres europeas y anglosajonas, pues la edad promedio a la aparición del cáncer de mama en Estados Unidos es de 60 años, mientras que en México es a los 50 años ³⁶.

En los últimos años México ha experimentado un aumento dramático en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad. La prevalencia aumentó del 33,4% en 1988 al 59,6% en 2000 a 71,9% en 2006 en los adultos. El aumento es también dramático entre los niños, la prevalencia aumentó en un 33% en las niñas entre 5 y 11 años de edad entre 1999 y 2006⁴².

Según la encuesta Nacional de salud 2006, la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%).

En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres. Es decir que uno de cada 10 mexicanos padece Diabetes Mellitus.

La prevalencia de Síndrome de ovario poliquístico en México es del 6%⁴⁷, El SOP tiene una prevalencia del 5-10% en la población general. El 50-65% de las pacientes con SOP son obesas y se considera que el 35-45% de ellas presentará intolerancia a la glucosa durante una curva de tolerancia a la glucosa, con un riesgo de desarrollar DM tipo 2 del doble a lo esperado para su edad. A través de estudios con pinzamiento euglucémico se considera que la sensibilidad a la insulina está reducida en un 35-40% en este grupo de pacientes, lo que es similar a lo referido para pacientes con DM tipo 2⁴⁸.



Varias líneas de evidencia sugieren que las mujeres con SOP también pueden tener un riesgo mayor de tener un cáncer de ovario o cáncer de mama, Sin embargo, la relación entre el SOP y el cancer de ovario o de mama aún no se ha establecido claramente. Se ha encontrado que mujeres con una historia familiar positiva de cáncer de mama es significativamente mayor en las mujeres con SOP en comparación con los controles (20% vs 5%, P 0,05), por lo que existe una asociación positiva entre una historia familiar positiva de cáncer de mama y SOP ⁴⁹.

Existe muy poca información referente a la asociación de SOP y cancer de mama, algunos estudios lo consideran factor protector con un OR de 0.8, sin embargo, otros lo presentan como un RR de 1.1 ⁵⁰, gran parte de estos estudios se han realizado en población anglosajona, Ottar realiza un estudio de cohorte en donde se sigue a 186 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y el encuentra un RR para el desarrollo de Diabetes Mellitus de 6.6, y para cancer de Mama de 1.1. Estos datos sugieren una asociación entre hiperestrogenismo, resistencia a la insulina y cancer de mama, sin embargo, no es concluyente la asociación entre SOP y cancer de Mama, En un estudio de cohorte de Inglés, las mujeres con SOP tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad o morbilidad por cáncer de mama. En un estudio de cohorte EE.UU. en 34 835 mujeres, de los cuales 833 desarrollaron cancer de mama durante el seguimiento, los sujetos con síndrome de ovario poliquístico no eran más propensos a tener un cáncer de mama (RR 1.2; IC 95%: 0,7-2), Un estudio multicéntrico, basado en casos-contróles incluyeron 4730 mujeres con cáncer de mama y 4688 controles de edad 20-54 años, reveló el riesgo de cancer de 0,52 (IC 95% 0.32- 0.87)⁵¹

Aspectos etiológicos

Durante las últimas dos décadas se ha tratado de dar peso a los factores ambientales o inclusive dietéticos que expliquen el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, sin embargo, no han sido concluyentes, Una dieta con una alta carga glucémica puede contribuir a un ambiente metabólico que aumente la tumorigénesis, poco se sabe, sin embargo, se ha relacionado el receptor de insulina como un factor pronostico así como un rol en la tumorigenesis en pacientes con cáncer de mama ². Por el momento no hay evidencia de que una dieta a base de alimentos con alto índice glucémico aumente el riesgo general de cáncer de mama, se ha observado un aumento del riesgo de tener cáncer de mama en mujeres premenopáusicas con niveles bajos de actividad física¹.



La relación entre el exceso de peso y cáncer de mama es compleja: en comparación con las mujeres que no tienen sobrepeso, las mujeres premenopáusicas con sobrepeso tienen un menor riesgo, mientras que las mujeres posmenopáusicas con sobrepeso tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. Los datos combinados de siete estudios de cohorte que incluyeron 703 mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama se observó un riesgo relativo de 0.58 (IC 95%: 0,34-1,00) para las mujeres con una masa corporal mayor o igual a 33 kg/m^2 en comparación con aquellos con menos de 21 kg/m^2 . En este mismo análisis, el riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres post menopáusicas para la misma comparación fue de 1.27 (IC 95%: 1,03-1,55)⁴².

Las personas obesas tienen mayores niveles de marcadores inflamatorios acompañados de alteraciones del metabolismo de la insulina. Factores proinflamatorios producidos por los adipocitos incluyen la prostaglandina E-2, TNF, interleucina (IL) -6, IL-8, IL-10, proteína inflamatoria de macrófagos-1, y la proteína-1 de monocitos

Existe evidencia de que las concentraciones fisiológicas de insulina pueden desempeñar un papel de importancia clínica en el desarrollo del cáncer de mama. Un reciente meta-análisis¹⁷ ha demostrado un aumento de riesgo de esta enfermedad en mujeres con diabetes. En particular, el meta-análisis de 20 estudios (5 casos y controles y 15 estudios de cohortes) confirmó que la diabetes se relaciona con un mayor riesgo de varios tipos de tumores y los resultados combinados de 10 ensayos seleccionados encontró que un nivel alto de insulina se asocia con un 13% y 25% mayor riesgo de cáncer de mama.

La etiología del cáncer de mama sigue siendo desconocida. Muchos factores de riesgo han sido asociados con la patogénesis de esta enfermedad, se han encontrado para el desarrollo de cáncer de mama los siguientes: (A) Factores genéticos: antecedentes familiares de cáncer, principalmente de mutaciones en los genes BRCA-1 o BRCA-2. (B) factores endocrinos: exposición a estrógenos, tener una menarquia temprana, una menopausia tardía, la nuliparidad y embarazo a edad mayor de 30 años. (C) Factores exógenos: la dieta, el alcohol, el tabaquismo, nivel socioeconómico alto y la exposición a las radiaciones ionizantes.

Otro factor asociado al desarrollo de cáncer de mama es la presencia de un virus, sin embargo, es controversial, se ha descrito que los virus causan al menos 15% de todos los tipos de cánceres en humano, desde 1936, Bittner descubrió la presencia de un agente en la leche que puede causar tumores mamarios en ratones. Años más tarde, fue identificado como un retrovirus, denominado virus del tumor mamario en ratones (MMTV).



La búsqueda de un retrovirus similar en pacientes con cáncer de mama en el ser humano se ha propuesto desde los años ochenta, con distintos resultados, han encontrado secuencias del virus MMTV en cáncer de mama en humanos, y se ha designado como el virus del tumor mamario humano (HMTV) ^{29, 30,31}.

Se ha informado de una secuencia del gen env de MMTV que está presente en el 38% de los cánceres de mama de mujeres de América ^{32,40} esto se vio en 524 muestras de cáncer de mama. La participación de un retrovirus en la patogénesis del cáncer de mama ha sido asumida, sin embargo, nunca ha sido probada. Ya que varios estudios previos han reportado la detección de secuencias del MMTV en proporciones variables que no superan el 40% de los casos de cáncer de mama, sin embargo, se han correlacionado resultados con la expresión de receptores de progesterona y estrógeno, HER2, y P53 respectivamente. Existe una sobreexpresión del HER2+ en paciente quienes tienen secuencias de MMTV presentes, lo que sugiere una correlación entre el MMTV y el HER2 ³⁴, la sobre expresión de HER2 desempeña un papel importante en el desarrollo de las metástasis de cáncer de mama, así como en la resistencia terapéutica, mal pronóstico, y representa un objetivo importante para terapias contra el cáncer. El virus MMTV se ha asociado también a la sobre expresión de IGF-II ³⁹.

Zapata et-al encontraron en México, secuencias virales del virus MMTV en un 24% de mexicanas con cáncer de mama, dato que no varía con lo publicado internacionalmente, los reportes de la asociación entre el virus MMTV y cáncer de mama en América del Norte son en un 38%, Italia 38%, Australia 38%, Argentina el 31%, Túnez del 74%, y China 16,8%. Sin embargo, esta asociación como causa y efecto de la enfermedad no está 100% segura, algunos han argumentado que la etiología viral del cáncer de mama podría predecir un aumento en la incidencia de cáncer de mama en estados de inmunosupresión ⁴¹.

Factores pronósticos

Dentro de otros factores pronósticos, así como asociados al cáncer de mama, se tiene a la diabetes mellitus tipo 2, ya que puede afectar la historia natural del cáncer de mama, debido a que se ha encontrado que la resistencia a la insulina y / o hiperinsulinemia se relacionan con el pronóstico y desenlace de la enfermedad. Se han relacionado múltiples estudios ³⁴ en donde se ha descrito esta posible asociación encontrándose que la mediana desupervivencia libre de enfermedad es de 81 meses (95% IC 61.6 a 100.4) en pacientes no diabéticos y 36 meses (IC del 95%, 13.6-58.4) en los pacientes diabéticos (p <0,001). Encontrándose que la diabetes es un factor pronóstico independiente para el cáncer de mama.



Las pacientes diabéticas tienen una mayor tasa de metástasis de ganglios linfáticos, así como más propensas a la metástasis ³⁵. Múltiples factores endocrinológicos se han asociado al pronóstico y presentación del cáncer de mama, la hiperinsulemia se asocia con una alta concentración de estrógeno y bajos niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que conduce a un aumento en la biodisponibilidad del estradiol. La insulina, IGF-1 y los estrógenos tienen un efecto sinérgico sobre el crecimiento y la proliferación de células tumorales, las mujeres jóvenes es decir pre menopáusicas son más propensas a tener altos niveles de estrógenos, lo que podría explicar por qué las pacientes premenopáusicas con diabetes tienen un estadiaje superior comparada con las pacientes no diabéticas, en pacientes post-menopáusicas, el tejido adiposo es la fuente principal de estrógenos, que se producen a través de la aromatización de los andrógenos suprarrenales. Con la obesidad y la hiperinsulinemia³⁹, hay un aumento de la aromatización de los andrógenos y la disminución de la producción de SHBG, lo que lleva a mayores niveles de estrógenos biodisponibles. Las células de cáncer de mama puede sobreexpresar el receptor de insulina, los estudios en animales han demostrado que el estrógeno aumenta el IGF-I.

Mecanismos Moleculares

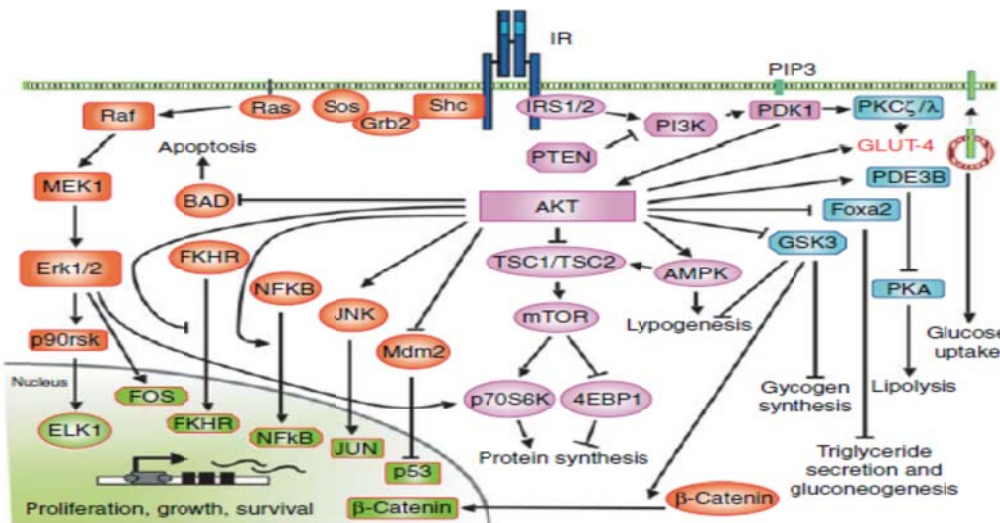
Hemos disertado sobre la Diabetes mellitus así como otros factores para el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, pero que es lo que comparten en común estas patologías, uno de los puntos más relaciones es el receptor de insulina, Belfiore ⁶ hace una descripción completa sobre el receptor de insulina y cáncer, resaltare lo más importante y lo que describe esta compleja relación entre DM2, receptor de insulina, cáncer, marcador HER2, así como la presencia de MMTV, como sabemos existen dos isoformas del receptor de insulina, la isoforma A (IR-A) y la isoforma B (IR-B), El IR-A junto con la producción autocrina de su ligando que es el IGF2 está emergiendo como un importante mecanismo de expansión de células madre y células cancerosas, se ha descrito en varios estudios que la relación IR-A/IGF2 representara un mecanismo de resistencia a las terapias contra el cáncer.

Ahora somos conscientes de que algunos tratamientos contra el cáncer de mama pueden provocar o empeorar la resistencia a la insulina que puede limitar la eficacia de la terapia. Se debe de pensar en terapias contra el cáncer, las cuales deban de dirigirse a la vía IR-A con el fin de inhibir el efecto del IR (Insulina Receptor) en los tumores sin afectar el efecto metabólico de la insulina en el organismo.

En las células cancerosas existe alteración en la fusión o empalme entre el IR-A y el IGF, sin encontrarse el mecanismo de estas alteraciones, se han descrito varias teorías que tratan de explicar esta alteración, una de ellas es que el peso al nacer se ve afectado por el ambiente intrauterino y se correlaciona con los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina, esta hipótesis sugiere que el aumento de los niveles del factor de crecimiento en la vida pre y perinatal contribuyen a la sobre expansión de las células madre, con el consiguiente riesgo de conversión de estas células en los tumores.

El alto peso al nacer se ha asociado con un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama y de testículo. En lo que respecta al riesgo de cáncer de mama, Xu et al. (2009) ha publicado recientemente un metaanálisis de 18 estudios publicados en el cual 16 424 casos de cáncer de mama se analizaron. El autor encontró que las mujeres con un peso al nacer mayor de 4000gr tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas con peso al nacer menor de 2500 gr(odds ratio (OR) 1.20, 95% intervalo de confianza (IC) 1,08 a 1,34)

La inhibición del receptor de insulina, o la reducción los niveles de insulina mediante los sensibilizadores es suficiente para bloquear la carga tumoral así como la progresión.



La figura 1 es una representación esquemática de las relaciones internas de señalización. La estimulación de la tirosinasa ayuda a que la subunidad B del receptor para que fosforile varios sustratos incluyendo IRS1/2 y Shc/Grb2/SOS. Las proteínas IRS interactúan con la subunidad reguladora de PI3K que conduce a la activación de AKT. AKT se propaga lo que provoca la captación de glucosa, la lipogénesis, la síntesis de glucógeno, la secreción de ácidos grasos, y la gluconeogénesis. Sin embargo, AKT también representa un paso fundamental en la mediación del crecimiento y la supervivencia de los efectos de la insulina. La activación de factores de transcripción (como Fos y Elk1), participan principalmente en la proliferación celular. Algunas de estas vías puede ser estimuladas en células cancerígenas, debida a una excesiva disponibilidad de ligandos (insulina y/o IGF) y/o sobreexpresión del receptor de insulina, y/o alteración del equilibrio entre las isoformas.



La insulina modula la actividad de mTORC1 que aumenta la síntesis de proteínas por la fosforilación de dos objetivos principales: ribosomal S6 quinasa (p70S6K) y el factor de iniciación eucariótico 4E proteína de unión (4EBP1), (Holland et al 2004). La insulina estimula la fosforilación de c-Abl y desfosforilación FAK, Sin embargo, en las células disfuncionales con c-Abl, como puede ocurrir en las células tumorales, la insulina induce la fosforilación de FAK y la proliferación celular, la supervivencia y la migración de las células cancerígenas. La sobreexpresión del receptor de insulina en el cáncer de Mama puede ser causada por la estimulación de las progestinas, la inactivación de p53 o la actividad de los oncogenes como Wnt1, ErbB2 y RET⁴⁴

Es bien sabido que tanto IGF1 y IGF2 se expresan en altos niveles en una variedad de tumores malignos. En cáncer de mama y de próstata, el IGF2 se expresa tanto por las células malignas así como por las células del estroma adyacente a las células epiteliales malignas (Tennant et al. 1996, Rasmussen y Cullen, 1998). Los altos niveles de IGF2 en el tumor primario se han demostrado ser predictivo de metástasis en cáncer colorrectal (Hakam et al. 1999) y los carcinomas suprarrenales corticales (Gicquel et al. 2001) y que se asocia con la diferenciación de cáncer.

La adiponectina, juega un papel en el metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa, es un regulador clave de la respuesta inflamatoria y la sensibilidad a la insulina. Concentraciones de adiponectina son inversamente asociadas con la resistencia a la insulina, el peso corporal, y respuesta inflamatoria. Datos recientes de estudios de laboratorio sugieren que la adiponectina es un importante inhibidor de la proliferación, ya sea a través de su papel anti-inflamatorio, influencia en la sensibilidad a la insulina, o por acción directa sobre las células cancerosas para aumentar la apoptosis.

La insulina así como el receptor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) son anabólicos, estimulantes, ayudan a la proliferación y/o inhibición de la apoptosis en células normales, en células cancerosas favorecen el crecimiento^{11, 12}. Además, la insulina y el IGF1 estimulan la síntesis de esteroides sexuales y disminuyen las concentraciones de sus proteínas de unión, que puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, especialmente en las mujeres premenopáusicas^{11, 13,15}, aunque no todos los estudios han apoyado este hallazgo.¹⁶



Los niveles bajos de adiponectina se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama en ambos grupos de mujeres tanto pre como post menopáusicas, así como a un fenotipo agresivo³, sin embargo, se desconoce si es un factor pronóstico, en el estudio HEAL (Health, Eating, Activity, and Lifestyle) se siguió una cohorte de supervivientes de cáncer de mama estadios I-III, este estudio incluyó 1183 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y se evaluó, la dieta, el peso, actividad física, estilo de vida, hormonas, esta cohorte se siguió tres años después del diagnóstico de cáncer de mama, concluyeron 527 personas, este estudio observó que los niveles de adiponectina por arriba del valor 50% del valor normal se asocia con un 61% menos de riesgo de cáncer de mama asociado a la muerte³. Es decir a mayor valor de adiponectina mejor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, este estudio también midió índice HOMA, concluyendo que puntuaciones elevadas de este índice se asociaban a una alta mortalidad, se encontró también que la adiponectina tiene efectos sobre la proliferación celular y la producción de citoquinas. Este estudio también reporta que la metformina se asocia con un menor riesgo de cáncer en pacientes con diabetes tipo 2.

Evans et al.¹⁸ observaron que los pacientes diabéticos tratados con metformina tiene una menor incidencia de cualquier tipo de cáncer en comparación con los pacientes de otros tratamientos. Curiosamente, este efecto parecía estar relacionada también con el carcinoma de mama y parece mejorar con dosis más altas. Otro estudio donde participaron¹⁹ más de 10.000 pacientes diabéticos tratados con metformina o con otros agentes antidiabéticos, mostró una tasa menor de mortalidad relacionada con el cáncer en comparación con otras drogas, como las sulfonilureas o la insulina.

La metformina puede suprimir la síntesis de proteínas así como la proliferación celular mediante la activación de la AMPK (AMP-dependiente proteína quinasa). El LKB1 es un gen supresor de tumores de mayor relevancia para las neoplasias epiteliales, en particular, la pérdida de la actividad de este gen se ha asociado con frecuencia a un síndrome denominado síndrome de Peutz-Jeghers. De acuerdo con varios estudios publicados, la activación de AMPK fuertemente suprime la proliferación celular en las células malignas y no malignas. Estas acciones AMPK parecen estar mediadas por múltiples mecanismos como la regulación del ciclo celular y la inhibición de la síntesis de proteínas, esto está mediado por una regulación del eje del gen p53-p21, la reducción de los niveles de ciclina D1 con la consecuente inhibición de las quinasas causan un efecto antiproliferativo de la detención del ciclo celular G1.

En la siguiente figura se explica el mecanismo probable de la metformina en cuanto a la inhibición celular

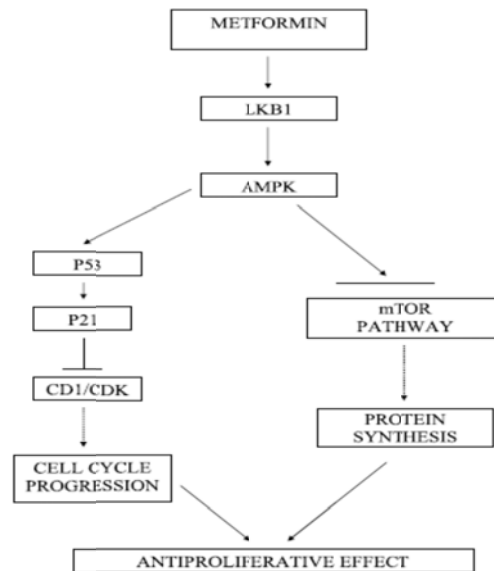


Figura 2 Mecanismo completo de la acción de la metformina sobre AMPK y la proliferación

En muy pocos estudios se ha utilizado la metformina como manejo coadyuvante en cáncer de mama, solo hay dos estudios en fase II y fase III, hay varios estudios en los cuales se encuentra un efecto directo de la metformina y el cáncer de mama. Como todos sabemos la insulina incrementa la proliferación y disminuye la apoptosis celular, en la DM2 los pacientes tienen altos niveles circulantes de insulina y tienen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama en comparación con personas no diabéticas, esto quizás se deba a que las células epiteliales tienen receptores de insulina, lo que sugiere que la modulación de la insulina quizás tenga efecto en el cáncer de mama⁵.

Uno de los primeros estudios realizados con metformina y cáncer de mama observó que las mujeres escocesas con tratamiento a base de metformina (n = 3.723) tenían un 40% menor incidencia de cáncer de mama, que aquellas que no tenían registro de la utilización de metformina, sin embargo, este estudio solo analizó a 24 pacientes con cáncer de mama que fueron tratadas con metformina, y los resultados no son concluyentes²⁰.



Un segundo estudio se llevó a cabo en La Red de Información de la Salud, un subconjunto de la base de datos del Reino Unido Medicina General, (n = 27.654), y no observó ninguna asociación sustancial entre un tratamiento a base de insulina, sulfonilureas y biguanidas, sulfonilureas, con el riesgo de desarrollar cáncer de mama ²¹.

Como podemos ver existe una relación con el uso de metformina como factor protector en el desarrollo de cáncer de mama, Lee Fong et al⁵ realizaron un estudio en el que evaluaron el efecto de la medicación con metformina en pacientes con DM2 sobre el riesgo de incidencia de cáncer de mama entre las pacientes peri y postmenopáusicas, concluyendo que las usuarias de metformina fueron menos propensas a un diagnóstico de cáncer de mama (OR = 0.77, 95% CI= 0.61 a 0.99) comparado con las pacientes sin utilización de metformina, ya que redujo en un 20% la tasa de cáncer de mama en pacientes con DM2, por tal motivo sugiere que la metformina protege contra el cáncer de mama en pacientes con DM2 peri y post menopáusicas, sin importar la existencia de complicaciones por la Diabetes.

La metformina solo se ha utilizado como medicamento protector para el desarrollo de cáncer de mama, sin embargo, solo existe un estudio clínico controlado en donde se evaluó el uso de metformina y quimioterapia²³ en estadios tempranos de cáncer cuyo objetivo fue la evaluación de la respuesta Patológica completa (PCR) no evaluó supervivencia, Este estudio incluyó 2.529 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante para las primeras etapas del cáncer de mama entre 1990 y 2007. Los pacientes fueron comparadas por grupos: 68 pacientes diabéticas que toman metformina, 87 pacientes diabéticas que no toman metformina, y 2.374 pacientes no eran diabéticas. Realizando un análisis multivariado, en donde encontraron que el uso de metformina es un factor independiente predictivo para la respuesta completa. Los pacientes diabéticos con cáncer de mama que reciben metformina y quimioterapia neoadyuvante tienen una mayor tasa de respuesta completa que los diabéticos que no reciben metformina. Sin embargo, esto es en estadios tempranos de cáncer de mama, no hay por el momento ningún estudio que evalúa estadios clínicos más avanzados.

Se ha observado también que el uso de insulina glargina aumenta el riesgo de cáncer de mama sin ser concluyente la evidencia ²²



Un estudio retrospectivo ha demostrado que los pacientes con DM2 expuestos a las sulfonilureas tienen un riesgo significativamente mayor de mortalidad por cáncer en comparación con los pacientes expuestos a la metformina (Bowker et al. 2006). Sin embargo, parece que las diferentes clases de sulfonilureas tienen efectos diferenciales sobre la carcinogénesis (Monami et al. 2007). En particular, la glibenclamida se encuentra asociado con una mayor incidencia de tumores malignos, mientras que gliclazida ejerce un efecto protector, probablemente por su acción antioxidante (Monami et al. 2009). Respecto a los analogos de la GLP1 no hay datos disponibles sobre la posible relación con el riesgo de cáncer en pacientes diabéticos.

Biguanidas y tiazolidinedionas, dos clases de fármacos contra la diabetes, son los sensibilizadores de insulina y su uso conduce a una reducción de los niveles de insulina. Varios estudios han evaluado los efectos de la metformina, la única biguanida aprobada para su uso clínico. Los estudios en modelos animales sugieren que la administración de metformina se asocia con una reducción del riesgo de cáncer (Schneider et al. 2001, Hawley et al. 2003). Evans et al. (2005) han reportado una reducción en el riesgo de cáncer (ODDS= 0.86) en pacientes con DM2 que toman metformina en comparación con pacientes no tratados.

Los mecanismos pleiotrópicos de la acción de la metformina explicando sus efectos contra el cáncer incluyen la capacidad de reducir la resistencia a la insulina, especialmente a nivel hepático, y, como consecuencia, disminuir la hiperinsulinemia y la de estimular el supresor de tumores LKB1 y su posterior efector AMPK, que reduce los efectos proliferativos de la insulina y el IGF (McCarty 2004, Ruderman y Prentki 2004). La segunda clase de sensibilizadores a la insulina incluye las tiazolidinedionas. Su influencia sobre la asociación entre la diabetes y el cáncer es más controvertida. Sin embargo, esto solo ha sido en pacientes diabéticos, no se ha evaluado como coadyuvante en la quimioterapia.

Los PPAR(Peroxisoma activado por proliferación de receptores) son miembros de una superfamilia de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción sobre el ADN. Entre los PPAR, existe PPARgamma que se expresa sobre todo en tejido adiposo y es un importante regulador de la diferenciación de los adipocitos. Estudios recientes han demostrado la presencia de PPARg en las células del cáncer de colon, próstata, vejiga y mama²⁷



El uso de tiazolinedionas como medicamento protector para el desarrollo de cáncer de Mama en pacientes con Diabetes mellitus es más controversial que el uso de metformina, hay pocos estudios que traten de explicar su función en el cáncer. Costa et-al⁷ estudio a las tiazolinedionas como agente anticáncer, en base a que el receptor gamma proliferador del peroxisoma activado (PPAR GAMMA) se asocia con la diferenciación y la inhibición de la proliferación de las células normales y malignas.

La sobreexpresión de la PPAR GAMMA1 a nivel hepatocelular (HepG2), se asocia con disminución de la transcripción del gen receptor de insulina (IR) Costa postulo que PPARg afecta negativamente a la transcripción del gen del receptor de insulina perturbando el montaje y la estabilidad de la transcripción activa multiproteínica del ADN lo que demuestra que el receptor de insulina puede ser considerado un nuevo objetivo de PPAR gamma, y apoyar el uso posible de las Tiazolinedionas TZD como medida anti-proliferativa en los canceres que sobreexpresan receptor de insulina. Se ha demostrado en ratas que el uso de TZD aumenta el riesgo de cáncer de vejiga, sin embargo, el estudio de James Lewis²⁶ demostró que no hay una asociación significativa entre cualquier tipo de exposición a pioglitazona y el riesgo de cáncer de vejiga en humanos.

En base a los postulados de Costa, Ferra et-al (2011, 8) realizo un estudio de Cohortes en pacientes que utilizaban Pioglitazona como tratamiento de la Diabetes Mellitus, y la incidencia de Cáncer, se registraron 26364 pacientes que utilizaban pioglitazona y 226103 que nunca la habían utilizados, se inició desde 1997 y termino en junio del 2005, encontrando lo siguiente, el hazard ratio (HR) para cáncer asociado con el uso de pioglitazona osciló desde 0.7 a 1,3, con todos los IC al 95%. Existe mayor riesgo de desarrollar melanoma (HR 1,3 [IC 95% 0,9-2,0]) y linfoma no Hodgkin (1.3 [1.0-1.8]) en pacientes que toman pioglitazona, se encontró una disminución de riesgo para cáncer de riñón así como cáncer de pelvis renal (0.7 [0.4-1.1])

Analizando los datos mostrados en párrafos anteriores, podemos pensar que la metformina, así como la pioglitazona en pacientes con Diabetes Mellitus protegen contra la aparición de cualquier tipo de cáncer, esto se debe a que evitan la hiperinsulinemia, hay que recordar que las células cancerosas presentar una sobreexpresión del receptor de insulina, lo que favorece la tumorigenesis, así como la proliferación y metástasis.



En cuanto al cáncer de mama se puede postular que el uso de sensibilizadores de insulina mejora la supervivencia en pacientes con Diabetes mellitus y cáncer, He et-al⁴³ reporta que Alrededor del 25% de los cánceres de mama sobre expresan (HER2) y que existe una asociación entre el HER2 + y DM2, y que el tratamiento de la DM2 a base de metformina y/o pioglitazona mejora la supervivencia en comparación con los pacientes que utilizan insulina, La mediana de supervivencia de los no usuarios de metformina con diabetes fue de 37.4 meses en comparación con 42.4 meses en los que usaron metformina. Los diabéticos que recibieron terapia con tiazolinediona también tuvieron una duración de supervivencia significativamente más larga en comparación con los diabéticos que no recibieron terapia con tiazolinedionas, concluyendo que el uso de metformina y el uso de tiazolinedionas se asoció con una disminución significativa de mortalidad.

Como podemos observar los datos no son concluyentes, las observaciones han sido distintas en diferentes poblaciones, otra asociación que se ha realizado es mediante estudios transversales donde relacionan la enfermedad benigna de mama, y el síndrome de ovario poliquístico (SOP), Este estudio comprendió un total de 240 mujeres (116 casos y 124 controles) La mayoría de las mujeres en cada grupo eran de raza blanca (93 y 96%, respectivamente). La mediana de edad fue de 46 años en los casos y los años 47 en los controles. La historia familiar de enfermedad de mama se observó en 27 casos de ambos grupos ($p > 0,05$), la proporción de mujeres con unahistoria familiar positiva de cáncer de mama fue significativamente mayor en las mujeres con SOP en comparación con los controles⁵¹.



DEFINICION DEL PROBLEMA

No hay por el momento suficiente evidencia científica que sustente la asociación entre estados de hiperinsulinemia llámese síndrome de ovarios poliquísticos, diabetes Mellitus y cáncer de Mama, en población Mexicana nunca se ha evaluado dichas asociaciones como factores de riesgo para el desarrollo para esta neoplasia

JUSTIFICACION

- Dentro de las primeras 10 causas de muerte en México se encuentran los canceres, en primer lugar para cada género es Próstata y Mama
- La prevalencia de Cáncer de Mama en México es de 14.6% por cada 100000 mujeres en edad reproductiva.
- El cáncer de Mama es el cáncer mas frecuente en mujeres Mexicanas, apareciendo diez años antes comparado con países de primer mundo.
- El síndrome de ovario poliquístico tiene una prevalencia de 12.5% en mujeres Mexicanas.
- Dado el papel en la fisiopatología de la hiperinsulinemia en el cáncer de Mama se sospecha que estadios de resistencia a la insulina, así como hiperestrogenismo antes de la aparición de la enfermedad son factores asociados, al desarrollo de esta neoplasia, sin embargo, estos datos no han sido concluyentes
- La prevalencia de Diabetes Mellitus y cancer de Mama es de un 8-12% de todas las pacientes que tengan cancer de mama, el riesgo relativo de desarrollar cancer de mama por diabetes Mellitus es de 1.7
- La prevalencia de SOP y cancer de mama es de un 2%, sin embargo, el riesgo relativo, varía de 0.6 a 1.2, en los estudios de cohorte
- Se ha demostrado que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen un familiar con cancer de Mama por línea directa, mas frecuente, comparado con mujeres sanas
- No se ha realizado ningún estudio que analice como factores de riesgo a la diabetes mellitus, así como al síndrome de ovario poliquístico al mismo tiempo para el desarrollo de cancer de mama



HIPOTESIS

- Las pacientes con Cáncer de Mama y Diabetes mellitus, tienen el antecedente de haber cursado con síndrome de ovario poliquístico en un 3%, comparado con las pacientes con Cáncer de Mama sin diabetes Mellitus

OBJETIVO GENERAL

Descripción de frecuencia de SOP en pacientes con cáncer de Mama y Diabetes Mellitus en pacientes del ISSSTE, en dos hospitales de la ciudad de México (CMN 20 de Noviembre y Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez)

Objetivos Particulares

Establecer la prevalencia de SOP en pacientes con cáncer de Mama y Diabetes Mellitus

Corroborar la prevalencia de los factores de riesgo asociados a cáncer de Mama en Mujeres del ISSSTE de la ciudad de México.

Evaluar el estadio Clínico de las pacientes con cáncer de Mama y Diabetes Mellitus

Describir el tratamiento de las pacientes con DM2 y Cáncer de Mama

OPERALIZACION DE VARIABLES

- Variable independiente presencia o no de SOP
- Variable dependiente Pacientes con cáncer de Mama y Diabetes Mellitus

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, retrospectivo de casos y controles

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra será en base al número total de casos reportados por el servicio de estadística del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez que tengan cáncer de Mama que hayan estado hospitalizados durante el periodo comprendido de enero del 2006 a diciembre del 2011 que son un total de 547 casos reportados de cáncer de mama, se tomara una muestra representativa en base a la prevalencia reportada internacionalmente (7%), así como en el único estudio Mexicano que reporta la asociación de Diabetes Mellitus y cáncer de Mama (14%), se tomara una muestra de 80 pacientes con cáncer de mama.



MATERIALES Y MÉTODOS

Una vez analizados los expedientes de 80 pacientes con Cáncer de Mama, se encontraron a las pacientes con Diabetes Mellitus, se buscara intencionadamente en estas pacientes con DM2 y Cáncer de mama, el antecedente de SOP, en base a los criterios de Rotterdam, una vez encontrados los casos de que tengan el antecedente de SOP, Cáncer de Mama y Diabetes Mellitus se compara con un grupo control que tendrá como factor común cáncer de Mama.

Se procederá a analizar los expedientes clínicos así como una historia clínica completa.

RESULTADOS

Se incluyeron 69 pacientes con cáncer de Mama, encontrándose los siguientes datos: 75% no tiene antecedentes familiares de Cáncer de Mama, el 25% restante tiene un familiar en primera línea con cáncer de Mama, encontrándose un OR de tener DM2 y algún familiar con esta patología de 5.55 IC 95 (0.798 -38.71) , solo 2% de las pacientes tenían estas características es decir diabéticas con familiar en primera línea con cáncer de Mama, respecto al antecedente de Diabetes Mellitus se encontró que 47% tenían un familiar con esta patología, 26% de las pacientes son diabéticas encontrándose un OR de 0.458 IC95(0.194-1.082), 12% de las pacientes tenían un familiar con DM2 y ellas también tienen la enfermedad.

43% de las pacientes tenían un periodo menstrual anormal, con inicio de vida sexual en un 49% entre los 15 y 20 años de edad, 37% no utilizaba método de planificación familiar, 24% de las pacientes se les diagnosticó cáncer de Mama durante la menopausia.

Se encontró que 20% de las pacientes con irregularidades menstruales tenían un familiar de primera línea con antecedente de cáncer de mama, con un OR de 1.308 con IC 95% (0.645-2.653).

Con respecto a la complexión física de las pacientes se encuentra que 33% tenían sobrepeso al diagnóstico de cáncer de Mama, 27% obesidad, 21% normal y el 19% se ignora el peso y la talla al momento del diagnóstico, el 50% de las pacientes diabéticas tienen sobrepeso u obesidad, 57% de las pacientes con irregularidades menstruales tienen sobrepeso y obesidad Véase Tabla 1 y gráfico 1

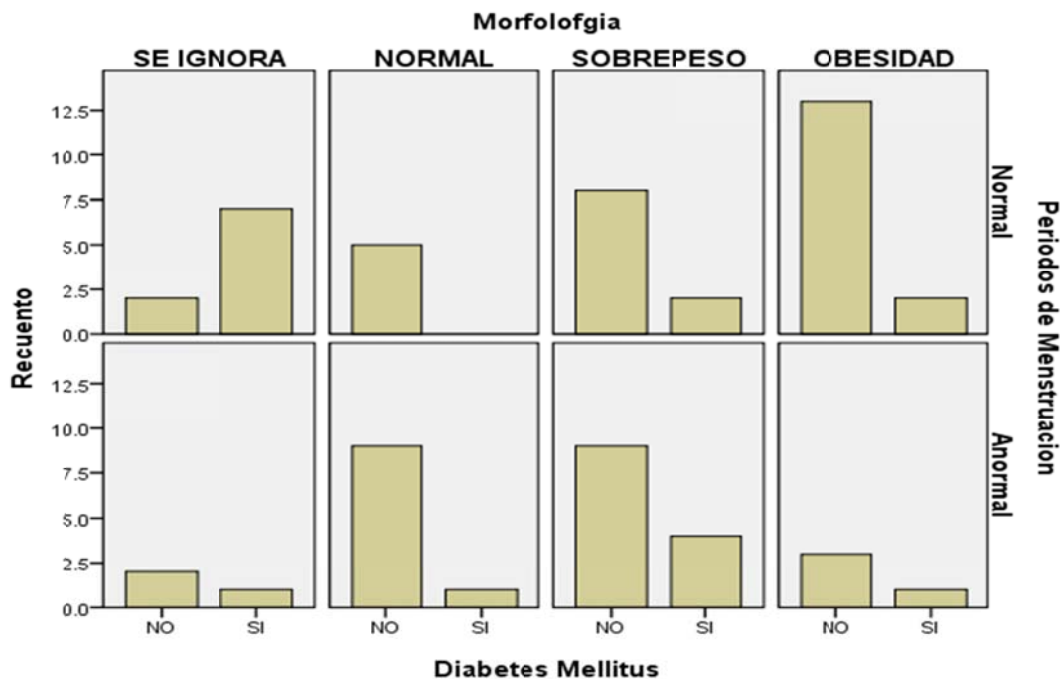


Tabla 1 Distribución de Periodos de Menstruación en base a Morfología

		Periodos de Menstruacion		Total
		Normal	Anormal	
Morfología	SE IGNORA	9	3	12
	NORMAL	5	10	15
	SOBREPESO	10	13	23
	OBESIDAD	15	4	19
Total		39	30	69

Como podemos observar en la Tabla 1, se demuestra que el 56% de las pacientes tenían un periodo menstrual normal, el 46% un periodo anormal de estos casos se entiende que el 57% tenían sobrepeso u obesidad. Sin encontrarse una asociación clara entre IMC y periodos menstruales en el contexto de pacientes con cáncer de Mama.

Grafico 1 Distribución de casos en base a características de DM2, Menstruación, Morfologia





Se encontró que 20% de las pacientes con irregularidades menstruales tenían un familiar de primera línea con antecedente de cáncer de mama, con un OR de 1.308 con IC 95% (0.645-2.653).

El odds ratio que existe entre Síndrome de ovario poliquístico y DM2 es de 1.209 con IC 95% (0.533-2.743).

Con respecto a los otros factores asociados al cáncer de Mama según el modelo de Gail, se encontró lo siguiente: 34% de las pacientes antecedente de tabaquismo. Edad de menarca 6% a los 10 años, 23% a los 11 años, 24% a los doce años, 19% a los 13 años, 13% a los 14 años, 12% a los 15 años y solamente 3% a los 16 años. Solamente el 13% de las pacientes tenían antecedente de alcoholismo. 60% de las pacientes tuvieron de 2 a 5 embarazos, y solamente el 4% nunca se embarazó. 65% alimentaron al seno materno entre un periodo mínimo de 6 meses a cada hijo, 35% nunca amamantó, sin embargo, 62% de estas pacientes tuvieron de 2 a 5 hijos. Referente a la estirpe histológica se encontró que la estirpe más frecuente fue el carcinoma ductal. Véase Tabla 2.

Tabla 2 Frecuencia de Tipo de Cáncer de Mama

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos CARCINOMA LOBULILLAR	9	13.0	13.0
ADENOCARCINOMA DUCTAL	4	5.8	5.8
Se desconoce	7	10.1	10.1
CARCINOMA DUCTAL	29	42.0	42.0
CARCINOMA MIXTO	4	5.8	5.8
CARCINOMA MEDULAR	1	1.4	1.4
CARCINOMA CANALICULAR	5	7.2	7.2
CARCINOMA PAPILAR	3	4.3	4.3
ADENOCARCINOMA CANALICULAR	1	1.4	1.4
ADENOCARCINOMA MUCINOSO	3	4.3	4.3
ADENOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO	3	4.3	4.3
Total	69	100.0	100.0

Se encontró en los expedientes que solamente 36% tenían el reporte de receptores de estrógeno (64% positivos y 36% negativos), lo mismo sucede con receptores de progesterona es decir solo un 40% de la población de estudio tenía en el expediente el reporte de este receptor siendo 42% positivas y 58% negativas. Para HER2 solamente se encontró el dato en un 42% de los expedientes revisados (31% son positivas para este marcador y 69% son negativas) realizando en



análisis se encuentra que ninguna de las paciente cumple con triple marcador positivo, sin embargo, para triple marcador negativo se encuentra solamente 6 casos que representa el 9% de la población analizada.

Realizando la asociación entre anormalidades menstruales y receptores hormonales se encuentra que del total de pacientes con irregularidades menstruales (30 casos) se encuentra que 40% tenían receptor de estrógenos+, para progesterona se encontraron 26% de los casos es decir 8 pacientes con irregularidades menstruales tenían receptores de progesterona, así mismo para receptor HER2 se encontraron 47% negativas y solamente 5 casos positivos, sin embargo, no se puede realizar algún análisis de factor de riesgo debido a la cantidad de pacientes, así como a la falta de resultados por parte del expediente.

Lo mismo sucede para asociación entre Diabetes Mellitus y Receptores hormonales, de las 18 pacientes con DM2, se encuentra que solo 4 casos es decir 22% tienen receptor de estrógeno positivo, 16% tiene receptor de progesterona positivo, para HER2 se encuentra solamente en un 5% positivo para este tipo de pacientes, por tal motivo una asociación fuerte no se puede describir en base a la cantidad de casos.

26% de las pacientes tenían metástasis, se desconoce si fue al momento del diagnóstico de cáncer de mama, o durante la evolución de la enfermedad, 49% no tenían metástasis, y el 24% restante se ignora ya que en el expediente no se comenta o evidencia metástasis, no existe relación entre DM2 y presencia de metástasis en estas pacientes, ya que solo 3 pacientes con DM2 tenían metástasis que representan el 18% del total de pacientes con metástasis que son 18 casos, sin embargo, para la relación anormalidades menstruales metástasis se encontró que el 50% de los casos con metástasis tenían el antecedente de anormalidades menstruales. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron hueso y pulmón en un 22% respectivamente del total de pacientes con metástasis evidenciadas.

El 27% de las pacientes con cáncer de Mama se desconocía el estadio clínico de la enfermedad, ya que estas llegaron con tratamiento en otra unidad hospitalaria. 18% de las pacientes se encontraban en estadio IV según TNM, la relación entre DM2 y estadio clínico de la enfermedad no está esclarecida ya que solamente 4 pacientes con DM2 tenían un estadio IIA, 3 tenían estadio clínico IV, y el resto de las pacientes con diabetes se desconoce el estadio por haberse tratado fuera de la unidad hospitalaria al inicio de la enfermedad, de igual forma sucede en el caso de anormalidades menstruales y el estadio clínico de la enfermedad, solo 6 pacientes son SOP están en estadio clínico IIA, sin tener significancia estadística. El tratamiento quimioterapéutico de las pacientes con cáncer de mama en un 40% es con taxanos, el 10% con trastuzumab, 10% con gemcitabine/plaquitaxel, 27% con ciclofosfamida, doxurrobucina, 5 Fluoracilo, 4% con anastrozole,



1% con exemestano y el 7% restante se desconoce el esquema de tratamiento. Las pacientes con Diabetes Mellitus y cáncer de Mama, el tratamiento es en un 55% con metfotmina

DISCUSIÓN

La relación entre cáncer de Mama y Diabetes Mellitus esta descrita, encontrándose en la literatura una prevalencia de un 18%, en este trabajo de investigación se encontró una prevalencia de un 26%, sin embargo, al realizar los análisis estadísticos no se encontró esta asociación como factor pronóstico, ya que las pacientes con estadios clínico más agresivos, no se relacionaban con la presencia de DM2, sin embargo, se encontró que 26 pacientes tenían síndrome de ovario poliquístico, es decir un 43% de las pacientes con cáncer de Mama tenían este trastorno, por el momento este es el primer estudio que reporta esta condición, se ha reportado por Angiolo et-al que los pacientes con SOP tienen con más frecuencia un familiar con cáncer de Mama en comparación con pacientes sin SOP, por lo que existe una asociación positiva entre una historia familiar con cáncer de Mama y SOP, en este trabajo se encontró que 43% de las pacientes con cáncer de Mama tienen el antecedente de síndrome de ovario poliquístico definiéndose como irregularidad menstrual, de estas pacientes el 20% tenían un familiar en primera línea con cáncer de mama, encontrándose un OR 1.39, este dato concuerda con los datos publicados por Ottar.

Como sabemos dentro de la fisiopatología del hiperinsulinismo, así como alteración en el receptor de insulina, supusimos que existía una vía en común para el desarrollo de cáncer de Mama, teniendo en cuenta dos poblaciones con resistencia a la insulina encontrándose que el riesgo de tener DM2 y Cáncer de Mama en pacientes con antecedente de SOP es de 1.209, este es un dato que concuerda con lo publicado por Tom Tanbo, existe muy poca información referente a la asociación de SOP y cáncer de mama, algunos estudios lo consideran factor protector, otros lo presentan como factor asociado al desarrollo, sin embargo, todos estos estudios se han descrito en población anglosajona, este es el primer estudio que describe esta asociación en población Mexicana, el RR reportado en estudios de Cohorte para pacientes con SOP y Cáncer de Mama es de 1.1, este valor es similar al encontrado en este estudio descriptivo.

Se ha demostrado que en pacientes con DM2 es más frecuente encontrar estadios avanzados de la enfermedad, así como metástasis, sin embargo, en este estudio no se encontró una diferencia significativa entre pacientes con metástasis que tenían DM2 y los pacientes con metástasis sin DM2, tal vez esto se deba a que no se encontró en el expediente si había evidencia demostrada de metástasis, referente a la asociación entre SOP y Metástasis sucede algo similar no hay diferencia estadística, debido quizás a la cantidad de pacientes.



Al parecer la hiperinsulinemia juega un papel en alguna ruta del desarrollo de la angiogenesis, así como alteraciones en los receptores de insulina, sin embargo, per se no parece estar tan relacionada.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio descriptivo que hace una relación de manera indirecta entre el síndrome de ovario poliquístico y el cáncer de Mama en población Mexicana, sin embargo, al ser descriptivo depende de los datos en el expediente, que en ocasiones no se encuentra, se demostró que existe un factor asociado al desarrollo de cáncer de Mama, sin embargo, se necesita realizar estudio de cohorte, o en su defecto ampliar el tamaño de la muestra encontrando todas las variables a analizar.

Se demostró que el SOP es un factor asociado al desarrollo de Cáncer de mama en el contexto de pacientes con Diabetes Mellitus, se necesita seguir a pacientes con SOP por largos periodos de tiempo y determinar si es un posible agente etiológico.

No se encontró una asociación clara entre el IMC y la aparición de cáncer de Mama, si existe una relación entre DM2 y sobrepeso u obesidad, al igual que el SOP.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Susan Higginbotham, Zuo-Feng Zhang, Dietary Glycemic Load and Breast Cancer Risk in the Women's Health Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:65-70
- 2.-Antonino Belfiore and Roberta Malaguarnera, Insulin receptor and cancer, *Endocrine-Related Cancer* (2011) 18 R125–R147
- 3.- Catherine Duggan, Melinda L. Irwin, Liren Xiao, Katherine D. Henderson, Associations of Insulin Resistance and Adiponectin With Mortality in Women With Breast Cancer, *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, VOLUME 29 _ NUMBER 1 _ JANUARY 1 2011
- 4.- Massimiliano Cazzaniga, Bernardo Bonanni, Aliana Guerrieri-Gonzaga, and Andrea Decensi, Is it Time to Test Metformin in Breast Cancer Clinical Trials?, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:701-705
- 5.- Jaclyn Lee Fong Bosco, Sussie Antonsen³, Henrik Toft Sørensen³, Lars Pedersen³, and Timothy L. Lash, Metformin and Incident Breast Cancer among Diabetic Women: A Population-Based Case–Control Study in Denmark, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 20(1); 101–11
- 6.-Antonino Belfiore and Roberta Malaguarnera, Insulin receptor and cáncer, *Endocrine-Related Cancer* (2011) 18 R125–R147
- 7.- V Costa, D Foti, F Paonessa, E Chiefari, L Palaia, G Brunetti¹, E Gulletta, A Fusco² and A Brunetti, The insulin receptor: a new anticancer target for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) and thiazolidinedione- PPAR γ agonists, *Endocrine-Related Cancer* (2008) 15 325–335
- 8.-Assiamira Ferrara, Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes, *diabetes care*, volume 34, april 2011
- 9.- Kimberly S. Peairs, Bethany B. Barone, Claire F. Snyder, Hsin-Chieh Yeh, Kelly B. Stein, Diabetes Mellitus and Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Clin Oncol* 29:40-46.2010



- 10.- Sang Min Park, Impact of Prediagnosis Smoking, Alcohol, Obesity, and Insulin Resistance on Survival in Male Cancer Patients: National Health Insurance Corporation Study, *J ClinOncol* 24:5017-5024. 2006
11. Kaaks, R., and Lukanova, A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc. Nutr. Soc.*, 60: 91–106, 2001.
12. Giovannucci, E. Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of cancer. *Horm. Res.*, 51 (Suppl. 3): 34–41, 1999.
13. Del Giudice, M. E., Fantus, I. G., Ezzat, S., McKeown-Eyssen, G., Page, D., and Goodwin, P. J. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.*, 47: 111–120, 1998.
14. Hankinson, S. E., Willett, W. C., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Michaud, D. S., Deroo, B., Rosner, B., Speizer, F. E., and Pollak, M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet*, 351: 1393–1396, 1998.
15. Toniolo, P., Bruning, P. F., Akhmedkhanov, A., Bonfrer, J. M., Koenig, K. L., Lukanova, A., Shore, R. E., and Zeleniuch-Jacquotte, A. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int. J. Cancer*, 88: 828–832, 2000.
16. Kaaks, R., Lundin, E., Manjer, J., Rinaldi, S., Biessy, C., Soderberg, S., Lenner, P., Janzon, L., Riboli, E., Berglund, G., and Hallmans, G. Prospective study of IGF-I, IGF-binding proteins, and breast cancer risk, in Northern and Southern Sweden. *Cancer Causes Control*, 13: 307–316, 2002.
- 17.- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer. A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856 – 62.
- 18.- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304 – 5.
- 19.-Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254 – 8.



20.- Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. New Users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care* 2009;32:1620–5.

21.- Currie C, Poole C, Gale E. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766–77.

22.-Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745–54.

23.- Sao Jiralerspong, Shana L. Palla, Sharon H. Giordano, Funda Meric-Bernstam, Metformin and Pathologic Complete Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic Patients With Breast Cancer, *J Clin Oncol* 27:3297-3302.2009

24.- Bethany B. Barone, Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA*. 2008;300(23):2754-2764

25.- Kathleen A. Cooney, Hyperglycemia, Obesity, and Cancer Risks on the Horizon, *JAMA*, January 12, 2005—Vol 293, No. 2

26.-James D. Lewis, Md, Msce, Assiamira Ferrara, Md, Tiffany Peng, Risk Of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone, *Diabetes Care* 34:916–922, 2011

27.- Fen Yin, Dennis Bruemmer, Florian Blaschke, Signaling pathways involved in induction of GADD45 gene expression and apoptosis by troglitazone in human MCF-7 breast carcinoma cells, *Oncogene* (2004) 23, 4614–4623

28.-Cristina Bosetti, Teresa Rodríguez, Liliane Chatenoud, Paola Bertuccio, Fabio Levi, Eva Negri and Carlo La Vecchia, Trends in cancer mortality in Mexico, 1981–2007, *European Journal of Cancer Prevention* 2011, 20:355–363

29.- Zapata - Benavides, S. Saavedra-Alonso, D. Zamora-Avila, C. Vargas-Rodarte, et-al, Mouse Mammary Tumor Virus-Like Gene Sequences in Breast Cancer Samples of Mexican Women, *Intervirolgy* 2007;50:402–407



- 30.- Stella M. Melanaa, Irene Nepomnaschy, Jennifer Hasaa, AlinaDjougariana, Anna Djougarian, James F. Hollanda, Beatriz G.T. Pogo, Detection of human mammary tumor virus proteins in human breast cancer cells, *Journal of Virological Methods* 163 (2010) 157–161
- 31.- Stella M. Melana, Irene Nepomnaschy, Michael Sakalian, Andrea Abbott, Jennifer Hasa, James F. Holland, and Beatriz Pogo G.T. Characterization of Viral Particles Isolated from Primary Cultures of Human Breast Cancer Cells, *Cancer Res* 2007; 67: (18). September 15, 2007
- 32.- Wang Y, Holland J, Bleiweiss IJ, et al. Detection of mammary tumor virus env gene like sequences in human breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:5173–9.
- 33.- Alejandro Vazquez-Martin, Cristina Oliveras-Ferraro and Javier A. Menendez, The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (*erbB-2*) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells, *Cell Cycle* 8:1, 88-96; 1 January 2009
- 34.- M. Hachana, M. Trimeche, S. Ziadi Prevalence and characteristics of the MMTV-like associated breast carcinomas in Tunisia, *Cancer Letters* 271 (2008) 222–230
- 35.- Shichong Liao, Jinxin Li, Lijun Wang, Yimin Zhang, Changhua Wang, Mingbo Hu, Biao Ma, Geng Wang, Shengrong Sun, Type 2 Diabetes Mellitus and Characteristics of Breast Cancer in China, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 11, 2010
- 36.- Robles-Castillo J, Ruvalcaba Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *GinecolObstetMex* 2011;79(8):482-488.
- 37.- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 931–39.
- 38.- Andrew Renehan, Ulf Smith, M Sue Kirkman, Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity, *the lancet.com* Vol 375 June 26, 2010
- 39.- Emily Jane Gallagher and Derek LeRoith, The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer, *Trends in Endocrinology and Metabolism* 21 (2010) 610–618
- 40.- Antonio Barraza Fernández, Nuevas evidencias en el cáncer de mama, *ProgObstetGinecol*. 2009;52(3):180-3



- 41.- Andrew L. Mason, Susanna Y. Gilady, and John R. Mackey, Mouse Mammary Tumor Virus in Human Breast Cancer Red Herring or Smoking Gun? *The American Journal of Pathology*, Vol. 179, No. 4, October 2011
- 42.-Romieu I, Lajous M.The role of obesity, physical activity and dietary factorsn the risk for breast cancer: Mexican experience.*SaludPublicaMex* 2009;51suppl 2:S172-S180
- 43.- X. He, F. J. Esteva, J. Ensor, G. N. Hortobagyi, M.-H.Lee & S.-C. J. Yeung, Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER21 breast cancer, *Annals of Oncology* December 2, 2011
- 44.-Schott S et al. Breast Cancer and Diabetes Mellitus. *ExpClinEndocrinol Diabetes* 2010; 118: 673 – 677
- 45.-Shichong Liao et al, Association between Diabetes Mellitus and Breast Cancer Risk: a Meta-analysis of the Literature *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 12, 2011
- 46.-Zhihua L, Yonghui L, Clinical Features and Molecular Phenotypes of Breast Cancer in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 12, 2183-88
- 47.-Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X, Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women, *GynecolObstet Invest.* 2010;69(4):274-80. Epub 2010 Jan 25.
- 48.- Miguel A. Vargas-Carrillo,Gabriel Sánchez-Buenfil, Jorge Herrera-Polanco, Síndrome de ovarios poliquisticos: abordaje diagnóstico y terapéutico, *RevBiomed* 2003; 14:191-203.
- 49.- William, Essam, Hardiman, Familial associations in women with polycystic ovary síndrome.*Fertility and Sterility*, Vol 80, No 1, July 2005
- 50.- Ottar Lunde, Tom Tanbo, Polycystic syndrome:a follow-up study on diabetes mellitus, cardiovascular disease and malignancy 15-25 yaears after ovarian wedge resenction, *Gynecological Endocrinology*, December 2007, 23(12):704-709
- 51.-AngioloGadducci, AntonniGargani, ElisabettaPalla, Antonio Fanucchi, Andrea Riccardo Genazzani, Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: Is there a link? *GynecologicalEndocrinology*, April 2005; 20(4): 200-208