

## Obesidad en mujeres con cáncer de mama

Estudio de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Servicio de Patología Mamaria del Hospital Centenario

---

### Postulante a la especialidad de clínica médica:

Bárbara V. Scheitlin

e-mail: [bscheitlin@gmail.com](mailto:bscheitlin@gmail.com)

Dirección

- Dra. Celia Jaimet: Especialista en Clínica Médica
- Dra. Ma. Alejandra Bartoli: Especialista en Oncología Clínica
- Dra. Graciela Enria: Magíster Salud Pública

## Introducción:

El cáncer de mama es el más frecuente entre de las mujeres de occidente. Su incidencia está en constante aumento, es la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón en las mujeres (1). Se estima que unos 430.000 nuevos casos ocurren en Europa cada año, lo que representa el 29% de todas las malignidades en las mujeres en ese continente (26). En Estados Unidos ocurren unos 182.460 nuevos casos en el 2008 y 40.480 defunciones por esta patología en el mismo año (2). La probabilidad de que lo desarrolle una mujer durante su vida es diferente en los distintos países occidentales, variando desde un 5 a 10% (3).

Si el cáncer se circunscribe a la mama, la tasa de sobrevida relativa de cinco años asciende al 97%. Si se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales, la tasa de sobrevida relativa de cinco años es del 79%; si es a un sitio distante, la tasa de sobrevida relativa de cinco años es del 23% (4). Dentro de los factores de riesgo se pueden nombrar: exposición endógena a las hormonas, la terapia hormonal de reemplazo, dieta y estilo de vida. La presencia en la historia familiar de cáncer representa un antecedente importante para su desarrollo, aunque sólo representen el 4-5% del total de los casos. Por lo tanto se piensa que la variación geográfica del mismo en los distintos países sugiere que su incidencia riesgo estaría determinado por la relación de distintos factores del ambiente y del estilo de vida de las pacientes (dieta rica en grasas, sedentarismo...etc.) (5).

La obesidad demostró ser un factor para el incremento del riesgo en un 30 al 50% en las mujeres post menopáusicas, no siendo lo mismo para las pre-menopáusicas, es donde tendría un efector protector. Esto podría deberse a que el tejido adiposo es el principal productor de estrógenos extragonadales. La exposición a estos en las post-menopáusicas podría tener un efecto en la iniciación y promoción del cáncer. Además se sugiere que un IMC elevado está asociado con niveles elevados de Insulina y de Factores de crecimiento insulínico (IGFs), los que podrían relacionarse a un incremento en el desarrollo de esta enfermedad. Esto es importante debido a que en la peri y post menopausia, las mujeres presentan mayor acumulación de grasa, en especial la abdominal, la cual está asociada a hiperinsulinemia, la cual es un factor de riesgo para el cáncer de mama.

## Justificación del tema

El cáncer representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En el año 2000, los tumores malignos fueron la causa del 12% de los casi 56 millones de muertes que se produjeron en el mundo por todas las causas. Para ese mismo año, 5.3 millones de hombres y 4.7 millones de mujeres presentaron tumores malignos (6)

La suma de las cinco tasas de mortalidad más frecuentes en mujeres, representa en el mundo el 53.5% del total de causas tumorales, en tanto que en Argentina representan el 52.5%. Tal como sucede con los varones, los datos nacionales difieren respecto de algunos de los tumores listados en el perfil mundial (7). El análisis de la mortalidad por cáncer de mama en Argentina y en la región Central durante las dos décadas, de 1980 al 2001, reveló una leve tendencia creciente de las tasas. En la región Noroeste argentino (NOA) las tasas aumentaron algo más, con un porcentaje estimado de cambio anual cercano al 2%. En las provincias argentinas, las tasas de mortalidad por cáncer de mama variaron entre 32,7 y 13,5/100.000.

El cáncer de mama presenta a nivel mundial la incidencia mas alta de cáncer en la población femenina (22.3% de los nuevos casos en 2002), duplicando la tasa de incidencia del cáncer de cuello uterino, que se encuentra en segundo lugar (9.8% de los nuevos casos en ese año). Esta incidencia muestra un ligero predominio en poblaciones desarrolladas. Respecto de la sobrevida, en Estados Unidos el 80% de las mujeres diagnosticadas se encuentran con vida luego de 5 años, a diferencia de América del Sur o de África, donde ese porcentaje es del 67% y 32% respectivamente (8)

La tabla a continuación ilustra los cinco tumores con mayor tasa de mortalidad en la Argentina, en comparación con el perfil mundial (9):

**Tabla 1: mortalidad por cáncer en la mujeres en el mundo**

Mujeres								
	Mundial		Argentina		Canada		Ghana	
1	Mama	14,0%	Mama	20,4%	Pulmón	27,0%	Hematológicos	18,2%
2	Pulmón	11,3%	Utero	10,7%	Mama	23,0%	Mama	17,2%
3	Utero	11,0%	Colorrectal	9,0%	Colorrectal	16,9%	Utero	11,2%
4	Estómago	8,7%	Pulmón	6,9%	Páncreas	6,9%	Hígado	10,9%
5	Colorrectal	8,5%	Pancreas	5,5%	Ovario	6,4%	Cerebro	4,7%
	Total	53,5%	Total	52,5%	Total	80,2%	Total	62,2%

Fuente: Shibuya, 2003; Asociación Española de Cáncer, 2002; Wiredu, 2006; Public Health Agency of Canada, 2004

(10)

**Tabla 2: Mortalidad general para mujeres en Argentina**

### **Mortalidad por cáncer de mama. Argentina.**

Período	1988-89	1993-1996	1997-2000
Mortalidad Por cáncer de mama	20.9	26.63	26.70

(11)

Con respecto a la relación del cáncer de mama y la obesidad en literatura se expone lo que se desarrolla a continuación:

#### **Mujeres en la pre menopausia:** (12)

**Relación entre IMC y cáncer de mama:** a pesar de que la literatura no es del todo consistente, hay un consenso de opinión en la asociación negativa entre el IMC y el cáncer de mama en las mujeres pre menopáusicas. Aunque esta es estadísticamente significativa, este riesgo no es lineal. Muchos estudios han tratado de clarificar esta relación; en un meta análisis que utilizó 4 estudios de cohorte y 19 casos y controles, publicados dentro de los años 1966-1992, reportó que el riesgo es de 0.7 % comparando mujeres delgadas con obesas. Llegándose a la conclusión que la disminución del riesgo relativo (RR) de cáncer para las mujeres pre menopáusicas es significativa con el aumento del IMC. Esta conclusión fue analizada por el: "Pooling Project in Diet and Cancer"; aquí se llega a la conclusión de que esta asociación negativa existe.

Usando una aproximación diferente, un trabajo realizado por Pathak y Wittenmore de 1992, donde se evaluaron 7 poblaciones que presentaban diferentes riesgos de cáncer. Se analizaron mujeres en U.S.A (alto riesgo), Brasil, Grecia y los países que integraban la ex Yugoslavia (riesgo moderado) y Taiwán, Japón (bajo riesgo), llegándose a la conclusión que esta asociación sólo era evidente para la población con alto riesgo, hallándose además una relación positiva en la de bajo riesgo.

**Peso:** debido que la evidencia existente entre IMC y riesgo de cáncer en las pre menopáusicas es fuertemente positiva en los estudios de casos y controles que en los de cohortes. Esto se explicaría a la limitación en el diseño de estos últimos. Ya que a veces se mide el peso de referencia y no se lo vuelve a medir durante el seguimiento de la persona, y debido que la ganancia del peso en las mujeres ocurre con la edad, la capacidad de detectar una asociación entre el peso medido varios años antes del diagnóstico puede disminuir esta relación. Los datos obtenidos por el "Pooling Project on diet and cáncer" reportaron una relación inversa, donde el riesgo es del 0.58% en mujeres pre menopáusicas con peso mayor a 80 Kg. comparado a las que presentan rondando los 60 Kg.

**Distribución de la grasa y cáncer:** A pesar de que la evidencia no es del todo consistente, la mayoría de los estudios reportaron una asociación positiva entre la obesidad central y el riesgo de cáncer de mama en las mujeres pre menopáusicas. Esto fue reportado por Ballard-Bardash, los que evaluaron a las 2201 mujeres que participaron en el estudio de Framingham y en donde evidenciaron que las que se encontraban en los percentiles más elevados de obesidad central presentaban mayor riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, y este era independiente al estado menopáusico de la persona analizada. Reportes recientes de un estudio llamado ORDET (Hormones and Diet in the Etiology of Breast Cancer), determinó una asociación positiva entre la relación cintura cadera y el desarrollo del cáncer, pero esta misma conclusión no fue hallada en el trabajo realizado por Huang et al (1990) donde se analizó 47382 medidas antropométricas realizadas desde 1986 a 1994 en U.S.A. Esta inconsistencia en la literatura puede deberse a los diferentes métodos utilizados para evaluar la obesidad central. Sin embargo, se podría hablar de la existencia de esta asociación en la pre menopausia.

#### **Mujeres en la post menopausia:**

**IMC y cáncer de mama:** el IMC mostró una asociación positiva en la post menopausia en el “Pooling Project analysis”; sin embargo el incremento en el riesgo de cáncer, no se presenta de manera lineal en mujeres con peso por arriba de los 28 kg/m. Asimismo la edad, se considera como factor determinante en la interacción del peso y el riesgo de padecer esta enfermedad; debido a que se ha reportado una relación inversa entre obesidad y desarrollo del cáncer en mujeres menores de 49 años y se confirmó para las mayores de 80 años. Este estudio identifica a la edad como un determinante importante en el cambio del peso en la vida de las mujeres. Como se ha dicho anteriormente, en la premenopausia estas presentan una reducción del riesgo de esta enfermedad con la obesidad, por lo que parece poco probable que las mismas mujeres obesas de repente tengan mayor riesgo a esta patología cuando lleguen a la menopausia.

Al diferencia de lo hallado para en pre menopausia, el tiempo en que se produce el aumento del peso se ha encontrado que tiene una influencia significativa en las post menopáusicas, debido a que podría funcionar como promotor de la carcinogénesis.

**La ganancia de peso:** está en relación con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en la pos menopausia. Se encuentra reportado en un estudio de caso-control, en donde se analiza el peso en las diferentes edades. Aquí se concluye que existe una asociación inversa entre el peso y las edades jóvenes (15-20-25 años), pero reportó un incremento en el riesgo asociado a mayor peso durante la menopausia. Muchos estudios han indicado que el incremento tanto del peso como del IMC desde la adolescencia hasta la edad cercana al diagnóstico está asociado a un aumento en el riesgo relativo para desarrollar esta enfermedad en la pos menopausia (Paffenbarger et al 1980, Folsom et al 1990). Sin embargo lo más importante es la ganancia durante la edad adulta y antes de la menopausia, aunque a pesar de lo informado

ninguno de los estudios, que comparan ganancia pérdida de peso y cáncer no determinan si estos cambios se deben a ganancia o pérdida de músculo o grasa (13).

**Obesidad central:** si el peso en la menopausia es un marcador importante de riesgo según la evidencia, muchos estudios de cohorte fallaron en demostrar esta asociación. Se ha postulado que el tiempo de la ganancia del peso es una consideración importante. Una ganancia excesiva durante los períodos de cambio hormonal como la pubertad, embarazo, lactancia y menopausia podrían tener diferentes efectos fisiológicos en la localización de la grasa durante esos períodos (Stoll, 1999). La ganancia en la adolescencia es predominantemente en caderas y glúteos (adiposidad feminoide), al contrario durante el embarazo y menopausia esta es de carácter central (adiposidad androide). Por lo que Stoll postula que una ganancia excesiva podría llevar a una disfunción metabólica que traería hiperinsulinemia, con las consecuencias anteriormente descritas.

**Distribución de la grasa:** muchos estudios han encontrado que las mujeres con obesidad central presentan riesgo para desarrollar este cáncer en la menopausia, independientemente del peso. Shapira et al 1990 reportó en su estudio, en donde se evaluaron mujeres según la edad peso, talla, IMC. En el mismo de evidencio mayor depósito de grasa visceral en las mujeres con cáncer de mama. La diferencia cintura-cadera y especialmente la cintura, se han asociado con el riesgo de padecer cáncer de mama en la postmenopausia. La cintura se encuentra como predictor para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama. El patrón de obesidad abdominal, se creen que están genéticamente determinados y asociados con múltiples cambios hormonales y metabólicos, donde se incluye la insulino resistencia, hiperinsulinemia, la disminución de los niveles de SHBG y aumento de los niveles de andrógenos y conversión de este a estrógeno por parte del tejido adiposo. Todo esto explicaría el mayor riesgo que presentan están personas comparadas con las que presentan otro tipo de disposición de la grasa.

**Tamaño de la mama:** este es considerado un posible patrocinate el volumen del tejido mamario al riesgo. Los depósitos de grasa en la mama también contribuyen con la concentración local de los estrógenos y podrían actuar como depósito de los lípidos solubles carcinógenos. La literatura es inconsistente, a pesar de que la mayoría de los trabajos no reportó asociación.

**Síntomas tardíos:** La obesidad puede contribuir a que la detección de esta patología se haga de manera más tardía, lo que podría relacionar a la obesidad con estadios tardíos de esta enfermedad. Hall et al (1999) investigó la relación entre el estadio de la enfermedad, el IMC y el tamaño de la glándula, utilizó una base de datos de 1361 pacientes. En el mismo observó que los estadios tardíos se correlacionaban con un mayor IMC y de la mama. Por lo que se ha postulado que esta asociación es atribuible a síntomas tardíos en la auto detección. Sin embargo esta hipótesis no fue avalada por ningún trabajo.

#### **Obesidad y respuesta a la quimioterapia: (14)**

Se ha propuesto que la obesidad influiría en el pronóstico del cáncer de mama debido a un incremento del nivel de estrógeno circulante en plasma; por el factor de crecimiento de la Insulina y otros factores hormonales que promoverían el desarrollo de metástasis ocultas. Todo esto sería posible debido a que la obesidad afectaría la respuesta a agentes quimioterápicos, secundario a una alteración del clearance o metabolismo de las drogas.

En un artículo publicado por el Journal of Clinical Oncology, observaron que las personas con IMC altos presentaban tumores con factores de riesgo elevado y obteniendo luego de la neoadyuvancia menor respuesta patológica completa. Experimentando los pacientes obesos una menor sobrevida comparado con los no obesos. Se sabe que la respuesta patológica completa es un predictor de sobrevida en personas con cáncer de mama. En este estudio se vio, que los que presentaban un IMC mayor tenía una menor respuesta patológica completa luego de la neoadyuvancia y con la consiguiente menor sobrevida. Sin embargo no observó en esa población menor sobrevida relacionada a cáncer, como lo publicado por otros trabajos.<sup>21,23,24</sup> Estos hallazgos entonces podrían ser explicados a que se tendería a utilizar dosis de los agentes quimioterápicos su óptimas por temor a los efectos tóxicos.

#### **Características de la enfermedad en relación con el IMC: (15)**

En un artículo publicado por el Annals of Surgical Oncology del 2006 se analizaron las diferentes características del cáncer de mama y se realizó una comparación según el IMC de las pacientes, dividiendo a su población en las que presentaban peso normal, sobrepeso y obesidad. Este trabajo expone que su cohorte la mujeres obesas presentan tumores más grandes y se presentaban en estadio más avanzados. A su vez hallaron que las mismas tenían en mayor medida factores pronósticos que las hacía de más riesgo. Aquí también expresan que en un artículo publicado por Daniell en 1993 demostró que existiría una asociación independiente entre el status ganglionar y el IMC de las pacientes. Esto fue también avalado por Schapira en 1991. Este último mostró en una población de 248 mujeres obesas y post menopáusicas presentaron en mayor medida metástasis axilar que las mujeres sin obesidad. Sin embargo en un estudio retrospectivo que se realizo en Baltimore desde 1991-1997, que incluía 966 mujeres con reciente diagnóstico, el status ganglionar y su relación con IMC no fue estadísticamente significativo. Pero si observaron que las pacientes con IMC > 30kg/m presentaban un riesgo mayor para estadio II que las con peso normal.

## Objetivos del trabajo:

- *General*

1- Describir la relación de obesidad en las mujeres con cáncer de mama.

2- Establecer comparaciones evolutivas entre los distintos grupos.

- *Específicos*

1. Analizar las características relacionadas con el peso de las mujeres que fueron diagnosticadas con cáncer de mama en el Servicio de Ginecología de Hospital Provincial del Centenario.

2. Clasificar a las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama según sus características físicas y características principales de la enfermedad.

3. Describir la evolución de la patología según tipologías físicas establecidas.

4. Describir la evolución del cáncer en los grupos diferentes tipos de mujeres considerados.

## Metodología:

Para dar cuenta con los objetivos propuestos se realizará un estudio retrospectivo, utilizando como fuentes de datos secundarias las historias clínicas del servicio de Ginecología del Hospital Provincial del Centenario. Para ello se consideraran las recogidas en el período comprendido entre el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2005, previa solicitud del permiso a los responsables del servicio, guardando el anonimato de las pacientes.

Como todos los estudios retrospectivos que utilizan fuentes de datos secundarios, este presenta las dificultades de las características de los registros y los criterios vigentes en cada momento histórico, por ello, las categorías de análisis consideradas se ven limitadas. En este caso fueron agrupadas en: historia hormonal de las mujeres, antecedentes relacionados con la aparición del cáncer, obesidad, características y tipologías del cáncer, tratamientos y sobrevida, consideradas desde las variables que se consignan en las historias:

- Historia hormonal e las mujeres: edad al momento del diagnóstico, menarca, menopausia, paridad, lactancia, número de hijos: para evaluar la exposición a los estrógenos
- antecedentes relacionados con la aparición del cáncer



- antecedentes familiares de cáncer: haciendo hincapié en los antecedentes de cáncer de mama, debido a la existencia de mutaciones heredables.
- antecedentes personales, para estimar la presencia de otras patologías relacionadas con la obesidad.
- Obesidad: peso, talla, índice de masa corporal (estimado por el índice de Quetelet): lo que caracteriza a las mujeres en pacientes con obesidad, sobrepeso o peso adecuado. Se aplicaran los parámetros de la OMS
- Características y tipologías del cáncer: tipo anátomo-patológico y tamaño, receptores hormonales, estadio de la enfermedad: valorando si hay alguna cualidad que se presente con más frecuencia en los distintos grupos.
- Tratamientos y sobrevida: tratamiento realizado, tiempo a la primera recaída, estimando la respuesta al tratamiento y evolución de la enfermedad en las clases de mujeres.

Se excluyeron de este seguimiento todas aquellas que hayan realizado o realicen una terapia hormonal de reemplazo en la menopausia, debido a que se han demostrado un incremento en el desarrollo de esta patología con su uso. Y todas las historias clínicas que no se encontraban completas.

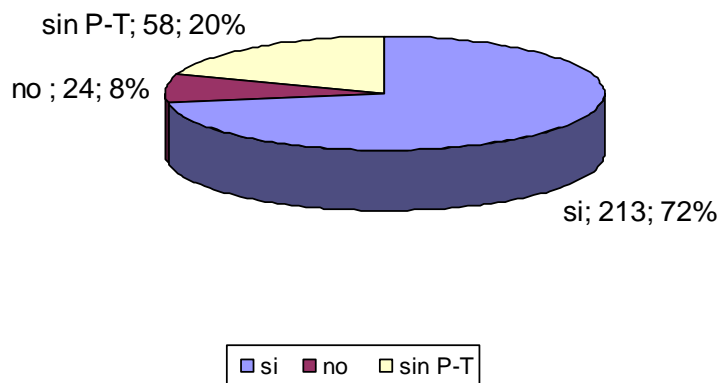
Los datos fueron registrados de la manera en que son consignados en la historia clínica, volcados en planillas confeccionadas a tal fin y procesados mediante el sistema informes de tablas y gráficos dinámicos. Para el análisis se utilizaron técnicas estadísticas provistas por el SPSS que establecen la asociación entre las variables propuestas.

## Seguimiento de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Servicio de Patología Mamaria del Hospital Centenario

Durante el período Enero 2000 a Diciembre 2005, se realizaron 296 consultas en el Servicio de Patología Mamaria, de estas 296 (14.67%) mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama.

De todas ellas **82 pacientes (28%)** no cumplían con los criterios de inclusión por las siguientes razones:

**Cuadro 3: Mujeres excluidas según razones**



*Sin P-T = sin peso ni talla*

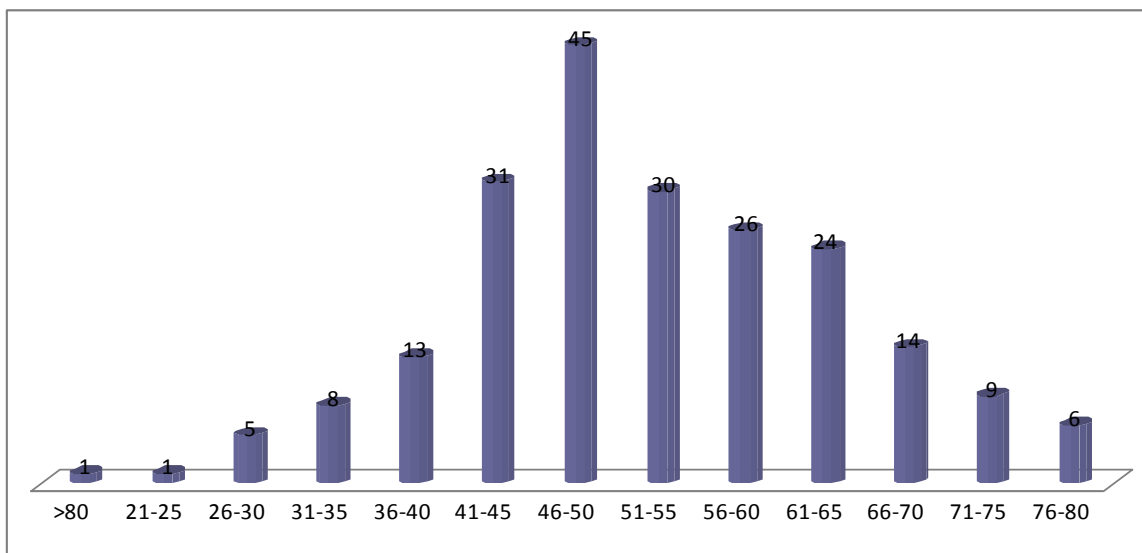
- 21 por presentar antecedente de cáncer de mama u otro tipo de cáncer.
- 3 porque realizaron algún tipo de terapia hormonal de de reemplazo.
- 58 historias clínicas no se obtuvo datos sobre el peso y talla de las pacientes al momento del ingreso a nuestro servicio.

A las **213** restantes, Se las clasificó según las edades:

El rango de edad de las mujeres estudiadas fue 24 a 83 años, con una media de 52.6 años. Agrupadas según rangos de 5 años. Se puede observar, que el 61.97% de las mujeres se encontraba dentro de los 41 y 60 años, con un pico máximo entre los 46-50.

Lo hallado coincide con lo reportado en la literatura, donde se habla que el pico máximo de incidencia de esta enfermedad estaría dentro 40 y 60 años, siendo muy poco frecuente en menores de 25 años (9). Su incidencia aumenta con los años: 10 casos cada 100000 hab. entre los 20-30 años aumentando a 300 casos a los 60 años. La edad media de diagnóstico en USA es 64, mientras que en otras regiones son 10 a 15 años más jóvenes. (16)

**Cuadro 4: Distribución de las pacientes según edad al momento del diagnóstico:**



Para considerar la situación física de obesidad, se calculó el índice de masa corporal (IMC) que presentaban al momento del diagnóstico, utilizando los parámetros de la O.M.S (17).

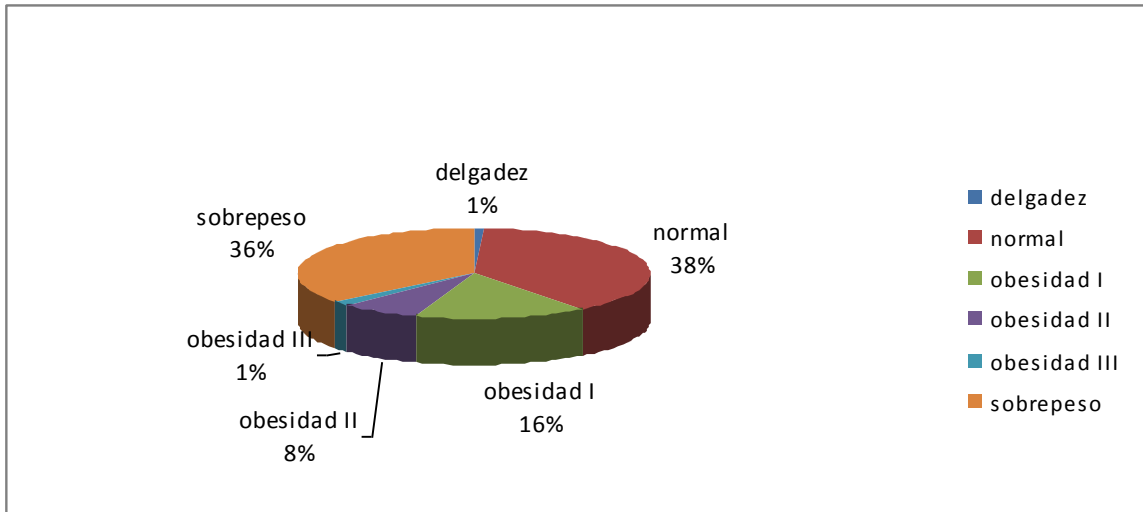
Infrapeso	<18.50
Normal	18.50-24.99
Sobrepeso	25-29.99
Obeso	>30
Obeso tipo I	30-34.99
Obeso tipo II	35-39.99
Obeso tipo III	>40

Obteniéndose las siguientes características de la población estudiada:

Se puede observar que 60.5% de las mujeres se encontraba con un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>, y dentro de este grupo las que predominaban eran las mujeres con sobrepeso (IMC 25 al 29.99 kg/m<sup>2</sup>) representando el 36% del total de las mujeres evaluadas.

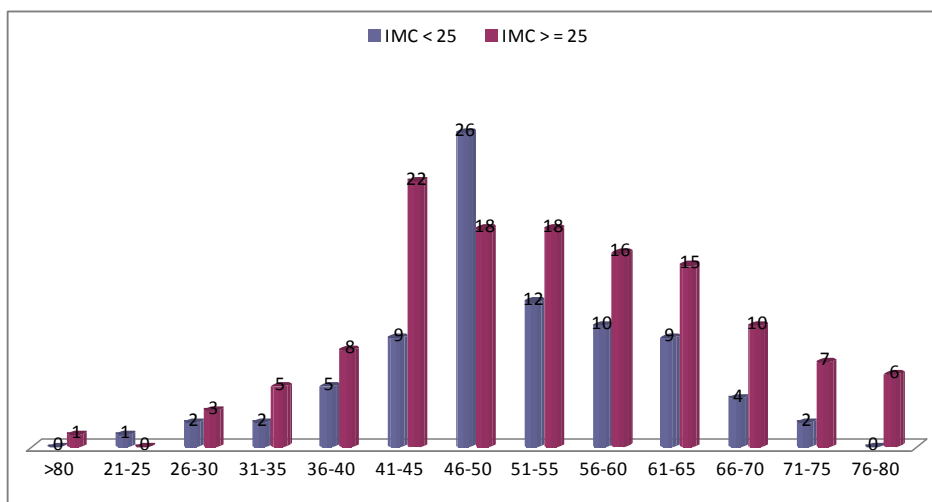
Lo siguiente expuesto se puede observar en el siguiente cuadro:

**Cuadro 5: Distribución de la población según IMC al momento del diagnóstico**



Al establecer la comparación entre IMC con la edad de las mujeres se observa que las mujeres que presentaban un IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>. Se puede evaluar que a partir de los 26 años predomina en las pacientes el aumento del IMC, situación que no se reproduce en el rango que va desde 46-50 años de este grupo estudiado.

**Cuadro 6: Comparación entre los diferentes rangos de edad y el IMC mayor o menor a 25 kg/m<sup>2</sup>**

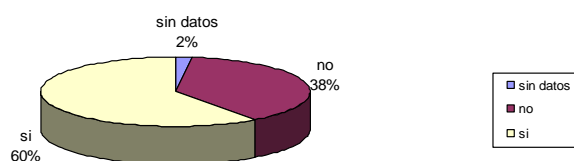


Además en las 213 mujeres ingresadas se le obtuvieron los siguientes datos, con el objetivo de evaluar la exposición a los Estrógenos que presentó la misma:

1. Menarca promedio: 13.04 años.
2. Menopausia promedio: 47.55 años.
3. 91% estuvo embarazada.
4. Paridad promedio: 3.23 hijos (1 a 16 hijos).
5. Lactancia materna la realizó el 80% de la población estudiada.
6. 60% era menopáusica al momento del diagnóstico.

Aquí podemos observar que nuestra cohorte presentó una exposición a estrógeno dentro de lo esperado, ya que tanto la menopausia y menarca se dieron en la edad promedio. Además la mayoría de las mujeres estuvo embarazada y la mismas realizaron lactancia a sus hijos.

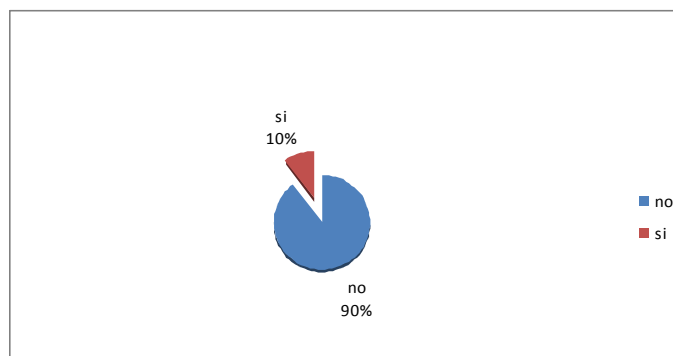
**Cuadro 7: Status menopausico al momento del diagnóstico:**



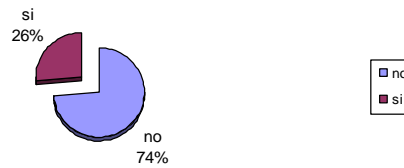
Se presentaron además entre sus antecedentes personales las siguientes características:

Aquí se puede evaluar que nuestra población estudiada presentaba al momento del ingreso un bajo porcentaje de patologías relacionadas con la obesidad y dentro de los antecedentes personales la historia de cáncer familiar se presentaba también en menor cuantía.

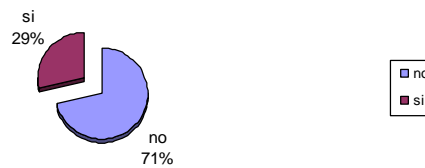
**Cuadro 8: porcentaje de mujeres con Diabetes.**



**Cuadro 9: porcentaje de mujeres con Hipertensión arterial**

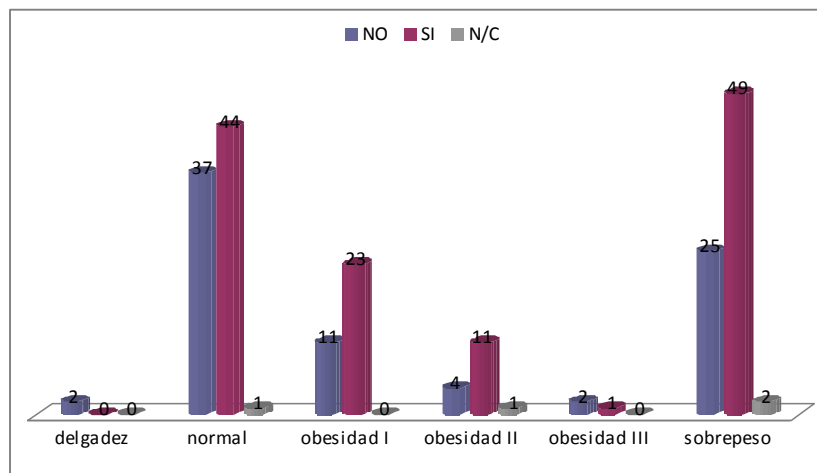


**Cuadro 10: porcentaje de mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama**



A continuación se decidió evaluar a las mujeres según su IMC y su status menopáusico, pudiéndose apreciar la aparición de la obesidad en la población hecho que viene describiéndose desde numerosos trabajos, lo que ha motivado a la implementación de programas destinados a tal fin (programa HADOB- PAMI). Las mujeres de esta cohorte presentan un índice mayor al esperado, de entre ellas el 65.62% son menopáusicas y el 51.85% no menopáusicas.

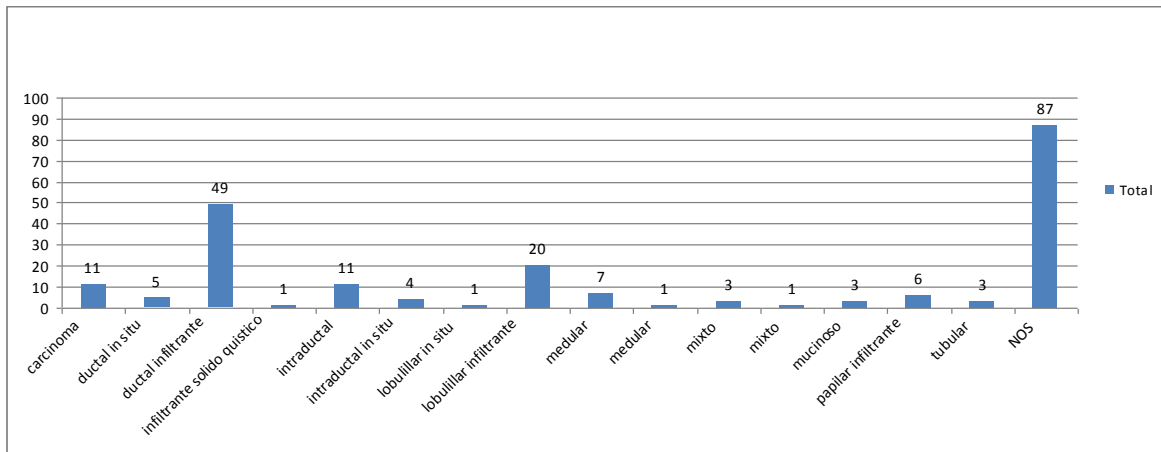
**Cuadro 11: Comparación entre el status menopáusico de la paciente y su clasificación según su IMC**



Según lo expresado con anterioridad se decidió evaluar los siguientes datos que se encontraban dentro de los resultados de anatomía patológica en donde se obtuvieron las siguientes comparaciones y resultados:

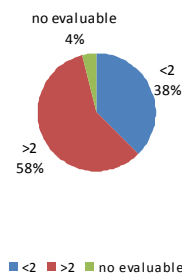
- El tipo histológico predominante fue el ductal infiltrante tipo NOS que representó en la muestra el 40.84%, seguido del ductal infiltrante que corresponde el 23% de todos los casos. Lo hallado coincide con la literatura, en donde la variedad ductal es la que predomina en frecuencia (18).

**Cuadro 12: Tipos histológicos de nuestras pacientes:**



- Tamaño tumoral: se decidió dividir la muestra en dos grupos según el tamaño mayor o igual a 2 cm o menor a 2 cm, aquí se obtuvo el siguiente porcentaje, y en donde podemos evidenciar que el 59% de las mujeres presentaban tumores con una medida mayor a los 2 cm de diámetro mayor.

**Cuadro 13: Porcentaje tamaño tumoral que presentaban nuestras pacientes:**

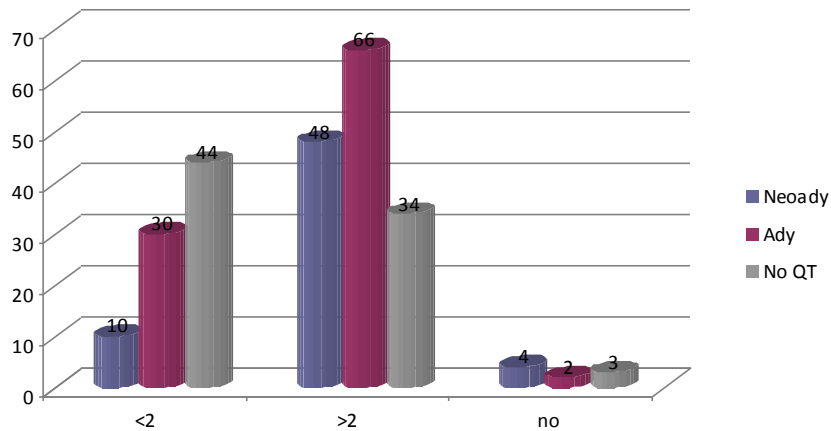


Se decidió realizar una comparación entre este tamaño y el tipo de tratamiento realizado. Un problema con el que nos encontramos aquí fue que el tamaño inicial del tumor se calculaba aproximadamente por examen físico. No todas las pacientes de la cohorte se les habían realizado Ecografía de inicio o se le midió el tamaño con tumorímetro con el objetivo de tener una medida más precisa del tamaño. Por tal motivo se recolectó el tamaño que presentaban las lesiones en lo informado por anatomía patológica.

En el caso de las pacientes que no realizaron tratamiento quirúrgico, este fue el informado por examen físico. Estas última sumaban en total 21 pacientes (10%) y fueron en su mayor medida mujeres con poca adhesión al tratamiento sugerido por el Servicio (esto se evaluara más adelante).

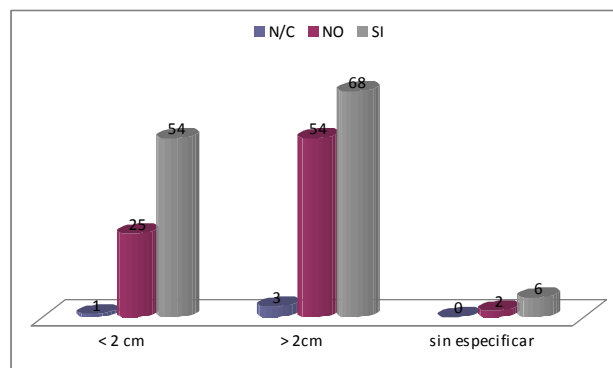
Como es de esperar, se evidenció la predominancia de tumores de menor tamaño dentro del grupo de las mujeres que no realizaron tratamiento quimioterápico. Esto se debería a que estas son las mujeres que se diagnosticaron en estadios tempranos (estadio 1), no requiriendo completar en su mayor medida con tratamiento sistémico (19).

**Cuadro 14: Comparación de tamaño tumoral y tipo de tratamiento realizado:**



Se realizo una comparación entre este tamaño tumoral y el status menopáusico. En el caso de las mujeres que presentaban tumores menores a los 2 cm, estos fueron 80 (37.55% del total). De estas 25 no estaban en la menopausia (31.25%) y 54 (67.5%) si lo eran. En el caso de los tumores con más de 2 cm de diámetro, estos fueron 125 casos (58.68% del total), en este grupo 54 mujeres no eran menopáusicas (43.2%) y las 68 restantes si lo eran (54.4%). En el gráfico a continuación podemos observar cómo queda distribuidas las pacientes analizando estas dos variables:

**Cuadro 15: status menopáusico y tamaño tumoral**

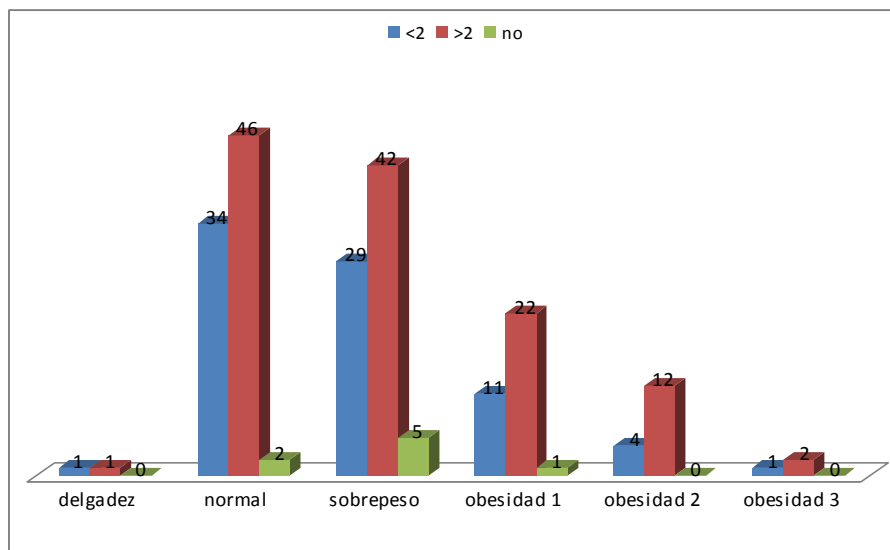




Se decidió comparar entonces el tamaño y el IMC, en donde se obtuvo los siguientes datos:

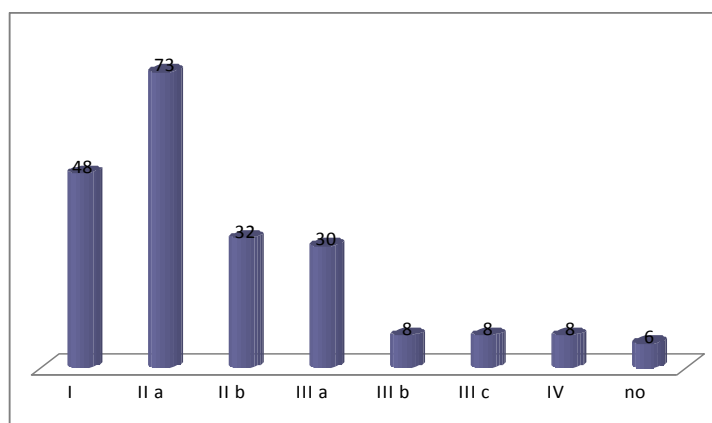
Se puede ver que nuestra población con tumores más grandes predominaban las mujeres que presentaban un IMC por arriba de 25 kg/m.

**Cuadro 16: se compara el tamaño tumoral y la clasificación según IMC:**



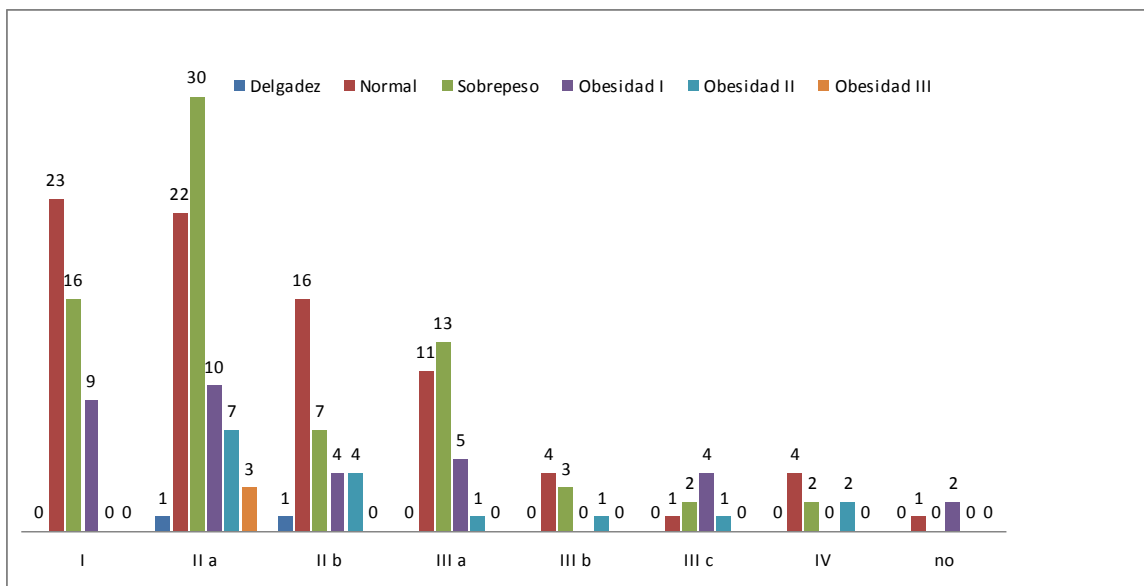
Se decidió entonces evaluar el estadio de la población estudiada según TMN, arrojando los siguientes resultados y pudiéndose observar que el mayor porcentaje de nuestra población se localizaba en el **estadio II a** (34.27%), siguiendo el **estadio I** (22.53%).

**Cuadro 17: Estadio de la enfermedad en la población estudiada al momento del diagnóstico:**



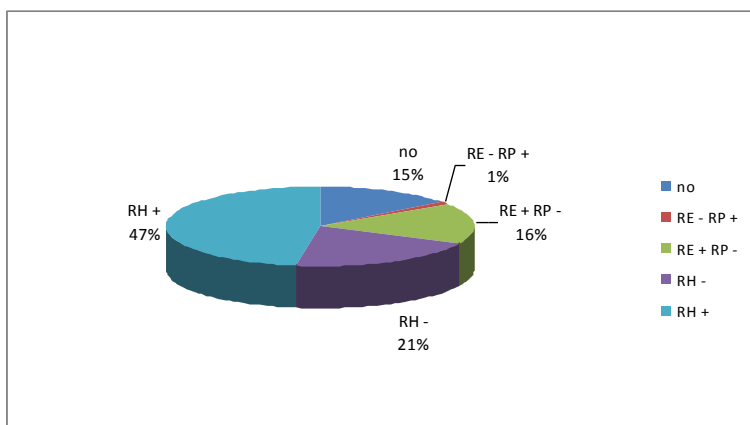
Se realizó una comparación entre su clasificación según el IMC y su respectiva distribución según el estadio de las pacientes, en donde se puede observar que presentaban mayor tendencia al sobrepeso se localizaba en el Estadios II a:

**Cuadro 18: donde se compara el estadio e IMC de nuestra población:**



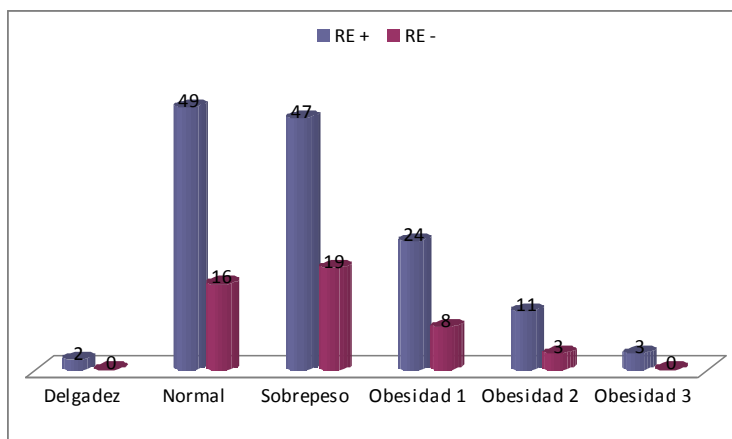
Otro factor importante en la futura decisión terapéutica de la paciente es la presencia o ausencia de los receptores hormonales para Estrógeno y Progesterona. En este trabajo no se pudo evaluar el Her 2 neu debido a que en esos años en Hospital Provincial del Centenario no se realizaba de manera rutinaria debido a su alto costo. Por tal motivo se decidió evaluar sólo los receptores hormonales de las pacientes. Aquí podemos ver como esta compuesta la población estudiada según sus receptores, presentando la población estudiada en mayor porcentaje receptores hormonales positivos (47%).

**Cuadro 19: porcentajes del status de los receptores hormonales de las pacientes:**



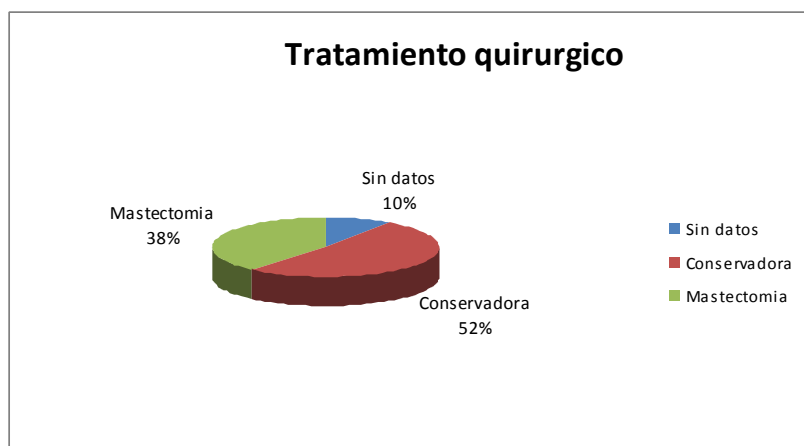
Simplificando esta comparación, y siguiendo lo que expresado en algunos artículos en lo que no encontraron relación entre el IMC y status del receptor de Estrógeno (20). Se decidió realizar lo mismo, analizando las mujeres con RE positivo y comparándolo a su clasificación según IMC. Nuestra población presentó 136 casos (74.75%) receptor de estrógeno positivo y sólo 46 tenía el RE (-). La presencia del RE (+) era más elevada en las pacientes con IMC >25 kg/m<sup>2</sup> representado el 62.5% de todos los tumores con RE (+)

**Cuadro 20: Status del receptor de estrógeno según IMC:**

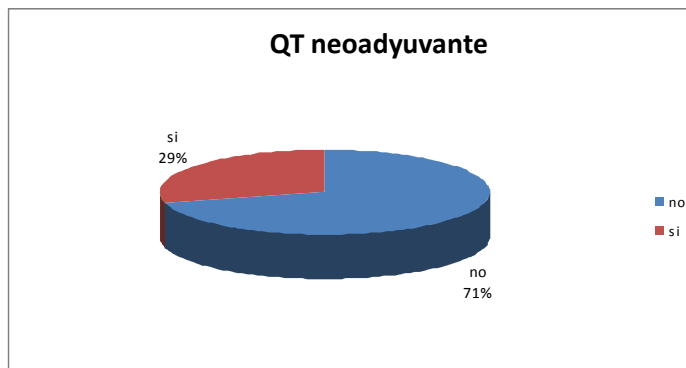


En los gráficos a continuación se puede observar que tipos de tratamientos recibió la población estudiada:

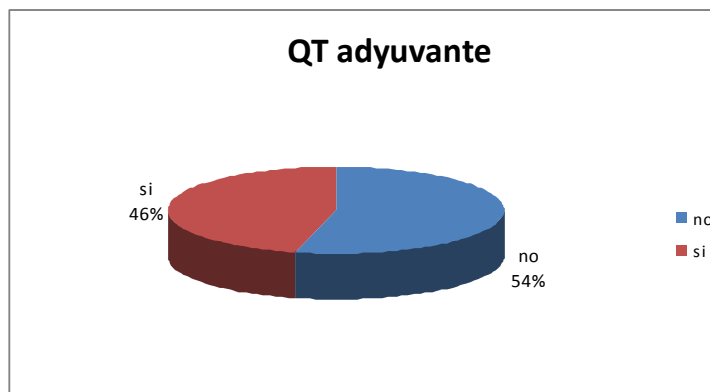
**Cuadro 21: tratamiento quirúrgico**



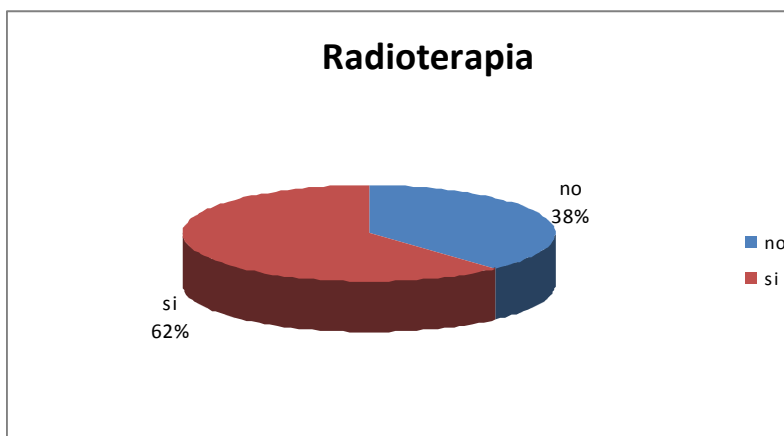
Cuadro 22: porcentaje de pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante



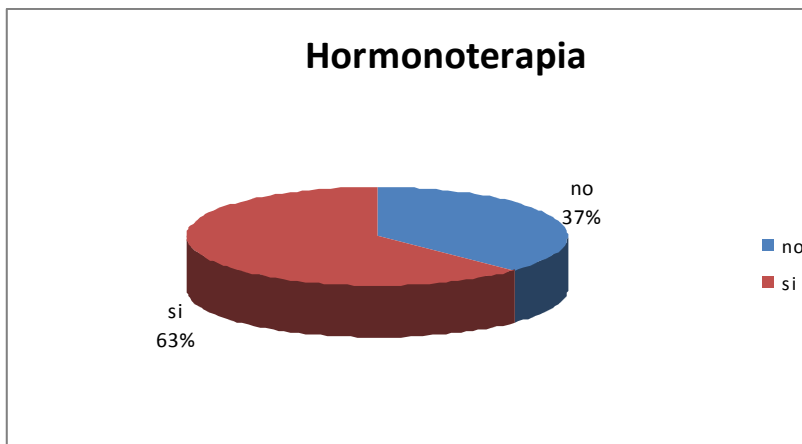
Cuadro 23: porcentaje de pacientes que realizaron quimioterapia adyuvante



Cuadro 24: porcentaje de pacientes que realizaron Radioterapia



**Cuadro 25: porcentaje de pacientes que realizaron Hormonoterapia**



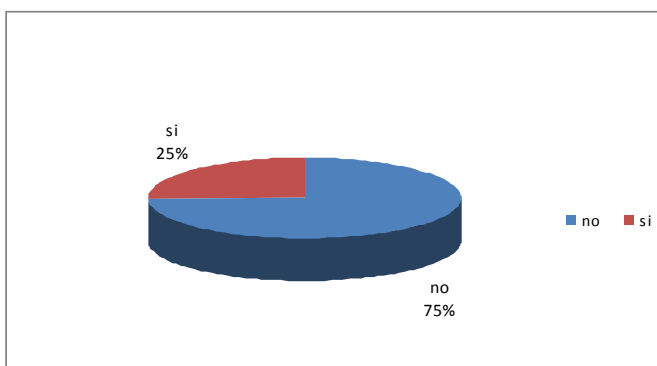
Se decidió extender el un seguimiento de las pacientes de la cohorte estudiada hasta Septiembre 2009. En este se recabó el tiempo promedio de seguimiento en meses que presentó la muestra y el tiempo en meses cuando se presentara o no la primera recaída de esta enfermedad.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

- 54 pacientes presentaron una recaída de su enfermedad, representado 25%
- Promedio en meses de seguimiento de la población: 45.54 meses.
- Promedio en meses de primera recaída: 41.46 meses.

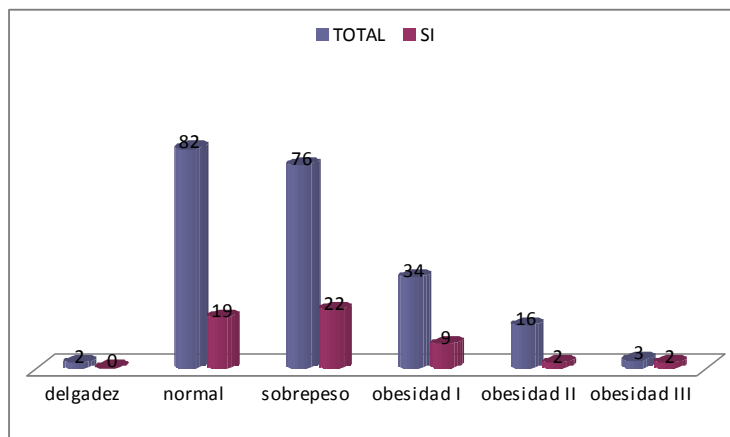
Se debe aclarar que este bajo porcentaje de recaída se puede deber a que nuestra población presentó en un 15.49% pérdida de su control al año y dentro de estas 11 pacientes (5.1%) sólo se les realizó el diagnóstico y/o cirugía no continuando su seguimiento en nuestro servicio. Dentro de los 24 meses esta pérdida representó el 6.1% de la cohorte y a los 36 meses del 4.2%. Las causas de pérdida de seguimiento fueron: dificultades en la adherencia al tratamiento en su mayoría, otras mujeres continuaron atención por obra social.

**Cuadro 26: Presencia de recaída tumoral en las pacientes:**



Además se decidió evaluar este dato y compararlo con la clasificación de las pacientes según su IMC, aquí se puede observar que esta estaba presente en mayor medida en la mujeres con obesidad III (66.60%)

**Cuadro 27: Recaída tumoral y su distribución según su IMC:**



Se procedió a continuación a calcular el tiempo cuando se producía la recaída en meses según si las mujeres presentaban un IMC mayor o menor a 25 kg/m. Aquí no se obtuvo diferencia entre las dos los grupos:

Tiempo promedio de recaída: se evaluo el tiempo promedio en meses a la primera recaída en los dos grupos de mujeres. En nuestra cohorte a diferencia de lo expresado en la literatura (7, 8) nosotros observamos nuestra población lo siguiente:

- IMC > 25 kg/m: 43.18 meses
- IMC < 25 kg/m: 38.80 meses

Esta diferencia se puede explicar debido a la pérdida de población que presentamos en nuestro estudio.

## Conclusion:

- ⦿ Existen un sin numero de estudios poblacionales que intentan explicar la asociación de la obesidad con el desarrollo de cáncer de mama.
- ⦿ En nuestra población observamos que el mayor porcentaje de la pacientes presentaba el IMC por arriba de 25 kg./m<sup>2</sup>
- ⦿ Coincidiendo con la literatura donde se habla de una asociación positiva entre obesidad y cáncer de mama en la post menopausia, un mayor porcentaje de mujeres post menopáusica presentaba peso aumentado.
- ⦿ Presentaron además estas mujeres con IMC >25 kg/m, mayor tamaño tumoral. Sin embargo este hallazgo no resultó relevante cuando se analizo la población por estadio tumoral.
- ⦿ Cuando se estudio la recaía de la enfermedad se evaluó que estas pacientes presentaban un porcentaje de recidiva mayor. Sin embargo al evaluar el tiempo, no coincide con la literatura lo que podría ser secundario a déficit en el seguimiento de los pacientes.
- ⦿ Podemos concluir que la obesidad se encontraría como un factor predisponente para el desarrollo de esta enfermedad, pero que no podemos evaluar si la misma afectaría en la evolución de la enfermedad y su pronóstico

## Referencias:

1. página de internet: National Cancer Institute; U.S National Institutes of Health; <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page2>
2. página de internet: National Cancer Institute; U.S National Institutes of Health; <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page2>
3. página de internet: Start Oncology in Europe; Organisation of European Cancer Institutes, European Economic Interest Grouping; [http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com\\_content&view=article&id=162%3Abreast-cancer-under-review&catid=38%3Abreast-cancer-cat&Itemid=53&lang=en](http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=article&id=162%3Abreast-cancer-under-review&catid=38%3Abreast-cancer-cat&Itemid=53&lang=en)
4. página de internet: National Cancer Institute; U.S National Institutes of Health; <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page2>
5. página de internet: Start Oncology in Europe; Organisation of European Cancer Institutes, European Economic Interest Grouping; [http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com\\_content&view=article&id=162%3Abreast-cancer-under-review&catid=38%3Abreast-cancer-cat&Itemid=53&lang=en](http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=article&id=162%3Abreast-cancer-under-review&catid=38%3Abreast-cancer-cat&Itemid=53&lang=en)
6. “¿Cáncer de rico y de pobre? La distribución del cáncer en las regiones argentinas Pedro Kremer; Centro de implementación de políticas públicas para la equidad y crecimiento; Mayo 2007.
7. “¿Cáncer de rico y de pobre? La distribución del cáncer en las regiones argentinas Pedro Kremer; Centro de implementación de políticas públicas para la equidad y crecimiento; Mayo 2007.
8. “¿Cáncer de rico y de pobre? La distribución del cáncer en las regiones argentinas Pedro Kremer; Centro de implementación de políticas públicas para la equidad y crecimiento; Mayo 2007.
9. “¿Cáncer de rico y de pobre? La distribución del cáncer en las regiones argentinas Pedro Kremer; Centro de implementación de políticas públicas para la equidad y crecimiento; Mayo 2007.
10. “¿Cáncer de rico y de pobre? La distribución del cáncer en las regiones argentinas Pedro Kremer; Centro de implementación de políticas públicas para la equidad y crecimiento; Mayo 2007.
11. Mortalidad por tumores malignos, 1993-1996 y 1997-2000”. Boletín Nro 96. Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Dirección de Estadísticas en Informaciones de Salud, Ministerio de Salud, República Argentina. Buenos Aires, junio de 2002
12. “Obesity, body fat distribution and breast cancer”; Julie A. Lovegrove Hugh Sinclair Unit of Human Nutrition, School of Food Bioscience; Nutrition Research Reviews (2002), **15**, 389–412 DOI: 10.1079.
13. “Review: The metabolic syndrome. A high-risk state for cancer?”; The American journal of Pathology, vol. 169, nº5, November 2006
14. “Review: The metabolic syndrome. A high-risk state for cancer?”; The American journal of Pathology, vol. 169, nº5, November 2006.
15. “Effect of Obesity on Presentation of Breast Cancer”; Porter; Inglis; Wood; Veugelers; Annals of Surgical Oncology, 13(3): 327)332; 2006
16. página de internet: Start Oncology in Europe; Organisation of European Cancer Institutes, European Economic Interest Grouping; [http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com\\_content&view=article&id=162%3Abreast-cancer-under-review&catid=38%3Abreast-cancer-cat&Itemid=53&lang=en](http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=article&id=162%3Abreast-cancer-under-review&catid=38%3Abreast-cancer-cat&Itemid=53&lang=en)



17. página de Internet: Organización Mundial de la Salud (O.M.S): [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/)
18. "Ginecología oncológica práctica"; Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker; 4º edición; 2005
19. "Pautas en Oncología. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer"; Instituto de Oncología Angel H. Roffo, 2008
20. "Effect of Obesity on Presentation of Breast Cancer"; Porter; Inglis; Wood; Veugelers; *Annals of Surgical Oncology*, 13(3): 327-332; 2006

### Bibliografía:

- "¿Cáncer de rico y de pobre? La distribución del cáncer en las regiones argentinas Pedro Kremer; Centro de implementación de políticas públicas para la equidad y crecimiento; Mayo 2007.
- "An overview of treatment for locally advanced, recurrent, and metastatic breast"; Hayes, D; Schipper, L; Savaresera, D; October 17, 2008; version 16.3; up to date.
- "Annals of Oncology"; ESMO Clinical Recommendations, 2008.
- "Atlas TMN: guía ilustrada de la clasificación TMN y p TMN de los tumores malignos"; C. Wittekind et al; 1º ed; Buenos Aires: Journal; 2007.
- "Cancer Management: a multidisciplinary approach"; Pazdur, R; Coia, L; Hoskins, W; Wagman, L; 10º edition, 2007-2008
- "Cancer, principles and practice of Oncology"; Vincent T De Vita Jr.; Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg.
- "Comorbidities of Obesity"; Kavitha, Shat, Schelbert; *Prim Care Clin Office Practice*; 36(2009) 271-285.
- "Effect of Obesity on Presentation of Breast Cancer"; Porter; Inglis; Wood; Veugelers; *Annals of Surgical Oncology*, 13(3): 327-332; 2006
- "El tejido adiposo como órgano endocrino"; Brandan, N; Llanos, I; Miño, C; Piccardo, P y col; Universidad Nacional de Nordeste; 2008
- "Entendiendo a la obesidad a través de la biología integrativa del adipocito"; Bastarrachea, R; Southwest Foundation for Biomedical Research.
- "Epidemiología de la obesidad en siete países de América Latina"; Montero, J.C; *Form Contin Nutr Obes* 2002;5(5):000-000.
- "Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer"; James D. Yager, Ph.D., and Nancy E. Davidson, M.D. *N Engl J Med* 2006;354:270-82; 2006 *Massachusetts Medical Society*.
- "Ginecología oncológica práctica"; Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker; 4º edición; 2005.
- "Nutrilogía Médica" Casanueva, E; Kaufer, M; Horwitz y col; 2001; Ed Panamericana.
- "Obesidad: causas, consecuencias y tratamiento"; Bauzá, C; Céliz, O y col; Ed Corpus, 2007.
- "Obesity, body fat distribution and breast cancer"; Julie A. Lovegrove Hugh Sinclair Unit of Human Nutrition, School of Food Bioscience; *Nutrition Research Reviews* (2002), **15**, 389-412 DOI: 10.1079.

- “Pautas en Oncología. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer”; Instituto de Oncología Angel H. Roffo, 2008.
- “Practice Guidelines in Oncology – v.1.2008”; National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
- “Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007”; A. Goldhirsch, W. C. Wood, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, H.-J. Senn & Panel Members; *Annals of Oncology* 18: 1133–1144, 2007
- “Relationship Between Obesity and Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy Among Women With Operable Breast Cancer”; *Litton; Gonzalez-Angulo; Warneke; Buzdar*; vol 26 num 25; sept 01 2008; *Journal of Clinical Oncology*.
- “Review: Oestrogen exposure and breast cancer risk”; Travis, R and Key, T; *Cancer Research UK, Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford, UK; Breast Cancer Res* 2003, **5**:239-247 (DOI 10.1186/bcr628)
- “Review: The metabolic syndrome. A high-risk state for cancer?”; *The American journal of Pathology*, vol. 169, nº5, November 2006.
- “Review: The metabolic syndrome. A high-risk state for cancer?”; *The American journal of Pathology*, vol. 169, nº5, November 2006.
- “Viewpoint: Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer?”; Eva Surmacz; *Breast Cancer Research* 2007, 9:301.
- “Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study”; *BMC Cancer* 2008, 8:278.
- Comité de Expertos de la OMS sobre la obesidad: *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO technical report series*, 894. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud, 2000
- “Modern Nutrition in health and Disease”; 10ª edición; 2006; Shils, Shike, Ross, Caballero; ed Lippincott Williams and Wilkins
- Mortalidad por tumores malignos, 1993-1996 y 1997-2000”. Boletín Nro 96. Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud, República Argentina. Buenos Aires, junio de 2002
- página de Internet: Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/283561-overview>
- -página de internet: National Cancer Institute; U.S National Institutes of Health; <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page2>
- página de Internet: Organización Mundial de la Salud (O.M.S): [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/)
- página de internet: Start Oncology in Europe; Organisation of European Cancer Institutes, European Economic Interest Grouping; [http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com\\_content&view=article&id=162%3Abreast-cancer-under-review&catid=38%3Abreast-cancer-cat&Itemid=53&lang=en](http://www.startoncology.net/site/index.php?option=com_content&view=article&id=162%3Abreast-cancer-under-review&catid=38%3Abreast-cancer-cat&Itemid=53&lang=en)

## **ANEXO**

### **Clasificación histológica del cáncer de mama:**

Se pueden identificar numerosos tipos histológicos de cáncer, que surgen en los conductos o en los lobulillos. Con algunas excepciones, parece que todos los carcinomas lobulillares se originan dentro de los pequeños conductos terminales de los lobulillos. Los carcinomas ductales suelen surgir de los conductos más grandes o intralobulillares. Sin embargo la diferenciación entre carcinoma lobulillo e intraductal se basa más en su aspecto histológico que en su sitio de origen (9).

Clasificación histopatológica Organización Mundial de la Salud (OMS)
--

#### **Tumores epiteliales:**

- Benignos: papiloma intracanicular, adenoma del pezón, adenoma tubular y del lactante.
- Malignos:

*No invasores:*

- ⇒ Carcinoma intraductal
- ⇒ Carcinoma lobulillar in situ

*Invasores:*

- ⇒ Carcinoma invasor (NOS)
  - ⇒ Carcinoma ductal invasor
  - ⇒ Carcinoma ductal invasor con predominio del componente intraductal
  - ⇒ Carcinoma lobulillar infiltrante
  - ⇒ Carcinoma mucinoso
  - ⇒ Carcinoma medular
  - ⇒ Carcinoma papilar
  - ⇒ Carcinoma tubular
  - ⇒ Carcinoma adenoideo quístico
  - ⇒ Carcinoma secretor (juvenil)
  - ⇒ Carcinoma apócrifo
  - ⇒ Carcinoma cribiforme
  - ⇒ Carcinoma con metaplasia
  - ⇒ Tipo escamoso
  - ⇒ Tipo fusocelular
  - ⇒ Tipo mixto
- Enfermedad de Paget

**Tumores mixtos de tejido conjuntivos y epiteliales:** fibroadenoma, tumor phyllodes, carcinosarcoma

**Tumores varios:** de tejidos blandos (incluye sarcomas), de la piel y tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides.

El cáncer ductal infiltrante o invasor es el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama que se presenta y abarca entre 70% y 80% de todos los casos en los Estados Unidos. En la mamografía se distingue por su aspecto estelar con micro calcificaciones.

Otros tipos de carcinoma ductal infiltrante son mucho menos frecuentes. El carcinoma medular constituye cerca de 5-8% de los carcinomas mamarios, surgen de los conductos más grandes dentro de la mama. El mismo puede ser de crecimiento lento, menos agresivo que el carcinoma ductal infiltrante usual. El carcinoma mucinoso (coloide) conforma menos del 5% de todos los cánceres y el comedocarcinoma representa menos del 1%. Este último casi siempre son tumores in situ. La denominación carcinoma papilar se utiliza para describir un carcinoma ductal de predominio no invasivo. Los carcinomas adenoide quísticos son extremadamente raros y son similares a los que se observan en las glándulas salivales. Tienden a ser bien diferenciados y a enviar metástasis en forma tardía (9).

### Diagnóstico (11-12)

Como en la mayoría de las enfermedades, la evaluación inicial se hará mediante lo que se puede llamar “tríada diagnóstica”, el cual consta del: examen clínico, Mamografía y resultado anatomopatológico.

En la historia clínica de la paciente, se evaluará los antecedentes personales (menarca, menopausia, embarazos, anticoncepción...etc.) y la historia familiar de patologías malignas. Como complemento a esta evaluación se encuentra el examen físico, dirigido a la glándula mamaria, huecos supraclaviculares y axilares para la detección de adenopatías.

Entre los estudios complementarios utilizados para el diagnóstico se encuentran la Ecografía, Mamografía, Centellograma óseo total y la Resonancia Magnética por Imágenes. Es conocido que para comenzar la evaluación de la glándula mamaria, además del examen clínico, se requiere de la Mamografía. Con este método se puede categorizar la lesión de la paciente según el Birads, que es una clasificación creada por el Colegio Americano de Radiología con el objetivo de transformar en cuantitativo el informe del radiólogo y unificar el idioma del informe. Esta categoría se divide en 5:

- Birads 0: esta imagen requiere evaluación con otro medio
- Birads 1: hallazgo dentro de los parámetros de la normalidad
- Birads 2: hallazgo benigno
- Birads 3: hallazgo probablemente benigno, con una probabilidad de cáncer del 2%
- Birads 4: que se subdivide en 4-A: con baja sospecha de malignidad (2-10%); 4-B: probabilidad mediana (11-40%); 4-C: la sospecha es alta, pero no clásica (41-80%).
- Birads 5: altamente sugestivo de malignidad, con una probabilidad del 80-92%

En cuanto a los otros exámenes complementarios, la *ecografía mamaria* sería útil cuando la el parénquima mamario es denso y es un complemento para evaluación de las pacientes luego de la Mamografía. En el caso de la *Resonancia Magnética* (RMI), presenta un sensibilidad mayor para detectar lesiones ocultas, pero debido a su alto costo no sería un método útil para screening, lo que la convierte por lo tanto en un complemento a la Mamografía, aumentando la sensibilidad de esta última a un 95% (13)

Sin embargo, como en toda patología maligna, el diagnóstico definitivo lo realiza la anatomía patológica. En el caso del cáncer de mama se puede realizar de diferentes maneras como puede ser a través de la citología y/o de la biopsia. La elección de cuál de estos métodos se realizará dependerá del estadio que presente la paciente, de lo que se consensúe el ámbito donde se trate la paciente, debido a que la citología mamaria se requiere anatómicos patólogos entrenados para su detección. Así mismo mediante esta última no se pueden realizar los estudios de receptores hormonales y Her 2 neu, muy útiles en la elección de la terapéutica, como se explicará más adelante.

Por lo tanto, una vez que se ha establecido el diagnóstico presuntivo o definitivo de la paciente se le solicitarán para adecuada estadificación los siguientes estudios:

- Laboratorio completo con hepatograma
- Radiografía Tórax frente
- Ecografía de Abdomen
- Centellograma óseo, para la detección de metástasis óseas. Este estudio se solicitará en todos los estadios III y IV, en el caso de que la paciente se encuentre en los estadios I y II, este se le solicitará si presentase síntomas o elevación de fosfatasa alcalina.

Con todos estos resultados se puede realizar la estadificación de la paciente, la cual debe hacerse acorde a la clasificación de World Health Organization (WHO) y el TNM del International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer, que es la siguiente:

#### **Estadificación del cáncer de mama (14)**

<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm
<b>T2</b>	Tumor >2, pero menor <5 cm
<b>T3</b>	Tumor >5 cm
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño, pero con extensión a la piel o pared torácica
<b>NX</b>	No evaluable
<b>N0</b>	Sin metástasis ganglionares
<b>N1</b>	Compromiso de 1-3 ganglios ipsilaterales
<b>N2</b>	Compromiso de 3-9 ganglios ipsilaterales
<b>N3</b>	Compromiso infra o supraclavicular ipsilateral con o sin adenopatía axilares. O presencia de más de 10 ganglios axilares
<b>MX</b>	No evaluable

<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
<b>M1</b>	Con metástasis a distancia

**Según lo que presente la paciente los estadios serán los siguientes:**

<b>ESTADIO 0</b>	Tis	N0	M0
<b>ESTADIO I</b>	T1	N0	M0
<b>ESTADIO II A</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>ESTADIO II B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>ESTADIO III A</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
<b>ESTADIO III B</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>ESTADIO III C</b>	cualquier T	N3	M0
<b>ESTADIO IV</b>	cualquier T	cualquier N	M1

#### **Aproximación terapéutica:** (15)

El mismo incluye el tratamiento local con cirugía o radioterapia o ambas, y en la enfermedad sistémica la utilización de quimioterapia, hormonoterapia, terapias biológicas o la combinación de las mismas.

La elección de los distintos esquemas terapéuticos se basa en los **factores pronósticos y predictivos** que presente la mujer. El factor pronóstico es una medida adoptada al momento del diagnóstico y que mide el resultado del tratamiento realizado, como es el período libre de enfermedad, supervivencia o control local de enfermedad; en cambio factores predictivos esta es una medida que predice respuesta o no al tratamiento.

En el caso del cáncer de mama dentro de estos factores se pueden nombrar los siguientes:

#### Factores pronóstico (16)

1. Presencia de metástasis ganglionar
2. Tamaño tumoral
3. Invasión vascular o linfática por la biopsia
4. Edad de la paciente
5. Grado histológico
6. Subtipo histológico
7. Receptores hormonales
8. Expresión del receptor Her 2 neu.

#### Factores predictivos:

1. Receptores hormonales
2. Expresión del receptor Her 2 neu

**Edad:** El riesgo de presentar cáncer mamario aumenta de manera constante con la edad. Es raro antes de los 25 años: este grupo contribuye con menos del 1% de los casos totales de la enfermedad. La incidencia aumenta de manera brusca después de los 30 años, con estabilización breve entre los 45 y 50 años. Las mujeres de 40-50 años pueden tener una menor mortalidad por la enfermedad que las de mayor edad. (9).

**Presencia de adenopatías:** una sobrevida media a 10 años del 70% y riesgo a recaída a los 5 años del 19%. Como se dijo en cuando el número de ganglios comprometidos aumentaba, mayor es la probabilidad de recaída de la persona, así es que con la presencia de 1-3 ganglios la recurrencia es de 30-40%, y entre 4-9 ganglios esta probabilidad aumenta al 44 habitualmente los tumores localizados en la glándula mamaria drenan hacia la axila, y el compromiso de estos representaría un indicio de que este se halla diseminado hacia otros órganos. Existen varios estudios que evalúan la sobrevida de las pacientes según la presencia o no de adenopatía locoregionales, demostraron que el número de ganglios afectados están directamente relacionados con la sobrevida de las pacientes. Se demostró que las pacientes que no presentaban compromiso ganglionar al momento del diagnóstico presentaban -70% y las mujeres que presentaban un compromiso de 10 ganglios o más este riesgo era del 72-80%. (16)

**Estatus de los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP):** ambos son miembros de la superfamilia de receptores hormonales nucleares. Están localizados en el citosol de las células target y operan como factores ligando-dependiente de la transcripción celular.

La expresión de estos en las pacientes con cáncer de mama, identificaría a las mujeres que se beneficiarían con la utilización de tratamiento anti estrogénico con drogas como el Tamoxifeno. Es un factor predictivo en mujeres con enfermedad avanzada o que se encuentren realizando adyuvancia. En general las mujeres con RE positivo son tumores bien diferenciados (11).

Se realizan de manera rutinaria en la evaluación de esta enfermedad. Es uno de los factores predictivos más importantes. (17)

**Capacidad proliferativa del tumor:** en general los tumores con un alto índice de proliferación presentan un peor pronóstico. En el caso del cáncer de mama, una alta proliferación celular se relacionaría con un peor grado tumoral, tumor en edades más tempranas, ausencia de la expresión de receptores para estrógeno y progesterona (17).

Los índices de proliferación se pueden incluir un sin número de técnicas en las que se encuentran: mitotic counts, thymidine labeling index, S-phase fractions, inmunohistoquímica utilizando anticuerpos monoclonales contra antígenos de proliferación celular como es el Ki-67 (19). Estos índices pueden ser útiles en las pacientes sin diseminación axilar, lo que podría sugerir que las mismas sean candidatas a realizar un tratamiento quimioterápico(17).

**Amplificación genética del HER2/neu:** es una proteína que participa en el crecimiento normal de las células. Se encuentra presente en algunos tipos de cánceres como son los de Mama y Ovario. Es un miembro del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Su activación lleva a la activación de la vía de la tirosina con la consecuente proliferación celular. Aproximadamente un 20% de los tumores de mama expresan este receptor, y por lo general se asocia a tumores de alto grado y proliferación, por lo que tendrían un peor pronóstico. La presencia de este receptor sería un factor predictivo de respuesta al tratamiento con terapias target como el Trastuzumab, que se desarrollará más adelante (8).

También es un factor predictivo de respuesta al tratamiento quimioterápico en base de Antraciclinas y Taxanos, aunque en este último la evidencia es controversial (18).

Es útil además como factor pronóstico en la enfermedad temprana, en donde la sobreexpresión del Her 2 neu se asocia con un peor pronóstico (18).

Con todas estas características se divide a las pacientes en distintos grupos de riesgo, y según donde se encuentre se podrá evaluar las diferentes conductas terapéuticas a seguir. La tabla siguiente se puede observar como estas características de la enfermedad conforman los tres grupos de riesgo (19):



FACTORES	RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO	
Mtt axilar *	Negativa	Negativa	Positiva: 1 a 3	Positivo
Her 2 neu	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Receptores hormonales	Positivo	Negativo	Negativo	
Tamaño tumoral	< = 2	>2	>2	
Invasión v�sculo linfática	Ausente	Presente	Presente	
Grado nuclear e histológico	G1	G2-3	G2-3	
Edad	> = 35	< 35	<35	

\* mtt axilar: metástasis axilares

Para incluirse en el bajo riesgo se deben cumplir todas las condiciones, en cambio para el riesgo intermedio o alto, con una sola condición alcanza (11)

### Tratamiento local de la mama: (11, 12, 18)

Esta enfermedad como en muchas otras su terapéutica ha cambiado durante el correr de los años. Sin embargo el tratamiento de elección sigue siendo el quirúrgico. Actualmente en los estadios tempranos, es factible la realización de tratamiento quirúrgico conservador o Cuadrantectomía. Esta técnica implica remover el tumor, sin extraer de manera excesiva tejido mamario normal. Con este tipo de cirugía se logra un resultado cosmético aceptable y presenta el mismo riesgo de recaída que si se realizaría una Mastectomía. Siempre y cuando se realice luego de la Cuadrantectomía la aplicación de Radioterapia en toda la mama o en la región tumoral. La elección de la táctica quirúrgica será de acuerdo a lo siguiente, siempre en consenso con la paciente.

#### Criterios para realizar cirugía conservadora: (11)

- Estadio 0, I y II
- Estadio III con neoadyuvancia.
- Relación volumen mamario y tamaño tumoral.
- Márgenes histológicamente negativos.

#### Contraindicaciones de esta cirugía se encuentran: (11)

Absolutas:

- Radioterapia mamaria previa.
- Microcalcificaciones difusas de características at picas.
- 1  o 2  trimestre del embarazo
- Enfermedad de Pager con tumor periférico.

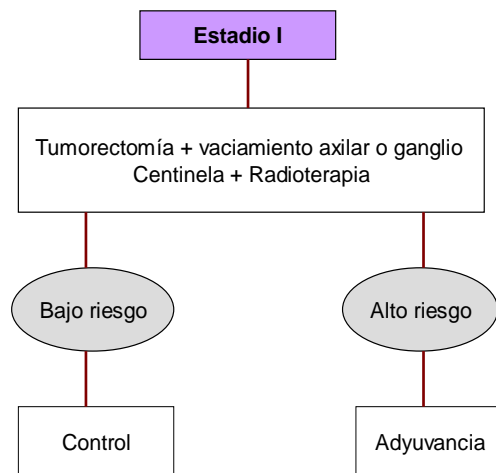
Relativas:

- Enfermedad del tejido conectivo: en especial esclerodermia y Lupus.
- Tumor mayor a 5 cm.
- Enfermedad multifocal
- Mujeres menores de 35 años, con mutaciones del BRCA 1-2.

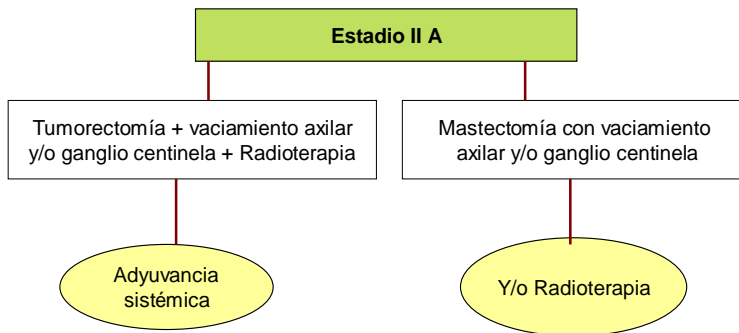
### Tratamiento según estadio tumoral: (11, 12, 18)

**Carcinoma ductal (DCSI) y lobular in situ (LCSI):** el carcinoma ductal in situ puede ser tratado con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante, en el caso de presentar receptores hormonales positivos es indicación de adyuvancia con tratamiento hormonal con Tamoxifeno. Las pacientes con diagnóstico de carcinoma lobular in situ es indicación la realización de resección completa, debido a que las mismas presentan riesgo de desarrollar enfermedad invasiva.

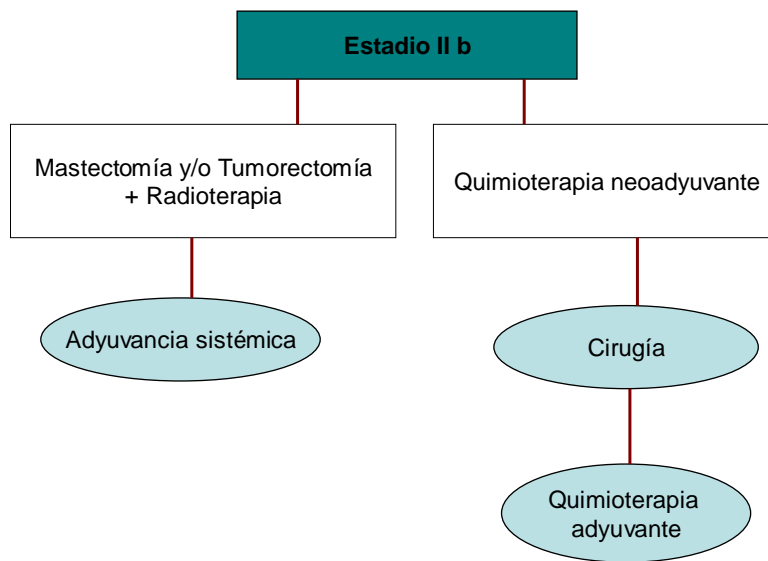
**Estadio temprano (I a II):** la metodología terapéutica para este estadio se basa en el tratamiento quirúrgico, la radioterapia y quimioterapia. Su elección se hará de acuerdo a lo obtenido en la estadificación inicial y lo obtenido en la pieza de anatomía patológica. Pudiéndose simplificar con el siguiente esquema:



(11)



(11)



(11)

**Radioterapia en estadio temprano:** es frecuente utilizada posterior a un tratamiento conservador (Cuadrantectomía) y algunas veces posterior a una Mastectomía. Se realiza con la intención de erradicar la enfermedad subclínica residual o minimizar la recurrencia local. Este tratamiento es utilizado como parte de una estrategia terapéutica curativa en los estadios 0, I, II y III.

Debido a su alto costo, se han realizado estudio para indicarla en cierto grupo de pacientes. Se emplea como tratamiento adyuvante dado al alto riesgo e recidiva local aún en pacientes sin compromiso ganglionar. Puede omitirse luego de una Cuadrantectomía en pacientes mayores de 65 años, estadios I, receptores hormonales positivos y que no presenten metástasis ganglionares.

En caso de realizar un Mastectomía, estará indicada Radioterapia si el tumor presentase más de 5 cm. de diámetro o presente más de 4 ganglios axilares con metástasis. Se demostró que con su agregado las pacientes presentaban un período libre de enfermedad mayor y un menor riesgo de muerte por cáncer.

**Manejo de las adenopatías axilares:** la disección de los ganglios axilares se ha realizado de manera rutinaria en los estadios tempranos, logrando con esto un mejor control de la enfermedad. Como complicaciones se encuentran la injuria y/o trombosis de las venas axilares, injuria nerviosa y el Linfedema.

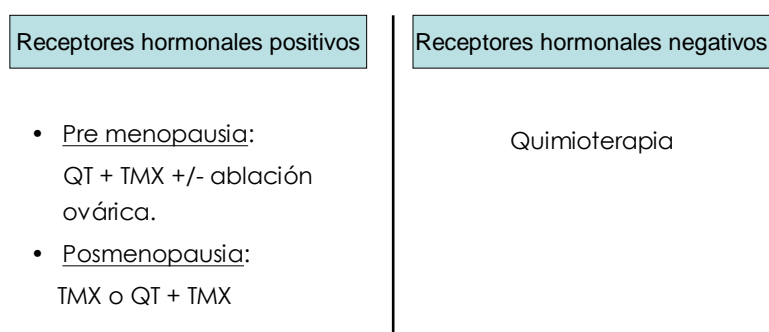
Con la introducción de la técnica de ganglio centinela, se logró un descenso de la morbilidad operatoria y una mejor evaluación por parte de los patólogos de las adenopatías axilares. El ganglio centinela es como se conoce al primer ganglio en donde drena el tumor. Esta técnica se realiza mediante la detección de los ganglios con radiación gamma, previa realización de una linfografía radioisotópica. También se puede realizar con inyección de azul patente. Se inyectan estas sustancias 18-24 hs. previas al acto quirúrgico en la zona peri tumoral y se procede luego a adquirir las imágenes de linfografía dinámica. La realización del ganglio centinela está indicada en las pacientes sin adenopatías palpables al examen físico, en caso de presentarlas es indicación de vaciamiento axilar.

**Tratamiento sistémico adyuvante:** El *tratamiento neoadyuvante* es aquel que se realiza con quimioterapia previo a la cirugía o radioterapia del tumor primario. En cambio el *tratamiento adyuvante* es el que se realiza posteriormente el tratamiento quirúrgico del tumor. Aquí se encuentran los tratamiento hormonal, quimioterápico y/o con anticuerpos monoclonales, que se pueden realizar luego del control local de la enfermedad. Su indicación se realiza de acuerdo a los factores pronósticos y predictivos que presenta la paciente, ejemplificado en el cuadro arriba expuesto.

El principal factor pronóstico es la presencia de metástasis ganglionares, ya que su presencia marca una caída de la chance de curación con la cirugía sola. Se sabe que las pacientes con axila negativa, un 30% de ellas presentará una recaída a los 10 años. Las pacientes que presentan bajo riesgo no realizarán adyuvancia, ya que presentan un riesgo de recaída a 10 años inferior al 10%. En cambio las pacientes que presenten riesgo intermedio u alto, deberán realizar un tratamiento sistémico, debido a presentan un riesgo a recaída similar a las pacientes con ganglios positivos al momento del diagnóstico. Con estas terapéuticas se logra disminuir de manera significativa la recurrencia local de la enfermedad y la muerte por cáncer.

La elección del tratamiento sistémico a realizar, dependerá de los factores de riesgo presentes en la mujer, como se dijo anteriormente.

El tratamiento hormonal, esta intenta realizar un bloqueo de los estrógenos, los que estimulan el crecimiento tumoral. Los tumores que se benefician, se caracterizan por la presencia de receptores hormonales y el tratamiento estándar se realiza con Tamoxifeno 20 mgr./día por 5 años. Este boqueo se puede realizar tanto en la pre como en la pos menopausia. Sin embargo en las mujeres jóvenes, este bloqueo se puede complementar con la utilización análogos LHRH, que bloquean el GnRh o de forma permanente con la realización de una Ooforectomía. En cambio en la pos menopausia esta inhibición mayor se logra con la utilización de inhibidores de la Aromatasa (Anastrozole, Letrozole). El tratamiento con estos se les ofrece a las mujeres Her 2 positivas. Según el Consenso de St. Gallen del 2007, la terapéutica a seguir sería la siguiente (19):



QT: quimioterapia; TMX: Tamoxifeno

(11)

La utilización de Quimioterapia presenta beneficio en las mujeres tanto pre como pos menopausia, pero este es aún mayor en mujeres jóvenes. Como lo resume el cuadro arriba expuesto, su indicación estándar es ante la presencia de tumores con receptores negativos para Estrógeno y Progesterona. En la actualidad existen diferentes regímenes con distintos agentes quimioterápico. Estos regímenes incluyen drogas como el 5-Fluorouracilo + Ciclofosfamida + Epirrubcina (esquema FEC); Doxorubicina + Ciclofosfamida (esquema AC); Docetaxel + Doxorubicina + Ciclofosfamida (TAC); Ciclofosfamida + Metrotexate + 5-Fluorouracilo (esquema CMF), entre otros. Desde el 2006 se recomienda la combinación con Antraciclina (Doxorubicina, etc), para las pacientes con metástasis ganglionares.

Muchos estudios han evaluado el beneficio del agregado de quimioterapia y su interacción con los receptores de estrógeno. Se evaluó en estos la recurrencia de la enfermedad comparando pacientes con receptores hormonales positivos en tratamiento con Tamoxifeno versus pacientes con receptores hormonales negativos sin Adyuvancia hormonal, llegándose a la conclusión que el agregado de quimioterapia beneficiaría a estas últimas paciente. Por lo tanto las guías de tratamiento recomiendan el

agregado de Taxanos (Paclitaxel, etc.) en pacientes con alto riesgo, en especial receptores negativos, disminuyendo así el porcentaje de recaídas.

Con la incorporación de terapias basadas en anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab (nombre comercial: Herceptin), demostró beneficio en pacientes que expresen el receptor Her 2 neu. El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado y tiene especificidad para unirse a el factor 2 de crecimiento epidérmico humano (Her 2 neu). La sobre-expresión de este último se observa en el 20-30 % de los [cánceres de mama](#). Los estudios indican que los pacientes cuyos tumores sobreexpresan Her 2 neu tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan. El Trastuzumab inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan Her 2 y es un mediador de la [citotoxicidad](#) dependiente de [anticuerpos](#) mediada por células.

### **Enfermedad localmente avanzada y Tumores inflamatorios (estadio III):**

Aquí se encuentran los tumores de gran tamaño (mayor a 5 cm), con extensión a piel tanto como con componente inflamatorio, úlcera o “piel de naranja” y/o compromiso de ganglios loco regionales. Serían los tumores que al momento del diagnóstico no son pasibles de tratamiento quirúrgico, necesitando como primer medida un “Down staging” de su enfermedad.

En este estadio el tratamiento es multimodal, requieren la combinación de quimioterapia neoadyuvante, seguidamente un control loco regional (mediante cirugía o radioterapia) de la enfermedad.

Se encuentra descrito con la implementación de esta estrategia terapéutica multimodal, un 75% de las mujeres que presentan estadio III al diagnóstico de su enfermedad, van a presentar luego del mismo una respuesta significativa. Reportándose que la mitad de estas no se evidenciará en la evaluación clínica tumor residual (respuesta completa), y un tercio de estas últimas no presentará evidencia de enfermedad en la evaluación microscópica.

Como se dijo con anterioridad, se comenzará tratamiento con neoadyuvancia con quimioterapia. La combinación de agentes quimioterápico óptima se desconoce. Por lo general se sugiere comenzar con un esquema que contengan Antraciclina, continuando luego con un Taxano. Esta forma de tratamiento presentó una mayor respuesta terapéutica. Luego de finaliza el mismo se intentará realizar un control local de la enfermedad mediante la utilización de radioterapia o cirugía. Con la neoadyuvancia, se logra que un 50-90% de las pacientes pueda realizar algún tipo de tratamiento quirúrgico. Sin embargo debido al alto porcentaje de falla local, sólo un pequeño número podrá realizarse un tratamiento conservador. En caso de que no se pueda realizar una resección completa tumoral, se continuará con Radioterapia.

**Factores de riesgo para desarrollar Cáncer de mama: (9)**

En el desarrollo del cáncer de mama se han identificado e incluido distintas características. Estimar el riesgo en la mujer para desarrollar esta enfermedad es difícil, ya que esta enfermedad se podría atribuir a los diferentes factores de riesgo, distintos a la edad y el sexo.

Todos estos se han relacionado con un aumento del riesgo de contraer cáncer de mama. Ellos incluyen:

- Sexo femenino
- Edad
- Menarca temprana
- Menopausia tardía
- Nuliparidad
- Edad de la mujer en el primer embarazo
- Historia familiar de cáncer de mama
- Historia personal de patología proliferativa benigna de la mama
- Reemplazo hormonal con estrógenos y progesterona
- Aumento en la densidad del tejido mamario
- Consumo de alcohol
- Índice de masa corporal elevado
- Mutación del gen BRCA1/2, p53 o PTEN

**A continuación se desarrollará más ampliamente estas características:**

**Antecedentes de cáncer:**

Uno de los factores de riesgo aislados más sólidos para el desarrollo de un cáncer mamario primario es el diagnóstico previo de cáncer mamario contralateral. Este se detecta en un 5-8% de las pacientes. El carcinoma lobulillar tiene una mayor incidencia de bilateralidad que el carcinoma ductal. (9)

**Antecedentes familiares de cáncer de mama:**

Aunque cualquier precedente familiar de cáncer mamario incrementa el riesgo relativo global, las mujeres cuyas madres o hermanas tuvieron cáncer de mama después de la menopausia no presentan un riesgo mucho mayor, en tanto aquellas cuyas familiares padecieron el mismo bilateral en la premenopausia tienen al menos 40-50% de probabilidades y si este fue unilateral la probabilidad se aproxima al 30%. (9)

**Síndromes de cáncer mamario hereditarios:**

A pesar de que casi todos los cánceres mamaros ocurren en forma esporádica sin un vínculo hereditario reconocible, alrededor de 5 a 10%(1) de los mismos surge en individuos con susceptibilidad genética que heredaron una o más mutaciones en genes (BRCA 1 BRCA 2) que se transmiten de manera autosómica dominante. (9)

Se dispone de cálculos de riesgo específicos a la edad para ayudar a orientar a estas mujeres y diseñar estrategias de detección para ellas. En las mujeres de ascendencia judía (descendencia Ashkenazi), hay

mutaciones específicas del BRCA1 y el BRCA2 que suelen ser más comunes entre ellas. El cálculo de riesgo vitalicio de contraer cáncer de mama para la mujer con mutaciones del BRCA1 y el BRCA2 oscila entre 40% y 85%. Las portadoras con antecedentes de cáncer de mama tienen mayor riesgo de contraer enfermedad contralateral, un riesgo que puede ser tan alto como 5% al año. Estas mutaciones también confieren un mayor riesgo de cáncer de ovario. Además, los portadores pueden tener un riesgo mayor de contraer otros cánceres primarios. Se dispone de pruebas genéticas para detectar las mutaciones en los miembros de familias de riesgo alto. (1).

Esto se traduce en cerca de 18000 casos por año, sólo en USA. Estos se consideran un subgrupo del cáncer familiar. Otros síndromes hereditarios se vinculan con cáncer de mama de transmisión autosómica dominante, como el síndrome de Li-Fraumeni, la enfermedad de Cowden, síndrome de Muir-Torre y el síndrome de cáncer de colon sin poliposis. Todos estos se relacionan con un gen anormal que ocasiona la producción de un fenotipo reconocido, los mismos sólo contribuyen a un pequeño porcentaje del total de la enfermedad. (9)

Mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 asociadas a historia familiar (17):

- \* 2 o más miembros de la familia con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años.
- \* Historia familiar de cáncer de mama y ovario.
- \* Historia de cáncer de mama en hombres
- \* 1 o más miembros de la familia con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años y descendencia Ashkenazi

**Factores hormonales y reproductivos:**

Una gran parte del riesgo de esta enfermedad está asociada con la exposición de la mujer a las hormonas, incluyendo la alta concentración *in útero* de Estrógenos. (17)

Varios estudios muestran la relación entre la menarca temprana, la menopausia tardía y el cáncer mama. La edad promedio al momento de la menarca es menor para las mujeres con esta enfermedad que para las que nunca la presentaron. Mientras más prolongada sea la fase reproductiva de una mujer, mayor es el riesgo de aparición de cáncer mamario. Es sabido que la incidencia de esta enfermedad aumenta con los años, pero en la menopausia este riesgo disminuye 1/6 comparado a lo que era antes. Mujeres con una menopausia natural a los 45 años tienen un riesgo que es la mitad comparado a las mujeres con menopausia a los 55 años. La Ooforectomía antes de los 50 años provee un efecto protector, inclusive a las mujeres con posibilidad de tener una mutación genética (17). Aun no se ha identificado un vínculo claro entre el riesgo de cáncer de mama y la irregularidad menstrual.

La lactancia parecería no afectar la incidencia de cáncer de mama, pero la procreación si lo hace. Las mujeres que nunca se embarazaron tienen un riesgo mayor. Durante el embarazo, las células mamarias las mismas se diferencian para prepararse para la lactancia. Estas células presentan un ciclo celular más largo, lo que permite reparar el ADN dañado, lo que reduce potencialmente la posibilidad de mutaciones. El



incremento en el riesgo de esta enfermedad con los embarazos podría estar relacionado al incremento en la proliferación celular que precede a la diferenciación celular que ocurre después de la lactancia y este sería secundario a un aumento en el nivel circulante de hormonas en pacientes con cánceres subclínicos. (8). Hay evidencia que dice que cuantos más hijos tenga una mujer, mayor es la protección, se dice que si tuvo 5 o más tiene un 50% menos riesgo que una nulípara. Sin embargo la edad del primer parto es la que modifica esta incidencia. Si el mismo se produzco después de los 30 años tiene un riesgo  $\frac{1}{2}$  o  $\frac{1}{5}$  comparado a la que lo presentó antes de los 18 años (1).

El uso de anticoncepción oral (ACO) y tratamiento de reposición hormonal (TRH) sobre la incidencia del cáncer de mama es controversial. Muchos estudios no muestran efectos adversos ACO sobre la incidencia del cáncer, en tanto algunos demuestran una mayor incidencia. Un gran meta análisis de 54 estudios epidemiológicos encontró evidencias de un riesgos relativo ligeramente aumentado en las mujeres que utilizan ACO o dejaron de hacerlo hace menos 10 años.

Los estudios del uso de Estrógenos para tratar los síntomas de la menopausia también generan controversias. Los investigadores de la *Women's Health Initiative (WHI)* mostraron el efecto de la THR en cuatro estudios aleatorios que incluyeron a más de 20000 mujeres que se siguieron en 5 años. En conjunto, las mismas distribuidas al azar para recibir THR combinada tuvieron una incidencia mucho mayor en comparación al grupo placebo. Esta misma no se incremento en las que se sometieron previamente a una histerectomía y recibieron tratamiento sólo con Estrógenos. Esta terapéutica disminuyó la incidencia de cáncer de colon y no se observó un cambio global en la incidencia del cáncer endometrial. Otro estudio inglés: Million Women Study, en el que se reclutó a 1.084.110 mujeres vigiladas en cuanto a la incidencia de cáncer y muerte, mostró que el uso de THR se vinculaba a un mayor riesgo incidental y mortal. Ese aumento secundario al tratamiento debe sopesarse con la mejor calidad de vida que se logra con la disminución de los síntomas de la menopausia.

Es importante señalar que los cánceres desarrollados en las mujeres con THR presentaron como características generales ser (17):

- Bajo grado
- Receptor estrogénico positivo

Estas características le otorgarían un mejor pronóstico a la enfermedad de las pacientes, como se ha explicado con anterioridad (ver factores predictivos y pronóstico).

#### *Mecanismo de la carcinogénesis de los Estrógenos:* (5, 20)

Hay distintas teorías que tratan de demostrar este efecto de los Estrógenos. Una de ella habla que los metabolitos de los Estrógenos contribuirían potencialmente al efecto genotóxico. Esto podría ser avalado ya que los niveles de estrógeno hallados en mujeres pos menopáusicas es mayor en las que tienen cáncer de

Seno. Otra teoría estudiada la relación entre el riesgo de esta enfermedad y las enzimas que están relacionadas con la síntesis y metabolismo del Estrógenos, sin embargo estos estudios son inconsistentes.

La habilidad del Estrógeno para suprimir el crecimiento en la mama, fue demostrada en 1896 por Beatson realizando Ooforectomía paliativa en las mujeres con Cáncer de Mama avanzado. Esta observación llevo al desarrollo de terapias antiestrogénicas para el tratamiento de esta enfermedad, desarrollándose el Tamoxifeno. Esta droga, la que tiene un efecto regulador de los receptores de Estrógeno, demostró que con su uso se disminuye la recurrencia y el cáncer contra lateral de mama en las mujeres con receptores hormonales positivos. Convirtiéndose así la evidencia más fuerte del rol que cumple el Estrógeno en esta enfermedad, como se ha desarrollado con anterioridad.

El mecanismo por el cual los Estrógenos contribuyen en las distintas fases de la carcinogénesis mamaria, las cuales son la iniciación, promoción y progresión, es complejo. La evidencia sugiere que la participación de los metabolitos y los receptores de estrógeno modularían la proliferación y la apoptosis del tejido mamario. Hay evidencia sustancial de que el aumento de la concentración de estrógenos en plasma (unido o no a la proteína transportadora) incrementa el riesgo de cáncer de mama por lo menos en mujeres post menopáusica.

En distintos estudios se demostró que existe una asociación entre el riesgo de cáncer de Mama y los niveles elevados de estrógeno plasmático. La existencia de estos factores de riesgo endocrinos, un de estos la obesidad, se encuentran en relacionados con un aumento en incidencia de riesgo de cáncer de Mama en la post menopausia, debido a que elevan la concentración plasmática de Estrógenos por vía de la Aromatasa. Así mismo se encuentra reportado que estas presentan un riesgo relativo más alto al desarrollo de esta enfermedad, cuando presentan niveles elevados de Androsteiona, Testosterona y Andrógenos. Estos por acción de la Aromatasa se convierten a Estrógenos, Estrona y Estradiol respectivamente. Hay evidencia de la relativa potencia de 17-B-estradiol como promotor de cáncer es considerablemente mayor que el de la estrona. Algunos trabajo han postulado de que los niveles elevados de testosterona están relacionado con alto riesgo de cáncer de mama. Sus posibles mecanismos que contribuyen a este riesgo sería: estimulación directa de la actividad mitogénica de la célula de la glándula mamaria que poseen receptores de testosterona. El incremento en el tejido adiposo lleva a una mayor cantidad de 17-b estradiol circulante por aromatización de la testosterona, con un consecuente incremento de la actividad mitogénica de la glándula. Un determinante importante de la viabilidad de nivel estrógeno-progesterona, es la concentración relativa de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), que está sintetizada en el Hígado y tiene lugares específicos de unión para estrógeno y andrógenos. La mayor parte del estradiol y testosterona se encuentra unida a esta proteína y sólo un 2% se encuentra libre y viable.

Otros andrógenos adrenales se han vinculado a esta enfermedad, estos son la dehidroepinandrostenona (DHEA) y DHEA sulfato. El DHEA en la premenopausia actuaría como antagonista de los estrógenos, ya que son sus metabolitos compiten por los receptores de estrógenos y reducen la estimulación de crecimiento

que el 17-b-estradiol. Por lo que se dice que la proporción DHEAS:DHEA se considera que está asociado al cáncer de mama.

Aunque la evidencia sugiere que los estrógenos son el que presentan mayor influencia en la tumor génesis mamaria, y se propone que la progesterona es el principal mitogénico de la proliferación normal de epitelio y el 17-b-estradiol podría potenciar este efecto a través de la inducción del aumento de receptores de progesterona. Sin embargo en el epitelio canceroso, se ha sugerido que los estrógenos parecerían tener mayor predominancia en este efecto. Por lo tanto se ha postulado que el desarrollo del tumor, es promovido por exposición simultánea de estrógeno y progesterona. Se ha observado que el epitelio presenta mayor proliferación en la fase lútea del ciclo menstrual cuando los niveles de estrógenos y progesterona son más altos.

El mecanismo por lo que estas hormonas afectan al riesgo de cáncer que esta determinado por el ritmo, número y mitosis del epitelio. Los que presentan un alto ritmo mitogénico, podrían tener una chance de mayor de que se produzcan mutaciones en el AND, que se replicarían antes de que estas se logren reparar, lo que llevaría al desarrollo de los tumores mamarios.

#### **Consumo de alcohol:**

El consumo puede incrementar el riesgo. Se realizó un estudio de siete estudios prospectivos de casos y testigos de USA, Canadá, Holanda y Suecia. En un total de 322.647 de mujeres seguidas por 11 años, el estudio mostró un incremento lineal en el riesgo relativo de cáncer de mama de 9 y 41% en la que consumía alrededor 10 gr./día y 60 gr./día respectivamente, en comparación a las que no lo hacían (9). Sin embargo no se ha realizado ningún estudio sobre el efecto de la reducción en su consumo y la incidencia de esta enfermedad (15).

#### **Dieta:**

Los resultados de un trial realizado por WHI, en donde se evaluó 48835 mujeres post menopáusicas, el mismo fue diseñado para evaluar el efecto de la dieta baja en contenido grasos y el riesgo de desarrollar cáncer. La dieta se acordó que era la que cumplía con las siguientes características: alto consumo de frutas, verduras y cereales y en donde el consumo graso representaba el 20% del consumo calórico del día. En el mismo no se evidenció una reducción estadística en la incidencia de la enfermedad evasiva en las mujeres que tenían este tipo de dieta. (15)

#### **Relación del cáncer de mama y la obesidad:**

El tejido graso como órgano endocrino es responsable del metabolismo de las hormonas esteroideas, y a través de la citocromo P450 este es capaz de convertir la androsteniona a estrona y testosterona a 17-b-estradiol. Los estrógenos sintetizados por el tejido adiposo representan cerca de un tercio del total

circulante en plasma en las mujeres premenopáusicas, luego en la menopausia estos representan la mayor fuente de estrógenos circulantes. Por lo tanto cualquier incremento en la cantidad de tejido graso tendría un impacto en la concentración de estrógenos en la postmenopáusica (21).

Un peso excesivo tiene una influencia en el nivel hormonal en mujeres pre y postmenopáusicas. En las premenopáusicas la concentración de estrógenos y andrógenos están homeostáticamente controlados a través de un feedback que incluye el hipotálamo y la glándula pituitaria. Sin embargo el nivel serológico de estrógenos disminuye con el aumento de la IMC. En la postmenopausia, los estrógenos son producidos por la conversión en el tejido adiposo y otros sitios y no están controlados por ningún feedback. Por lo que los niveles de estrógenos son altos en las mujeres obesas, esto es en parte por el incremento de la concentración plasmática de testosterona, y la disminución del nivel de SHBG. La testosterona tiene gran afinidad por SHBG y es metabolizada a 17-b-estradiol en los adipositos. Por lo tanto estos dos mecanismos llevarían a un incremento del 17-b-estradiol libre, llevando a una mayor exposición del epitelio mamario a los estrógenos (21).

La relación opuesta los estrógenos y el peso en la pre y postmenopausia puede explicar las diferencias entre la relación de la obesidad y el cáncer de mama. Las mujeres premenopáusicas con obesidad feminoide tienen altos niveles de estrógenos comparado con las que tienen obesidad androide. La explicación para esta diferencia, es por que los adipositos subcutáneos convierten la androsteniona en estrona, en lugar de reducir andrógenos. Estos adipositos presentan niveles mayores de ARN m y mayor actividad de la aromatización dependiente de la P-450, comparado con los depósitos viscerales (21).

Otra hormona sexual que podría estar asociada con una disminución del riesgo de cáncer de mama en las mujeres obesas premenopáusicas es la progesterona. Estas tienen niveles disminuidos de las mismas, con una mayor frecuencia de ciclos anoovulatorios y disminución de la producción de progesterona en la fase lútea de sus ciclos menstruales. Esto podría contribuir con la disminución del riesgo de cáncer en las mujeres obesas premenopáusicas, si esta teoría de estrógeno y progesterona es correcta (21).

Además la leptina inhibe la producción de estrógeno ovárico y se encuentra en niveles elevados en las mujeres obesas premenopáusicas y podría ser otro factor contribuyente de la asociación negativa entre la obesidad y riesgo de cáncer en la premenopáusica (21).

Se podría entonces resumir que los probables mecanismos que relacionan estas dos patologías serían los siguientes (5):

- Diagnóstico tardío y menor detección
- Elevación de los niveles de estrógeno libre y de andrógenos.
- Aumento de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos extragonadales.
- Descenso en los niveles de SHBG
- Aumento del nivel de los factores de crecimiento, como el IGF
- Aumento de los receptores de los factores de crecimiento.

- Descenso de proteínas transportadoras de factores de crecimiento.
- Hiperinsulinemia
- Incremento del nivel de ácidos grasos no esterificados.

#### Generalidades de la Obesidad:

La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de la influencia de factores sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares (13). Es un fenómeno adaptativo que, según el grado y duración, puede transformarse en una enfermedad e implica un exceso de grasa en el cuerpo de la persona y puede actuar como disparadora de anomalías metabólicas, mecánicas, hormonales, cardiovasculares etc., según la predisposición de los individuos y de las poblaciones (22).

Una vez instalada la misma, se comporta como un “estado fisiológico”, que ante condiciones alimentarias cambiantes va a convertirse en “obesidad enfermedad”, si el medio en donde vive la persona se mantiene estable (22).

La definición de esta enfermedad es algo arbitraria y está asociada a un estándar de normalidad. Por ello la definición de exceso no es fácil e involucra el punto en el cual los riesgos de salud se tornan más importantes (23). Por este motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido como sobrepeso a las personas que presentan un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup> pero menor a 30 kg/m<sup>2</sup>, superando este nivel la persona presentaría obesidad. Aunque esta definición varía con las razas, según la NIH guidelines esta definición es aplicable para personas de raza blanca, hispánica o negra, no siendo así para los asiáticos en donde el sobrepeso se estima en 23 a 29.9 kg/m<sup>2</sup> y la obesidad a partir de los 30 kg/m<sup>2</sup> (10)-

#### Datos epidemiológicos sobre la obesidad y el sobrepeso según la OMS:

Los últimos cálculos de la OMS indican que en 2005 había en todo el mundo:

- Aproximadamente 1600 millones de adultos (mayores de 15 años) con sobrepeso.
- Al menos 400 millones de adultos obesos.

Además, se calcula que en 2015 habrá aproximadamente 2300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad. En 2005 había en todo el mundo al menos 20 millones de menores de 5 años con sobrepeso (10).

La **obesidad** se ha convertido en un problema importante en Estados Unidos, con una prevalencia de casi el 50% durante las décadas de 1980 y 1990. En la actualidad, aproximadamente el 70% de los adultos tiene sobrepeso u obesidad, comparados con el 45-60% de hace 40 años (10)

Por otra parte, la distribución del índice de masa corporal (IMC) ha aumentado de un modo, ya que la obesidad mórbida ha aumentado mucho más que el sobrepeso y la obesidad leve.

Aunque antes se consideraba un problema exclusivo de los países de altos ingresos, el sobrepeso y la obesidad están aumentando espectacularmente en los países de ingresos bajos y medios, sobre todo en el medio urbano (10)

En lo que respecta a nuestro país, la Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SOATA) realizó en 1999 un encuesta poblacional, según la cual el 27.63% de las mujeres y el 43.15% de los hombres presentaban sobrepeso en la ciudad de Buenos Aires y el 10.44% de las mujeres y 12.18% eran obesos. Debido a que esta población presenta más cuidados en los que respecta a lo estético, se realizó la misma encuesta en la ciudad de Venado Tuerto (Sta. Fe), arrojando los siguientes datos: la obesidad se presentaba el 26.8% de la población y el sobrepeso en el 32.5% del total de la población encuestada (24).

Para realizar el diagnóstico de obesidad, se pueden realizar los siguientes procedimientos son las siguientes:

**Grasa corporal:** uno de los métodos más simples para medir la grasa corporal son el método de los pliegues cutáneos, en el cual un pellizco de piel es medido exactamente para determinar el grosor de la capa de grasa subcutánea. Se realiza con un Adipómetro en distintas áreas del cuerpo para poder evaluar el almacenamiento total de grasa corporal. La técnica que utilizan la Ecografía para la medición de los depósitos subcutáneos de grasa, también son útiles pero aumentan el costo. Los valores obtenidos con este método se introducen en una fórmula apropiada según sexo y edad de la persona y calcula así el porcentaje de grasa corporal del individuo. Este método no es utilizado de manera rutinaria, sólo se realizaría en casos en los cuales se deben distinguir si el exceso de peso se debería al aumento de los depósitos grasos y tejido muscular, como es en el caso de los deportistas (26).

**Circunferencia de la cintura:** es una medida asociada con la medición de la adiposidad central con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad (26).

Su mejor manera de estimarla es mediante técnica de diagnóstico por imágenes como son la Tomografía axial computada o la Resonancia Magnética por Imágenes, pero debido a su alto costo no son utilizadas para este propósito. La forma más económica de realizarla, entonces sería es través de una cinta métrica colocada a nivel de las crestas ilíacas. Los hombres con más de 102 cm. o las mujeres con más de 88 cm., presentan aumentado el riesgo a padecer enfermedad cardiovascular, Diabetes, dislipemia, esto se explicará más adelante (26).

Esta medida también presenta una variabilidad étnica, debido a la diferencia racial en los depósitos de grasas. Se dice que los asiáticos con más de 90 cm. para los hombres y 80 cm. para las mujeres presentan riesgo aumentado a padecer enfermedades cardiovasculares (26).

**Índice cintura-cadera (WHR, por sus siglas en inglés):** se utiliza con menor frecuencia aunque posiblemente posean mayor poder predictivo, pero no tendría ventaja comparándolo con la medición de la cintura sola (26).

Se ha visto que una relación entre [cintura](#) y [cadera](#) superior a 1.0 en varones y a 0.8 en mujeres está asociada a un aumento en la probabilidad de contraer diversas enfermedades. El índice se obtiene midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos (26).

$$(27) \quad ICC = \frac{cintura(cm)}{cadera(cm)}$$

**Interpretación:**

- ICC = 0,71-0,85 normal para mujeres.
- ICC = 0,78-0,94 normal para hombres.
- Valores mayores: Síndrome androide (cuerpo de manzana).
- Valores menores: Síndrome ginecoide (cuerpo de pera).

**El índice de masa corporal (IMC):** constituye la medida poblacional más útil del sobrepeso y la obesidad, pues la forma de calcularlo no varía en función del sexo ni de la edad en la población adulta. No obstante, debe considerarse como una guía aproximativa, pues puede no corresponder al mismo grado de obesidad en diferentes individuos. Otra dificultad que presenta este índice, es la incapacidad de estimar el porcentaje de tejido muscular, lo que podría llevar sobreestimar a individuos como con sobrepeso, sin ser esto del todo cierto, como sería el caso de atletas o fisicoculturistas (26).

Este índice es una medida de asociación entre el [peso](#) y la [talla](#) de un individuo. Fue ideado por el estadístico [belga L. A. J. Quetelet](#), por lo que también se conoce como *índice de Quetelet*. (Wikipedia). Se calcula según la expresión matemática (27):

$$IMC = \frac{peso(kg)}{talla^2(m^2)}$$

(27)

Con lo obtenido mediante esta fórmula se puede clasificar a persona según el siguiente cuadro:

Delgadez	<18.50
Normal	18.50-24.99

Sobrepeso	25-29.99
Obeso	>30
Obeso tipo I	30-34.99
Obeso tipo II	35-39.99
Obeso tipo III	>40

### **Pato fisiología de la obesidad:**

La obesidad se puede desarrollar como resultado de un desbalance entre la energía ganada y la perdida, por lo que para entender la etiología de esta hay que conocer como se produce este balance energético positivo.

Tanto la energía ganada como la consumida están influenciadas por factores genéticos y medioambientales, y debido a la complejidad en el desarrollo de la obesidad no se puede atribuir solamente su origen a un exceso energético o una disminución en el consumo de la energía.

La homeostasis energética puede ser resumida con la siguiente ecuación (28):

$$\text{Peso} = \text{E ganada} - \text{E consumida}$$

Esta fórmula propone que cualquier cambio del peso, es resultado de una diferencia de estas dos energías. Como dice la primera ley de Termodinámica: la energía no puede ser creada ni destruida. El balance de energía se produce cuando la energía consumida a través de los alimentos se corresponde con la energía utilizada por el organismo, y estaría frente a un balance negativo cuando la persona presente un ganancia menor lo que se traduciría en un descenso de los depósitos y viceversa para el balance positivo (28).

Para que desarrolle la obesidad, se deben afectar uno o más de los componentes de esta homeostasis, entenderlo es fundamental para comprender el desarrollo de esta enfermedad.

El cuerpo almacena la energía como: proteínas, hidratos de carbono y grasas. Tiene una capacidad limitada para las proteínas que se almacena en los músculos y los órganos y para los hidratos de carbono que se acumula en forma de glucosa. Sin embargo el poder de almacenamiento de grasa es ilimitado, debido a la naturaleza hidrofóbica a la alta densidad del mismo. Los triglicéridos presentan cinco veces más poder energético por unidad de masa que el glucógeno; además estos se almacenan de manera compacta dentro del tejido adiposo, lo que representa el 85% del cuerpo. En las personas obesas estos depósitos de triglicéridos pueden aumentar debido al tamaño de los adipocitos o por un aumento en su número.

En el organismo de un adulto medio el almacenamiento total para la glucosa y las proteínas equivaldría a 1800 y 110000 kcal. Respectivamente. Sin embargo, el cuerpo sólo puede movilizar sólo la mitad de estos depósitos para su utilización como energía; por lo que el depósito graso representaría un mecanismo más efectivo para el almacenamiento en el caso de que suceda una depravación de los alimentos. (28)



Cuando se produce inactividad o la persona tiene hábito sedentario, se produce un balance positivo. Este exceso lleva al cuerpo que almacene la energía, que será predominantemente en forma de tejido graso (70-80%) (29).

#### **Influencias en la regulación del balance:** (28)

La mayoría de las personas regula su peso dentro de un rango que parecería estar determinado por factores genéticos y medioambientales.

**Factores genéticos:** se dice que el 40% de la variación del IMC puede ser explicada por factores genéticos, ya que esta medida se correlaciona altamente con los antecedentes familiares de primer grado. Los estudios poblacionales demostraron que los padres obesos tienen alta proporción de hijos obesos, sin embargo en estos estudios es difícil separar las influencias medioambientales. Por este motivo se decidió estudiar a chicos adoptados, en donde se evidenció que su IMC se correlacionaba más con el IMC de sus padres biológicos.

Mediante evaluación en ratas se han detectado varios genes causantes de obesidad en estos animales, pero sólo unas pocas fueron descritas en humanos. Dentro de estas la más relevante sería la mutación del gen melacortin-4 receptor (MC4R). Esta mutación se estima que se encuentra presente en el 4% de las personas con obesidad. Otros tipos de alteraciones genéticas halladas en el hombre serían las deficiencias de los receptores MC3 MC 4, mutaciones de la leptina y su receptor.

**Factores metabólicos:** (23) se ha postulado que una anomalía metabólica podría incrementar el almacenamiento energético en forma de tejido adiposo con la consecuente obesidad. Por eso se puede decir que la persona obesa presenta mayor eficiencia del metabolismo energético. Dentro de estas causas se encuentran:

- Desviación de los sustratos energéticos hacia la síntesis y almacenamiento de los triglicéridos.
- Aumento en la eficiencia para degradar los hidratos de carbono, ácidos grasos, aminoácidos, almacenando la energía adicional en forma de triglicéridos.
- Mayor eficiencia para realizar trabajo fisiológico, con la consecuente menor utilización de energía y su exceso convertido en triglicéridos.
- Inhibición de la utilización de los depósitos grasos

**Factores nutricionales:** la sobrealimentación es una de las causas de esta enfermedad. Esta puede ocurrir en cualquier momento de la vida, pero si esta se produce en los primeros meses de edad puede tener especial importancia. La nutrición materna antes y durante el embarazo es uno de los factores más importantes para el peso del individuo al nacimiento y edad adulta. No obstante esta observación se ha estudiado poco, encontrándose trabajos con relación nula y otros presentando una fuerte asociación.

Otro aspecto importante son los tipos de nutrientes de la dieta, por lo general las personas con obesidad presentan alto consumo de lípidos (22, 26).

**Factores medioambientales:** el estilo de vida (trabajo sedentario, menor actividad física, dieta rica en lípidos) es un factor importante en el desarrollo, los cambios de este representan una explicación para el aumento de la incidencia de esta enfermedad en el mundo.

Otro de los aspectos para destacar son los factores psicológicos. En ciertas situaciones emocionales, los alimentos adquieren un rol que va más allá de lo nutritivo. En evaluaciones psicológicas de los individuos obesos se han encontrado trastornos como ansiedad, depresión, frustración, culpa...etc. Sin embargo no se atribuido ninguna personalidad o trastorno psiquiátrico característico (22,26).

**Factores sociales:** la obesidad recibe la influencia de muchos factores sociales, culturales y económicos. Se ha encontrado una relación inversa entre el nivel de educación alcanzado por la persona y el IMC, dicese a mayor nivel de educación menor prevalencia de obesidad. Lo mismo ocurre para el nivel socioeconómico. Estas características son más frecuentemente observadas en las mujeres (22, 26).

### **Desarrollo del tejido adiposo:** (26, 29)

El tejido adiposo está formado por adipocitos y un componente estromático/vascular en el que residen los preadipocitos. Existen dos tipos de tejido adiposo, y por lo tanto dos tipos de adipocitos diferentes: (30)

**Tejido adiposo blanco**, es el más abundante del organismo y por lo tanto el mayor reservorio energético, el cual se hace en forma de triglicéridos, proveniente estos de los quilomicrones y VLDL circulantes. Es en éste tejido adiposo blanco donde se pone de manifiesto como órgano productor de sustancias con acción endócrina, parácrina y autócrina. (30)

**Tejido adiposo pardo** es el encargado de la termogénesis, su color se debe por la gran cantidad de mitocondrias que posee, las cuales expresan altas cantidades de UCP (*uncoupling protein*); proteínas desacoplantes que producen una fosforilación oxidativa desacopladora, lo que produce disipación de energía en forma de calor. (30)

En condiciones normales el 80% del tejido adiposo está localizado en el tejido celular subcutáneo, mientras que el tejido adiposo visceral representa menos del 20%. Este último está constituido por adipocitos de un tamaño más reducido, con menor capacidad de almacenamiento, más vascularizado, con una mayor inervación simpática y con mayor actividad metabólica. (30)

Cuando una persona presenta incremento en el peso se traduce como una mayor cantidad de depósitos grasos. Pero como hace que este exceso de tejido graso sea causante de un sin número de enfermedades que se han observado en los obesos. La respuesta a esta pregunta es variable, ya que depende de diferentes factores, en donde se incluyen:

- Forma de almacenamiento del tejido adiposo: por hipertrofia de adipocitos pre existentes o por angiogénesis con la creación de nuevos adipocitos.
- Lugar de almacenamiento: es muy importante su localización, si esta es por depósitos ectópicos, viscerales o se almacena de manera subcutánea.

- Interacción de los adipocitos con los otros órganos de la economía.

Teóricamente se dice, que cuando una persona presenta un balance energético positivo, nuevos adipocitos son generados a partir del pre adipocitos, los cuales almacenan ácidos grasos libres.

Lo que determinaría la aparición de las comorbilidades en la obesidad, sería la manera como se produce este almacenamiento de energía. A saber, cuando se produce la hipertrofia, esta causa disturbios en el metabolismo de la persona, los cuales no existen si ocurre una adiponeogenesis. Esto es debido a que cuando no se encuentran los precursores de los adipocitos, se produce en el cuerpo una oxidación limitada e los ácidos grasos. Aumentando así la lipotoxicidad por los ácidos grasos libres circulantes en el plasma. Estos últimos, pueden además desarrollar depósitos en otros sitios del organismo, como por ejemplo en el Hígado y músculos. Estos depósitos serían un mecanismo hacia la insulino resistencia.

En el caso de que no se puedan mantener los depósitos normales de adipocitos, por causa de la desnutrición o mal nutrición, la persona presentará lipodistrofia, la que produce trastornos tanto hormonales, reproductivas y de desarrollo. Además este exceso en la cantidad de tejido graso provee secreción de citoquinas proinflamatorias que colaborarían más aun en la insulino resistencia y el aumento de ácidos grasos libres circulantes.

#### **Adipoquinas:**

Se han realizado estudios donde por técnica de imágenes, como la Resonancia Magnética (RMI), se evaluó la presencia de obesidad abdominal. En estos se observó que los trastornos metabólicos se correlacionaban más con la presencia de depósitos intraabdominales de tejido graso. Esto se explica debido a que, lo adipocitos localizados en las vísceras produciría, diferentes adipoquinas, incluyendo adiponectina, interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), proteína C reactiva (PCR), leptina...etc. Todas estas se encontrarían asociadas a trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina, mediadores pro inflamatorios y a la producción excesiva de ácidos grasos (29)

**Adiponectina:** es una proteína específica originada de los adipocitos, es la más abundante en la circulación, representando el 0.05% de todas las proteínas del organismo. Y a diferencia de las otras hormonas secretadas por el tejido graso, esta se encuentra significativamente reducida en los obesos.

Es sintetizada por el adipocito del tejido visceral, inducida durante la diferenciación del mismo. Se ha demostrado que las variaciones a nivel plasmático de adiponectina están influenciadas por el tejido adiposo visceral más que por el tejido adiposo subcutáneo (30).

#### **Secreción:**

**Estimuladores:** insulina, IGF-1(insulin growth factor 1), PPAR (peroxisome proliferator activated nuclear receptor) y el LRH-1 (liver receptor homolog-1). (30)

**Inhibidores:** TNF-a, resistina, leptina, glucocorticoides y ghrelina. (30)

Lo que produce es una mejor sensibilidad a la insulina, reduce la inflamación y modula el metabolismo de la glucosa y reduce los niveles de los ácidos grasos (29)

Estos niveles disminuidos de Adiponectina ocurren en presencia de adipocitos disfuncionales que promueven el desarrollo de insulino resistencia, Diabetes y Aterosclerosis.

Cuando el individuo se encuentra en presencia de una restricción calórica, los niveles de esta aumentan. Pero si persisten bajos, promovería el inicio y progresión de patologías maligna, ya que estimularía la proliferación celular por regulación del fibrinógeno y PCR. Induce además la producción de citoquinas inflamatorias como IL-6 y TNF-a (31).

Adiponectina se correlaciona de manera inversa con el cáncer de mama, endometrio y gástrico. Y debido a sus efectos de inhibición de la inflamación e insulino resistencia, estimula la progresión tumoral. (29)

**Leptina:** es otro producto de los adipocitos, pero no exclusivamente también se sintetiza en la placenta, el músculo esquelético y posiblemente el fundus gástrico. La secreción es pulsátil y esta modulada por diversas hormonas; entre quienes aumentan su producción se encuentran los glucocorticoides, la insulina, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral-a; en tanto las que atenúan su expresión son la testosterona y las hormonas tiroideas (30)

Es uno de los mediadores centrales de la inflamación en la obesidad. Presenta una estructura similar a las citoquinas como IL-6. Puede regular la proliferación y activación de los Linfocitos T. Además puede reclutar y activar monocitos y macrófagos. Otro de sus efectos sería la de promover la angiogénesis (29).

Pero esta citoquina es más conocida por su efecto en la regulación del apetito, ya que sirve de señal metabólica a nivel central, lo que lleva a una inhibición del apetito e incremento del metabolismo para la utilización de energía a través de los depósitos grasos.

Sin embargo, las personas obesas desarrollan una resistencia a la Leptina, entonces en este estado de hiperleptinemia lleva al individuo a que desarrolle una susceptibilidad a los componentes del síndrome metabólico (31).

En la personas con cáncer de próstata, colon, mama y endometrio se ha evidenciado que presentan niveles elevados de esta citoquina. Además se ha demostrado que la Leptina promueve la proliferación células cancerígenas in Vitro en algunas líneas celulares como próstata, colon, mama y Leucemia. Contribuyendo además al desarrollo de metástasis debido al ya nombrado estímulo de la angiogénesis (31).

La asociación entre Leptina y cáncer de mama o riesgo a padecerlo no está del todo clara. Algunos autores sugieren que, el nivel de esta en sangre tendría alguna relación con la enfermedad, sin importar el estado menopáusico de la paciente. Sugiriendo algunos una correlación negativa entre Leptina y mujeres pre menopausica. A si mismo hay otros autores que no obtuvieron relación entre esta patología y la Leptina. Todos estos datos inconsistentes, hacen pensar que las diferencias se deban a las diferentes técnicas utilizadas, tanto en la obtención del material como en el proceso (32).

Trabajos realizados en modelos celulares de cáncer de mama, se ha estudiado que la proliferación, sobrevivida son inducidas por la Leptina. Esta actividad está mediada por su receptor (ObRL) que estimula el Jak/STAT3, ERK1/2, phosphoinositide 3-kinase. A través de la activación del receptor, se ha demostrado que la Leptina activaría el receptor HER2/neu, incrementando consecuentemente la expresión factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y modulando el receptor de estrógeno. Con esto último lo que logra es estimular la Aromatasa y como consecuencia se obtiene un aumento en los niveles de estrógeno, consiguiendo luego activación del RE-alfa. Finalmente ante la presencia de un tratamiento antiestrogénico, la Leptina logra estabilizar el RE-alfa interfiriendo con su degradación. Por lo que con estos resultados se sugiere que niveles elevados de Leptina interferirían en algunas de las terapéuticas utilizadas para el cáncer de mama como son la terapia hormonal con antiestrógenos, anti Her 2 neu y del VEGF. (32)

**Resistencia a la Insulina:** esta ocurre cuando se desarrolla el depósito graso visceral en el individuo. Como se describió arriba, la energía es almacena en forma de tejido graso subcutáneo, cuando no es más capaz de cumplir su función, comienzan a aparecer depósitos adiposos ectópicos y viscerales. Con el desarrollo de estos adipocitos, la oxidación de los ácidos grasos comienza a ser dificultosa, aumentando en la circulación los ácidos grasos libres. Este exceso trae como resultado que la persona desarrolle dislipemia y resistencia a la Insulina (29).

Esta última puede ser definida como una condición, por la cual la respuesta normal celular a la Insulina está reducida. Las células pancreáticas beta responden a esto realizando una secreción mayor de Insulina, lo que lleva a un aumento en su concentración plasmática. Todo esto lo realiza la célula con el objetivo de mantener los niveles plasmáticos de glucosa (31).

En un trabajo realizado con ratas, en donde se usaron diferentes carcinogénicos seguidos de la administración de Insulina 5 veces por semana, se confirmó el efecto promotor in vivo de cáncer de colon de la Insulina. Se ha sugerido que este efecto, se debería a la habilidad de esta para promover la activación de la mutación del gen ras, alteración que se encuentra presente en la mayoría del canceres de colon-recto. Además, el receptor de la insulina se encuentra sobre regulado en los tumores de colon y de mama. Haciéndolo más susceptibles a los efectos estimulantes de crecimiento de la Insulina, en particular durante el estado de hiperinsulinemia (31).

Como es sabido la Insulina es una de las hormonas anabólicas más importantes, puede además estimular la proliferación celular de células cancerígenas. Este efecto puede deberse a mecanismos indirectos, como la estimulación de los factores de crecimiento de Insulina (IGF-1) (31).

A su vez la hiperinsulinemia puede aumentar la biodisponibilidad de IGF-1 secundario a un descenso en la secreción de la proteína transportadora de IGF (IGFBP-1 y 2). Con esto logra que una mayor cantidad de IGF-1 circule libre por el plasma y que se unan al receptor en las células normales o cancerígenas (31).

Se ha encontrado que los receptores de IGF-1 se encuentran sobre expresados en personas con cáncer de colon y mama. La activación de estos receptores, estimularía al gen p21 ras/MAPK para proliferación celular

y el p13K/AKT para sobrevida celular. Entonces se podría decir que los efectos proliferativos y anti apoptóticos del IGF-1 son importantes en el desarrollo tumoral. Además este estimularía la angiogénesis en los casos de cáncer de colon, endometrio, mama y próstata, esto sería secundario a un incremento en la producción del factor estimulante del crecimiento vascular (VEGF) (31).

La Insulina y el IGF-1 libre regulan la biodisponibilidad de los esteroides sexuales, lo que afectaría el desarrollo de todos los tumores dependientes de Estrógenos y/o Andrógenos. Normalmente la producción de SHBGs se realiza en el Hígado y circula unido al Estrógeno o Andrógenos, para inhibir la unión a sus receptores y los efectos del crecimiento celular, estos inhibirían la síntesis de SHBGs con la consiguiente promoción de los tumores que dependen de estas hormonas sexuales (31).

**Aromatasa:** el organismo puede formar Estradiol por la conversión periférica de Andrógenos vía el complejo de la enzima citocromo P450, conocido como la Aromatasa, que se encuentra presenta en adipocitos y en el estroma del tejido graso (31).

La concentración del Estradiol circulante en las mujeres pos menopáusicas, se encuentra en relación de manera directa con el IMC. La gran mayoría de los cánceres de Mama y Endometrio dependen para su crecimiento del Estradiol. Esto podría explicar la asociación observada entre la obesidad y el incremento en el riesgo del riesgo de cáncer de endometrio que sería de dos a cinco veces mayor que las mujeres con peso adecuado y dos veces más frecuente para el desarrollo de cáncer de mama en la mujer pos menopáusica (31).

Además se ha encontrado una asociación entre el IMC y el desarrollo del cáncer de mama en las mujeres pos menopáusicas, las que presentan al tejido adiposo como principal fuente de Estrógenos. Sin embargo en las mujeres pre menopáusicas, este aumento en el IMC podría tener un efecto protector en el desarrollo de esta enfermedad. Esto se podría atribuir al aumento en el número de ciclos anovulatorios en las mujeres, produciéndose de manera consecuente un descenso en el nivel de las hormonas sexuales circulantes, llevando a la menor exposición del epitelio mamario a estas (31).

Además los adipocitos secretarían IL-6 y TNF- $\alpha$ , los que actuarían conjuntamente con las prostaglandinas secretadas por los fibroblastos, como inductores de la actividad de la Aromatasa (31).

Este aumento de los depósitos grasos con su consecuente secreción de citoquinas que estimularían la Aromatasa, llevando a mayor producción de estradiol en la pos menopausia, que brindaría un estímulo para el desarrollo de tumores dependiente de estrógenos como son los de endometrio y mama (31).

**Citoquinas pro inflamatorias:** los marcadores del estado pro inflamatorio son el aumento de la PCR, IL-6 e inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1).

La IL-6 es secretada por los macrófagos y células T, y es regulada por la Leptina y Adiponectina. Su circulación se cree que está implicada tanto en la patogénesis como en la progresión del asma, apnea del sueño, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de tumores (29).

Se infiere que cuando un grupo de adipocitos ante la hipoxia, secretarían citoquinas que estimularían la angiogénesis en el tejido adiposo. Las mujeres obesas presentan valores elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6 y estas promueven la resistencia a Insulina e incremento de los niveles de triglicéridos circulantes (31).

La inflamación está relacionada con distintos tipos de cáncer, como el gástrico, esófago, Páncreas, Hígado, vejiga y Colon Recto. Esto se debería a una influencia en el crecimiento, apoptosis y proliferación tumoral y células del estroma. El TNF- $\alpha$  activa un factor nuclear kappa-B, que aumenta la producción de NO (óxido nítrico), que es un sustrato para la formación de Reactive oxygen species (ROS) y estimula otras citoquinas inflamatorias. Ambas llevan a la resistencia de la Insulina e intolerancia a la glucosa. Todo esto puede promover un ciclo vicioso, en donde los ácidos grasos libres, glucosa y la Insulina activan el factor nuclear-KB. Por lo que se concluye que el incremento desde los adipocitos de las citoquinas circulantes promovería la progresión tumoral por una contribución en la inflamación y en la formación de ROS (31).

