



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4  
"LUIS CASTELAZO AYALA"

ASOCIACIÓN ENTRE LA OBESIDAD CON EL INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER  
DE MAMA.

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:  
DRA. ALMA ESTHER NAVARRO SANCHEZ

ASESOR:  
DR. VICTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES

MÉXICO D.F. 2016





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



---

**Dr. Oscar Martínez Rodríguez**  
Director General  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"



---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer**  
Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"



---

**Dr. Víctor Alberto Olgún Cruces**  
Médico Adscrito al servicio de Patología  
UMAE Hospital "Luis Castelazo Ayala"

## ÍNDICE

RESÚMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	33

**TÍTULO:** ASOCIACIÓN ENTRE LA OBESIDAD CON EL INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA.

**RESUMEN:** El carcinoma mamario es el tumor más frecuente en la población femenina con 1.38 millones de casos nuevos por año y es la primera causa de muerte por cáncer. Los factores pronósticos actuales no satisfacen por completo como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas. Recientemente, investigaciones genómicas han demostrado que las características moleculares de las neoplasias mamarias tienen implicación importante para el pronóstico y para la decisión terapéutica. El incremento en la incidencia de obesidad en todo el mundo, tiene como resultado el aumento en el número de mujeres con cáncer de mama. La obesidad está asociada con efectos adversos en mujeres postmenopáusicas. Se ha investigado el impacto de la obesidad sobre las características del tumor, el estatus hormonal, la recurrencia y la mortalidad en mujeres con cáncer de mama, clasificadas acordes al subtipo molecular, y se ha demostrado que la obesidad es un factor pronóstico independiente de supervivencia de cáncer de mama, especialmente los diagnosticados como subtipo triple negativo; además de que se ha visto un incremento en su prevalencia.

**OBJETIVOS:** Establecer la asociación entre el inmunofenotipo de cáncer de mama basado en la clasificación molecular con la obesidad.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, para determinar la asociación entre el inmunofenotipo de cáncer de mama basado en la clasificación molecular con la obesidad del hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”. Se seleccionó a todas las pacientes que contaban con reporte histopatológico y de Inmunohistoquímica en el servicio de patología, del hospital de Gineco obstetricia número 4 “Dr. Luís Castelazo Ayala”, durante el periodo de septiembre de 2009 a diciembre 2013, además de conocer el índice de masa corporal (normal, sobrepeso, obesidad) en estas pacientes.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de obesidad y sobrepeso en mujeres con cáncer de mama se ha incrementado en países desarrollados y en desarrollo. La obesidad se ha establecido con un factor de riesgo importante con un riesgo relativo, reportado en la literatura de 1.26 (95% CI:1.09-1.46) en mujeres con IMC igual o mayor a 28 Kg/mt<sup>2</sup>. En este estudio se observó que mujeres con cáncer de mama en un 45.1% presentan sobrepeso, Obesidad Grado I en 23.7 %, IMC normal en 20.2%, Obesidad Grado 2 en 9.8% y Obesidad Grado 3 en 1.2%; sin embargo se encontró a diferencia de la literatura, que las pacientes con obesidad/sobrepeso se relacionan en su mayoría con Inmunofenotipo Luminal A y no con triple negativo en frecuencia de 57 y 31 respectivamente, sin representar significancia estadística.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma mamario es el tumor más frecuente en la población femenina con 1.38 millones de casos nuevos por año y es la primera causa de muerte por cáncer. En general aproximadamente entre 40 y 50% de los pacientes que desarrollan cáncer mamario morirán por su enfermedad. Los factores pronósticos actuales no satisfacen por completo como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas.

Recientemente, investigaciones genómicas han demostrado que las características moleculares de las neoplasias mamarias tienen implicación importante para el pronóstico y para la decisión terapéutica.

El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del Receptor estrogénico (RE). Los tumores RE+ Son tumores bien diferenciados, diploides, con bajo índice de proliferación (fracción S-baja) y tienen una baja propensión a la afección visceral, especialmente de hígado y cerebro. Habitualmente responden a la terapia endocrina. El incremento en la incidencia de obesidad en todo el mundo, tiene como resultado el aumento en el número de mujeres con cáncer de mama. La obesidad esta asociada con efectos adversos en mujeres postmenopáusicas. Se ha investigado el impacto de la obesidad sobre las características del tumor, el estatus hormonal, la recurrencia y la mortalidad en mujeres con cáncer de mama, clasificadas acordes al subtipo molecular, y se ha demostrado que la obesidad es un factor pronóstico independiente de supervivencia de cáncer de mama, especialmente los diagnosticados como subtipo triple negativo.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la población femenina con 1.38 millones de casos nuevos por año y es la primera causa de muerte por cáncer, seguido del cáncer cervicouterino, colo-rectal y pulmonar (1).

Aproximadamente 2 de cada 1000 mujeres por arriba de los 50 años edad son diagnosticadas con carcinoma mamario anualmente en el mundo y representa la segunda causa de muerte en mujeres mexicanas. (2)

La evaluación histopatológica sigue siendo el elemento crítico más importante para determinar el pronóstico en pacientes con carcinoma mamario. Sin embargo una vez establecido el diagnóstico, existen diversos datos para poder anticipar tanto el comportamiento tumoral (pronóstico) como la posible respuesta al tratamiento (predictivo).

En general aproximadamente entre 40 y 50% de los pacientes que desarrollan cáncer mamario morirán por su enfermedad (3). Los factores pronósticos más útiles, desde el punto de vista del resultado anatomopatológico en el carcinoma de mama incluyen: el tamaño tumoral, el tipo histológico, la presencia o no de metástasis a ganglios linfáticos axilares, la positividad o negatividad de los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER-2/neu. (4)

No todos los factores que se dispone hasta el momento son precisos, y en ocasiones se prefiere iniciar terapia adyuvante en la mayoría de los pacientes, lo cual beneficia a aquellos que la requieren, pero que incluso podría perjudicar a los pacientes que no la necesitan. (5)

Los factores pronósticos actuales no satisfacen por completo como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas. Se necesitan factores pronósticos más precisos para diferencias a las pacientes según el grupo de riesgo.

Recientemente, investigaciones genómicas han demostrado que las características moleculares de las neoplasias mamarias tienen implicación importante para el pronóstico y para la decisión terapéutica. (6)

El desarrollo de la expresión genética por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos. (7)

Perou y colaboradores estudiaron los patrones de expresión genética en células epiteliales de la glándula y del cáncer mamario. Con la utilización de microarreglos de cADN, se apoya la factibilidad y utilidad de este método para estudiar la variación en el patrón de expresión genética del cáncer. (8)

El análisis molecular del cáncer de mama y de sus precursores ha fomentado nuestro entendimiento acerca de su progresión. Los cánceres de bajo grado tienen receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) positivos y pérdida de 16q, en cambio los de alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobreexpresión o amplificación del HER2 con cariotipos complejos. (9)

## Clasificación Molecular del cáncer de Mama

Subtipo	RE Expresión	RP Expresión	Her2neu/estatus
Luminal A	Positivo	y/o positivo	Negativo
Luminal B	Positivo	y/o positivo	Positivo
Basal-Like	Negativo	Negativo	Negativo
Her 2 neu	Negativo	Negativo	Negativo

El perfil del cáncer de mama puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco, o pueden evaluarse en series pequeñas de genes mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) o incluso inmunohistoquímica (10). Las señales de transducción y sus sistemas reguladores traducen información acerca de la identidad de la célula y su estado ambiental, por ello el control en el nivel de expresión de cada gen del genoma. Se determinaron por microarreglos de cADN varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética (11) en su pronóstico, patrón que persiste en sus metástasis (12).

El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del Receptor estrogénico (RE), el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular (13). Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos RE+: el luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara. El RE- comprende al HER2 (Human Epidermic growth factor Receptor-2) al tipo basal y al tipo normal; este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el tipo basal. Por lo que nos referiremos principalmente a los tipo luminal A y B, HER2 y basal. (9). Es importante conocer si un nuevo factor brinda mayor información pronóstica y predictiva comparado con los ya establecidos. Se sugirió una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímica para analizar patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por microarreglos. Carey Colaboradores, utilizando cinco marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2neu, HER1 y citoqueratina 5/6), refinaron esta clasificación (14). Este método representa una alternativa más factible debido a que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos debe ser económico, fácil y reproducible, como es el caso de nuestro país.

### **Receptores hormonales**

La presencia de receptores de hormonas en el carcinoma mamario invasor es un factor tanto pronóstico como predictivo (15). Normalmente en la glándula mamaria los estrógenos (E2) inducen el crecimiento de conductos y, la progesterona (Pg), la diferenciación del segmento terminal lóbulo-alveolar. (16) Los E2 por mecanismos aun no bien definidos, inducen cambios en el genoma de algunos carcinomas de mama, y en ocasiones, provocan la regulación anormal del crecimiento celular del epitelio mamario, induciendo la formación de tumores (16). El principio de la terapia anti-estrogénica consiste en bloquear los RE para evitar el estímulo que favorece el desarrollo tumoral. (9)

Los RE y RPg son parte de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción. Existen dos tipos de RE, los RE-a y RE-b, los cuales comparten cierta homología entre ellos, pero presentan funciones distintas. El gen del RE-a se encuentra localizado en la región q25.1 del brazo corto del cromosoma 6 (17) y el gen del RE-b en la banda q22-24 del cromosoma 14. El RE-a es una molecular activadora, mientras que el RE-b puede inhibir al RE-a al unirse con él (18). El RE-a ha sido el receptor más estudiado en el carcinoma mamario como blanco en el tratamiento mediante tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa.

Los E2 difunden a través de la membrana celular y se unen a RE nucleares o citoplasmáticos (18). Cuando se lleva a cabo la unión entre RE y E2 (complejo RE-E2), el primero modifica su conformación tridimensional y se dimeriza con otro complejo RE-E2. La formación de homodímeros de RE-E2, permite que estos receptores lleven a cabo las siguientes funciones: 1) los complejos RE-E2 nucleares, pueden unirse con ciertas proteínas reguladoras (proteínas co-activadoras o co-supresoras) (19), para después funcionar como factores de transcripción sobre regiones específicas del DNA, conocidas como elementos de respuesta de estrógenos (ERE). A su vez el inicio de la transcripción aumenta la producción de otros factores encargados de regular el inicio de la replicación celular (c-myc, c-fos, c-jun), (20) así como la síntesis de factores de crecimiento (IGF-1 y el EGF) y, la síntesis de RPg. El IGF-1 y el EGF son secretados por la celular y pueden reconocer a su receptor de manera autócrina o parácrina y, activar mecanismos de proliferación celular por medio de la vía de Ras/Raf/MAP-quinasas. (21) 2) los complejos RE-E2 citoplásmicos pueden seguir dos vías. En la primera, estos pueden ingresar al interior de las mitocondrias por un mecanismo aun no bien conocido, y estimular la síntesis de proteínas mitocondriales, inhibir la apoptosis y favorecer la replicación celular. En la segunda, los complejos RE-E2 pueden transportarse y anclarse en la membrana citoplasmática y establecer mecanismos de señalización, principalmente por medio de proteínas-G y AMP cíclico, con otros receptores transmembranales como el EGF-R e IGF-1R. (22). El mecanismo de anclaje a la membrana celular permanece desconocido hasta nuestros días, pero pudiera deberse a la asociación de proteínas de membrana, hasta hoy no caracterizadas, con los RE, o bien, algún receptor ya conocido con sitios de unión para RE, o por inclusión directa de estos últimos en la bicapa lipídica. Se ha documentado que los complejos de RE-E2 citoplásmicos también pueden activar al complejo de MAP-Cinasas, y por lo tanto, proliferación celular de manera independiente de su activación por la vía de Ras/Raf, a su vez esta activación puede activar a los RE de manera independiente de su unión con E2 (22). El tamoxifeno funciona como antagonista cuando se une a RE-b, pero funciona como agonista parcial cuando se une a RE-a (18). Este medicamento es muy eficaz en el tratamiento de pacientes que presentan RE y RPg positivos, evidenciados por medio del estudio inmunohistoquímico. Sin embargo la activación de RE de manera independiente de su unión con E2, pudiera advertir el porqué de la resistencia a tamoxifeno que presentan algunos pacientes con cáncer de mama cuyos tumores expresan RE (5).

Actualmente la cuantificación de los RE se hace mediante inmunohistoquímica (IHQ), que ha reemplazado por completo al método bioquímico de carbón-dextran. (16). Aproximadamente 70% de los pacientes con tumores RE-positivos han demostrado una

respuesta clínica adecuada, mientras que 85% de los paciente RE-negativos no ha exhibido dicha respuesta (3).

La IHQ se ha convertido en la metodología estándar para determinar la presencia de RE, sin embargo aun existen algunos problemas en la validez de la técnica. Se han utilizado diversos anticuerpos (clonas H222, H226, D547, D75, 1D5). De todos estos la clona 1D5 ha demostrado tener alta sensibilidad y especificidad bajo una recuperación antigénica adecuada. Actualmente se ha recomendado que la señal de inmunomarcación para los RE y RPg se califique estimando el porcentaje de núcleos positivos, idealmente mediante el análisis de imagen por computadora, y debe considerarse positivo cuando los RE son >5% y los RPg >10% del total de células tumorales. (5)

La síntesis de los RPg es un proceso dependiente de los RE, es decir, que los RPg son producto de la regulación del gen de RE y tienen implicaciones pronosticas y predictivas similares a los RE en cáncer de mama. Los RPg se evalúan en conjunto con los RE, porque indican si las principales vías intracelulares reguladas por RE-E2 son adecuadas, lo cual brinda un elevado poder predictivo cuando ambas pruebas se combinan. Los RPg existen en dos isoformas funcionalmente distintas, RPg-A y RPg-B, en la mayoría de las células, los RPg-B funcionan como activadores, mientras que los RPg-A actúan como inhibidores de la transcripción nuclear (23).

En estudios de pacientes con cáncer de mama avanzado cuyos tumores fueron evaluados para cuantificación de RE y RPg, la tasa de respuesta a la terapia endocrina fue de 77% cuando ambos receptores eran positivos, comparado con solo 27% cuando el RE era positivo pero el RPg negativo. La positividad al RPg ha demostrado mejoría significativa en la sobrevida total en pacientes con carcinoma mamario. (5)

Tumores receptor estrogenico positivo.

Expresan receptores hormonales y tiene un patrón que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria. Expresan citoqueratinas luminales 8/18, RE y genes asociados a su activación 8 LIV1 y CCND1 (13). Frecuentemente son de grado I. Son tumores bien diferenciados, diploides, con bajo índice de proliferación (fracción S-baja) y tienen una baja propensión a la afección visceral, especialmente de hígado y cerebro. Habitualmente responden a la terapia endocrina. (5). Existen dos subtipos: Luminal A y B. El luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparados con el luminal B (24).

El subtipo Luminal A es el más frecuente y corresponde a 67% de los tumores (25). Los tumores luminales B tiene a ser de más alto grado. Carey y colaboradores encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; demostraron que el subtipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericanas y en premenopáusicas. Sugieren que esta proporción tan baja del tipo luminal sumada a la elevada prevalencia del subtipo basal, contribuyen al pobre pronostico que experimentan estas mujeres. (14).

Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo el luminal B, tiene peor pronóstico que el A (24). Esto se debe a la variación en la respuesta al tratamiento, estos subtipos son tratados con hormonoterapia. Varios estudios han reportado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional. Se ha demostrado que los pacientes con tumores RE – tienen más respuestas patológicas completas a la

quimioterapia neoadyuvante que los RE+. (26) Los tumores luminales tiene 6% de respuesta patológica completa a la quimioterapia preoperatoria basa en paclitaxel seguida de 5-fluoraciolo, doxorubicina y ciclofosfamida, contrario a 45% de respuesta patológica completa en los subtipos basas y HER2+ (27).

Los tumores luminales A pueden ser tratados solo con hormonoterapia y los luminales B, con más genes ligados a proliferación celular, se pueden beneficiar de quimioterapia junto con hormonoterapia. Los Luminal B tienen peor resultado que los luminal A al utilizarse tamoxifeno. Puede ser que los pacientes con el subtipo luminal B se beneficien al recibir un inhibidor de aromatasas o que sean totalmente refractarios al tratamiento endocrino. (28)

El bevacizumab, anticuerpo contra el receptor del factor del crecimiento vascular endotelial (antiVEGF), recientemente ha demostrado mejorar la supervivencia en cáncer de mama metastásico cuando es combinado con paclitaxel (29).

#### **Clasificación de los subtipos Luminales por inmunohistoquímica:**

<b>Subtipo</b>	<b>RE expresión</b>	<b>RP expresión</b>	<b>Her 2/neu</b>	<b>Ki 67</b>
Luminal A	Positivo	y/o positivo	Negativo	Bajo, <14%
Luminal B	Positivo	y/o positivo	Negativo	Alto, > 14%
Luminal- Her2/neu	Negativo	Negativo	Positivo	Alto

#### ***HER-2/neu (c-erbB-2)***

El HER-2/neu (Human Epidermic growth factor Receptor-2) fue descrito por primera vez en 1981 en casos de neuroblastomas de ratas recién nacidas, y de ahí el termino de proteína neu (30). El protooncogen, c-erbB-2, localizado en la región q12-21 del cromosoma 17, codifica para esta proteína transmembrana de 185kDa. HER-2/neu pertenece a la familia de receptores de EGF humanos (HER), de los cuales existen 4 tipos: el EGF-R o HER-1, HER-2/neu (c-erbB-2), HER-3 (c-erbB-3) y HER-4 (c-erbB-4). Todos ellos se caracterizan por la presencia de 3 dominios proteicos: uno extracelular para unión al ligando, otro transmembranal para el anclaje con la membrana celular, y un tercero intracelular con actividad de tirosina-cinasa (31). El o los ligandos conocidos para HER-2/neu permanecen en controversia, sin embargo la heregulina (ligando conocido de HER-1 y HER-3) es uno de los candidatos más probable. La estimulación de HER-2/neu produce activación génica compleja que culmina en la regulación de procesos celulares que incluyen la regulación de procesos celulares que incluyen la reorganización del citoesqueleto, aumento de motilidad y adhesión celular, y la activación de diversas proteasas. (32)

Una vez que el ligando hace contacto con el receptor, este se dimeriza y se estimula la autofosforilación de las regiones intracelulares de tirosina-cinasa. (33) Como consecuencia ocurren una serie de fosforilaciones en cascada con varias moléculas. La primera, conocida como proteína Sos ('Son of Seveless'), realiza un intercambio de nucleótidos de guanina (GDP por GTP), el cual posteriormente fosforila a la proteína Ras e inicia la vía de proliferación celular dependiente de MAP-cinasas. Por otra parte, la

autofosforilación de la tirosina-cinasa de HER-2/neu también activa a la proteína GRB-2 (Growth factor Receptor Bound Protein 2), la cual se encarga de iniciar la actividad de fosfolipasa-C (anclada a la membrana plasmática interna), la cual a su vez estimula la vía de P13-cinasa/Akt-cinasa. El objetivo final de esta vía consiste en fosforilar al inhibidor de NF- $\kappa$ B, conocido como I $\kappa$ B. Cuando el I $\kappa$ B cambia a su estado fosforilado, libera a NF- $\kappa$ B y este ingresa al núcleo e inicia la transcripción de proteínas antiapoptóticas (33).

Reciente se ha descubierto que HER-2/neu también posee mecanismos de señalización con otros receptores, como el EGF-R. Se ha postulado que esta situación pudiera potenciar las acciones del EGF-R y propiciar el descontrol en la proliferación celular. Asimismo parece ser que HER-2/neu puede desarrollar interacciones con los RE citoplásmicos libres. Este mecanismo puede deberse a la fosforilación de regiones específicas del RE (34).

En los carcinomas de mama que presentan elevada expresión de HER-2/neu, se ha descrito la asociación del incremento en la formación de nuevos vasos sanguíneos en el estroma circundante, situación que parece favorecer el desarrollo de metástasis (34). Es importante comentar, que la activación de las vías intracelulares de HER-2/neu pueden estimular la producción de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que posteriormente son secretados al exterior, estimulan a las células endoteliales, e inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos (neoangiogénesis). Parece ser que este mecanismo no solamente depende de la activación de HER-2/neu, sino también de la actividad conjunta de este con los RE (34)

Se ha demostrado que en el carcinoma mamario, la sobreactivación del HER-2/neu aumenta la actividad celular, el riesgo de invasión y el potencial metastásico del tumor. El HER-2/neu se encuentra amplificado y/o sobreexpresado en 20-30% de los cánceres de mama, y se considera como un marcador pronóstico y predictivo. En 1987, Salmon y col. Fueron los primeros en informar la correlación entre la recaída y sobrevida del carcinoma mamario con la amplificación del HER-2/neu (35). Existe una relación significativa entre la amplificación o sobreexpresión de HER-2/neu con un mal pronóstico clínico. Esta amplificación ha sido asociada con tumores de alto grado, DNA aneuploide, receptores hormonales negativos, mutación de P53, amplificación del I  $\alpha$ -topoisomerasa y alteración en otros diversos marcadores biomoleculares de invasión y metástasis. (34)

Diversas observaciones han sugerido que HER-2/neu podría ser un factor predictivo de resistencia del cáncer de mama a la terapia adyuvante. Existe también correlación directa entre la sobreexpresión del HER-2/neu y la resistencia a citoxano/metotrexate y tamoxifeno. Paradójicamente, se ha demostrado que HER-2/neu puede incrementar la respuesta a doxorubicina (adriamicina), que es otro tipo de terapia adyuvante utilizada. Mediante el uso de tecnología recombinante, se desarrolló un anticuerpo monoclonal clase IgG1 contra HER-2/neu, conocido como trastuzumab (huMAB HER-2, Herceptin). El trastuzumab se encarga de inhibir a HER-2/neu, y a su vez, bloquea el estímulo para que la célula neoplásica continúe su crecimiento (5).

La evaluación del HER-2/neu en cáncer mamario ha sido realizada por medio de la búsqueda de su expresión por IHQ, o por medio de la amplificación genética, y se ha observado que, un número elevado de copias de HER-2/neu siempre se encuentra asociado con (y es parcialmente responsable) de niveles elevados de expresión de esta

proteína. El estudio de este marcador puede realizarse tanto en citologías de biopsia por aspiración como en material procesado en parafina por medio de IHQ, o por hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o con cromógeno. La Técnica de IHQ puede realizarse mediante el uso de Hercep Test (DAKO corporation), o con el anticuerpo cerbB2/CB11 (anticuerpo monoclonal); ambos métodos se encuentran validados por la FDA. La interpretación por IHQ se hace mediante una escala de va de 0 a 3, identificando la marcación característica en las membranas celulares. Utilizando diversas líneas celulares que corresponden a células de carcinoma de mama, fue posible estandarizar el procedimiento inmunohistoquímico, y establecer que cuando las células tienen menos de 20,000 receptores estas no muestran inmunomarcación (negativo, 0), cuando las células contienen aproximadamente 100,000 receptores, muestran inmunomarcación parcial, leve o moderada de la membrana con menos de 10% de las células mostrando marcación completa en la membrana (positivo, 1+); cuando las células contienen 500,000 receptores, muestran inmunomarcación en membrana en más del 10% de las células (positivo, 2+) y, cuando las células tienen aproximadamente 2,300,000 receptores, muestran inmunomarcación completa de la membrana en más del 10% de las células (positivo, 3+). Diversos estudios han demostrado que cuando se realiza IHQ estandarizada en especímenes bien fijados y procesados, hay una excelente correlación entre el número de genes amplificados y la expresión a nivel proteico membranar (36).

#### Tumores receptor estrogénico negativo

Los tumores negativos a receptores hormonales son poco diferenciados, aneuploides, con un alto índice de proliferación, tienen a recurrir en sitios viscerales y frecuentemente no responden a la manipulación hormonal. De esta manera, se puede observar que sin tomar en cuenta la presencia o ausencia de metástasis ganglionares, la evidencia indica que los pacientes con tumores positivos a receptores hormonales presentan un curso clínico más indolente con una supervivencia libre de enfermedad más prolongada.(5)

#### ***Subtipo HER 2***

La identificación por microarreglos de un subtipo de HER2 de carcinoma mamario confirmó que los tumores con sobreexpresión de HER2 han sido sistemáticamente distintos. Los tumores subtipo HER2 se caracterizan por la sobreexpresión de otros genes dentro del amplicon ERBB2, tal como GRB7. Similar a los tumores subtipo Basal, los subtipos HER2 tienen alta proporción de mutaciones en el p53 (40-80%) y usualmente son de grado 3. El subtipo HER2 puede caer en 2 grupos de expresión; aquellos que son RE – y se agrupan cerca del basal, y aquellos con RE +( también pueden ser RP+) y se agrupan cerca de los luminales, como parte de un subtipo del luminal B. (14)

No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo (14). Un análisis del estudio de salud de las enfermeras mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE-. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de riesgo tradicionales por subtipo específico. Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE-, se demostraron diferencias clínicas entre ellos (25).

La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico. (24). También muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45% vs 6%) (27). Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre los subtipos basa y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar. La posibilidad que diferentes firmas predictivas se desarrollen en los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama justifica investigaciones más detalladas al respecto (27).

Como el subtipo basal, el pobre pronóstico de HER2 se origina en su alto riesgo de recaída temprana (25). Los subtipos basal y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE-, se beneficiarían más con los avances en la quimioterapia. A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal antiHER2, trastuzumab. La efectividad del trastuzumab en cáncer de mama metastásico y la marcada reducción en las recaídas en los tumores HER2+ al combinarlos con quimioterapia, son las bases para afirmar que es posible el control tumoral con terapia dirigida a blancos aislados. Sin embargo no todos los tumores HER2+ responden al trastuzumab. Se han vinculado genes con PTEN u CXCR4 a la resistencia a trastuzumab, pero al mismo tiempo proporcionan blancos para combinar estrategias y mejorar este abordaje (37).

### ***Subtipo basal.***

Es llamado así por su patrón de expresión semejante al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario (13). Este parecido es producto de la falta de expresión de RE y genes relacionados, baja expresión de HER 2, intensa expresión de citoqueratinas 5,6 y 17 y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular (13). Por inmunohistoquímica este subtipo también se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, ni RP ni HER2. Un simple panel de cinco anticuerpos puede identificar este subtipo. Se ha identificado por inmunohistoquímica como RE-,RP-,HER2-, y citoqueratinas 5/6 o HER1 positivos. Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA1 (14). Ribeiro y colaboradores demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6, las cuales actúan como células madres. Estas células bajo transformación maligna originan el fenotipo basal de cáncer de mama. Bajo circunstancias normales, BRCA1 puede regular la proliferación de estas células, sin embargo, la baja regulación de BRCA1 podría estimular la expresión de p63, llevando a crecimiento anormal de estas citoqueratinas 5/6 positivas (38). Estos tumores tienen la tendencia a ser muy agresivos con mutación en p53 y de alto grado (25).

Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar el subtipo basal. De los tumores triple negativos, 80 a 90% es de subtipo basal por microarreglos. La mayoría de mujeres con mutación de BRCA1 generalmente desarrollan este subtipo (24,25). Carey y colaboradores reportaron incidencia de 20% de este subtipo, y fue más frecuente encontrarlo en mujeres premenopáusicas afroamericanas (39%) comparadas con mujeres afroamericanas posmenopáusicas (14%) o mujeres de cualquier edad no afroamericanas (16%) (14). Estos tumores también tienen menor afectación de ganglios linfáticos según el

tamaño tumoral en comparación con los otros subtipos, y aunque demuestran la mayor frecuencia de respuesta patología completa presentan un peor pronóstico (9). Histológicamente se han identificado con necrosis central, bordes empujantes, escaso componente de carcinoma ductal in situ, infiltrado linfocitario y proliferación microvascular de tipo glomeruloide (38).

Varios estudios han demostrado el pobre pronóstico de este subtipo (14, 24, 25, 38). Las mujeres afroamericanas premenopáusicas tienen dos veces más riesgo de desarrollar este subtipo que cualquier otro grupo, esta alta proporción se vincula al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres. No es claro aún si este pronóstico se debe a falta de opciones terapéuticas o a una agresividad inherente (11). Por ser triple negativo (RE, RP y HER2 negativos) no es susceptible a tratamiento blanco convencionales. Sin embargo presentan alta sensibilidad a la quimioterapia (27). Respecto a las opciones terapéuticas blando dirigidas, algunos ensayos tempranos sugieren que este subtipo puede ser manejado con la manipulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (9).

### **Grado Histológico: sistema de Scarff-Bloom-Richardson**

Este es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria. El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado (39) que consta de los siguientes parámetros:

**a.** Formación de túbulos. Cuando el 75% o más del tumor presenta túbulos se le asigna un punto, entre el 10 a 75% del tumor con formación de túbulos se le asignan dos puntos y el tumor con menos del 10% se le asignan tres puntos.

**b.** Grado nuclear. Cuando el núcleo de las células neoplásicas es relativamente pequeño, uniforme en tamaño y patrón de cromatina con escasa variación con respecto a un núcleo normal se le asigna un punto (grado nuclear 1). El núcleo mayor que uno normal, con cromatina en grumos, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina se le asignan dos puntos (grado nuclear 2). El núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes se le asignan tres puntos (grado nuclear 3).

**c.** Número de mitosis. Sólo se cuentan las figuras mitóticas en metafase, telofase, anafase y no células hipercrómicas o apoptóticas, siempre tomando las áreas más celulares y de mayor actividad mitótica. Los puntos son asignados de acuerdo al área del campo de gran aumento utilizado para cada microscopio y siempre contando el número de mitosis por 10 campos de gran aumento. Por ejemplo para el área de 0.274 mm cuadrados se asigna un punto para 0 a 9 mitosis por 10 campos de gran aumento, dos puntos para 10 a 19 mitosis y tres puntos para 20 o más mitosis por 10 campos de gran aumento. El área del campo de gran aumento se debe determinar para cada microscopio.

En base a lo anterior la calificación menor es de tres y la mayor de nueve. Los tumores con calificación de 3 hasta 5 son bien diferenciados (grado 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grado 2) y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grado 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia a metástasis, recurrencias tumorales, muerte por

enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta (40,41).

### **Sobrevida.**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea compuesta de un número de subtipos biológicos, el pronóstico y la importancia etiológica de estos es complicada por muchos factores, incluyendo la observación que las diferencias en el resultado clínico frecuentemente se correlacionan con la raza. (14).

Rosen y cols. Encontraron sobrevida libre de enfermedad de 91% a los 10 años y 87 % a los 20 años para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor  $\leq 1$ cm, por otro lado aquellos pacientes con tumores mayores tuvieron un periodo de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente (42).

En el estudio realizado por Flores-Luna, Salazar-Martínez y col, donde incluyeron a 432 mujeres con cáncer de mama admitidas de 1990 a 1999 en el Hospital General de México para evaluar la supervivencia mediante las técnicas de Kaplan-Meier, encontraron que la supervivencia global a cinco años fue de 58.9%. La menor supervivencia corresponde a los estadios clínicos IIIB (47.5%), IIIA (44.2%) y IV(15%), la metástasis hematológica fue de 21.4% y el tumor positivo en bordes quirúrgicos de 12.5%. La invasión linfo-vascular ( $RR= 1.9$ ;  $IC95\% 1.3-2.8$ ), el estadio clínico IV ( $RR= 14.8$ ;  $IC95\% 5.5-39.7$ ) y el tumor en bordes quirúrgicos ( $RR= 2.4$ ;  $IC95\% 1.2-4.8$ ) fueron los principales factores pronósticos (43).

En otro estudio realizado por Ocón Hernández, Fernández Cabrera y col. se hizo un seguimiento de 202 mujeres diagnosticadas en tres hospitales públicos de Granada y Almería entre 1996 y 1998. La supervivencia se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier, Los resultados encontrados fueron: edad media al diagnóstico fue de  $54,27 \pm 10,4$  años. La supervivencia global a los 5 años fue del 83,9% ( $IC 95\%: 78,13-89,66$ ) y a los 10 años del 71% ( $IC 95\%: 63,25-78,74$ ) con un tiempo medio de seguimiento de 119,91 meses ( $IC 95\% 113,65-126,17$ ). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 81% ( $IC 95\%: 74,52-87,47$ ) y a los 10 años del 71,3% ( $IC 95\%: 63,33-79,26$ ) con un tiempo medio de seguimiento de 118,75 meses ( $IC 95\% 111,86-125,65$ ). La mortalidad de la serie fue del 33'17% (44).

Ospino, Cendales y Sánchez, incluyeron a 75 pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora asociada a teleterapia. Encontrando que la supervivencia global a 5 años fue del 92,9%; la supervivencia libre de recaída locorregional, del 88,4%; y la supervivencia libre de enfermedad, del 79,8%. La mayoría de las pacientes eran mayores de 50 años, posmenopáusicas, con tumores moderadamente diferenciados, de tipo ductal infiltrante y expresión de receptores hormonales. La mayoría de ellas no recibieron neoadyuvancia, y fueron tratadas con un vaciamiento axilar de más de 10 ganglios, márgenes de resección mayores a 1 cm y adyuvancia con quimioterapia y hormonoterapia. Pocas pacientes recibieron manejo radioterápico supraclavicular; la mayoría recibieron sobreimpresión. Dentro de los factores pronósticos se encontraron los receptores hormonales y la razón ganglionar (45).

Carey y colaboradores observaron que la sobrevida difiere por subtipo, con menor sobrevida entre los subtipos HER2/neu y Basal (14). Ellos encontraron una supervivencia global de 80%. Las mujeres afroamericanas tuvieron una sobrevivencia de 74%, mientras que las no afroamericanas una de 84%. La sobrevida específica de las paciente con ganglios linfáticos positivos por subtipo fue la siguiente: basal-like (51%), HER2 / ER-(39%), luminal A (65%), luminal B (83%), y sin clasificar (44%). Cuando los ganglios linfáticos fueron negativos la sobrevida específica fue: basal-like (93%), HER2 / ER-(71%), luminal A (94%), luminal B (92%), y sin clasificar (91%). Según Carey el carcinoma mamario en mujeres afroamericanas ha sido caracterizado por ser de alto grado, un diagnóstico en etapas más tardías y pobre sobrevida aun después de controlar el escenario clínico del diagnóstico. Las causas de esta diferencia en la sobrevida son multifactoriales e incluyen factores socioeconómicos, diferencias en el acceso a pruebas de diagnóstico y tratamiento así como a diferencias en el potencial biológico de los subtipos de cáncer desarrollados en estas pacientes. Las diferencias biológicas pueden reflejar influencias genéticas, diferencias en el estilo de vida, en la nutrición o en el medio ambiente (14). En este estudio encontraron que los carcinomas mamarios subtipo basal tienen una mayor prevalencia entre las mujeres afroamericanas premenopáusicas. La alta prevalencia del subtipo basal aunado a la baja prevalencia del subtipo luminal A puede contribuir al pobre pronóstico observado en la mujeres afroamericanas jóvenes con carcinoma mamario (14). Los perfiles de expresión génica han identificado subtipos de cáncer de mama que predicen resultados clínicos distintos. El subtipo basal ha sido asociado con pobres resultados clínicos, lo que probablemente refleja su alta capacidad de proliferación así como la falta de terapias dirigidas pues son negativos para los receptores estrogénicos, de progesterona y HER2. (14).

### **Cáncer de mama y obesidad.**

La prevalencia de la obesidad y el sobrepeso está aumentando en los países desarrollados y países en desarrollo. La obesidad es un factor de riesgo establecido para el cáncer de mama después de la menopausia [46,47]. El riesgo de cáncer de mama después de la menopausia es 1,26 (IC :1.09-1 .46 95%) en mujeres con un IMC de 28 kg/m<sup>2</sup> encontrado en 7 estudios prospectivos de cohortes [48].

Se ha informado que las mujeres con sobrepeso / obesidad tienen niveles más altos de estrógenos debido a la conversión de andrógenos a estrógenos en el exceso de tejido adiposo y este estrógeno es importante en el inicio y la progresión de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica [49-51]. Estudios en mujeres premenopáusicas generalmente se encuentran asociaciones inversas entre modestos IMC y la incidencia de cáncer de mama [52,53]. Los mecanismos del efecto protector de la obesidad en las mujeres premenopáusicas es menos conocida. En las mujeres obesas premenopáusicas, el medio hormonal es diferente y la obesidad se ha asociado con globulina fijadora de hormonas en suero bajo, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia, aumento de factor de crecimiento similar a la insulina -I y niveles altos en suero de leptina, lo que sugiere una vía endógena no mediada por hormonas sexuales [46,54-58]. Estudios previos han observado una asociación negativa entre la obesidad y la

sobrevida del cáncer de mama, independientemente de estado de la menopausia [59-61]. No hay estudios previos que evalúen la influencia de la obesidad en mujeres premenopáusicas sobre los subtipos moleculares de cáncer de mama de forma individual. Varios estudios han demostrado una asociación entre el IMC y el riesgo de cáncer de mama positivo para ER, independientemente del estado de la menopausia [62,63]. En contraste, Millikan et al. reporta una asociación inversa entre el IMC y cáncer de mama positivo con RE positivo en las mujeres premenopáusicas [64]. Daling et al. También encontró esta asociación de la obesidad en combinación con Tumores ER negativos [59]. En nuestro estudio no hubo una fuerte asociación entre la obesidad y ER / Tumores negativos. Maehle et al. Ha informado de que las mujeres premenopáusicas obesas son más propensas a presentar tumores receptores de hormonas negativos [65]. Vona-Davis et al. Denota que el cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas obesas son más a menudo ER y PR negativo, y dependen de un crecimiento por factores tales como la insulina, factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) y la leptina [66]. Concentraciones séricas elevadas de IGF-I se han relacionado con el riesgo del desarrollo del cáncer de mama antes de la menopausia [46]. La leptina ejerce un efecto estimulante en el cáncer de mama ER negativo en cuanto a la proliferación celular, la invasión y la angiogénesis, a través de la inducción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la expresión de factor de crecimiento epidérmico similar a la heparina (HBEGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) [67-70]. Un estudio informó de que obesidad central está más fuertemente relacionada con el riesgo de cáncer de mama triple negativo [64]. Se ha demostrado que la obesidad es un factor pronóstico independiente para la mortalidad. Liu et al. ha informado un polimorfismo en el gen del receptor de la leptina en el codón 109, más frecuente en pacientes con sobrepeso. Entre pacientes con el fenotipo lepro-109RR, triple negativas están presentes concentraciones séricas superiores de leptina [71]. Estos datos sugieren una interacción entre la obesidad, adipoquinas, tumores triple negativo, y mal pronóstico en comparación con otros tipos de cáncer de mama [67,68,72]. Turkoz et al. Investigó el impacto de la obesidad sobre las características del tumor, estado hormonal, la recurrencia y la mortalidad en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, clasificados de acuerdo a subtipos moleculares, concluyó que la obesidad está asociada con tumores ER / PR negativo. Previamente se había demostrado que la obesidad es un factor pronóstico independiente de supervivencia de cáncer de mama, especialmente los diagnosticados como subtipo triple negativo, por lo que el aumento de la incidencia de la obesidad en todo el mundo dará como resultado la expansión del número de mujeres en riesgo de desarrollar cáncer de mama [73].

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, para determinar la asociación entre el inmunofenotipo de cáncer de mama basado en la clasificación molecular con la obesidad del hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Dr. Luis Castelazo Ayala". Se seleccionó a todas las pacientes que contaban con reporte histopatológico y de Inmunohistoquímica en el servicio de patología, del hospital de Gineco obstetricia número 4 "Dr. Luís Castelazo Ayala", durante el periodo de septiembre de 2009 a diciembre 2013, además de conocer el índice de masa corporal (normal, sobrepeso, obesidad) en estas pacientes.

Se recabaron los siguientes datos: nombre del paciente, numero de afiliación, edad, numero de estudio histopatológico, Resultados de Inmunohistoquímica (RE, RPg y cerbB-2, cish, para posteriormente clasificar de acuerdo al inmunofenotipo como Luminal A, Luminal B, HER-2 y Triple negativo; así como índice de masa corporal (talla y peso), y posteriormente de acuerdo éste, clasificarlos como normal, sobrepeso y obesidad.

## **ANÁLISIS ESTADISTICO**

A partir de estos datos se realizará estudio de chi cuadrada para ver la asociación que existe entre la obesidad y el inmunofenotipo molecular para determinar significancia estadística (p 0.05)

**PROTOCOLO:R-2013-3606-48**

## RESULTADOS

Se analizaron 511 casos de pacientes con cáncer de mama, clasificadas de acuerdo al índice de masa corporal, durante el periodo de septiembre de 2009 a diciembre 2013, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", los datos se obtuvieron del archivo del Servicio de Anatomía Patológica de dicho Hospital.

De los 511 pacientes analizados se encontró que el mayor porcentaje de pacientes con cáncer de mama se encuentra en sobrepeso y obesidad tipo I. Ver tabla 1.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NORMAL	68	13,3	20,2	20,2
	SOBREPESO	152	29,7	45,1	65,3
	OBESIDAD1	80	15,7	23,7	89,0
	OBESIDAD2	33	6,5	9,8	98,8
	OBESIDAD3	4	,8	1,2	100,0
	Total	337	65,9	100,0	
Perdidos	Sistema	174	34,1		
Total		511	100,0		

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de sobrepeso y obesidad en pacientes con cáncer de mama.

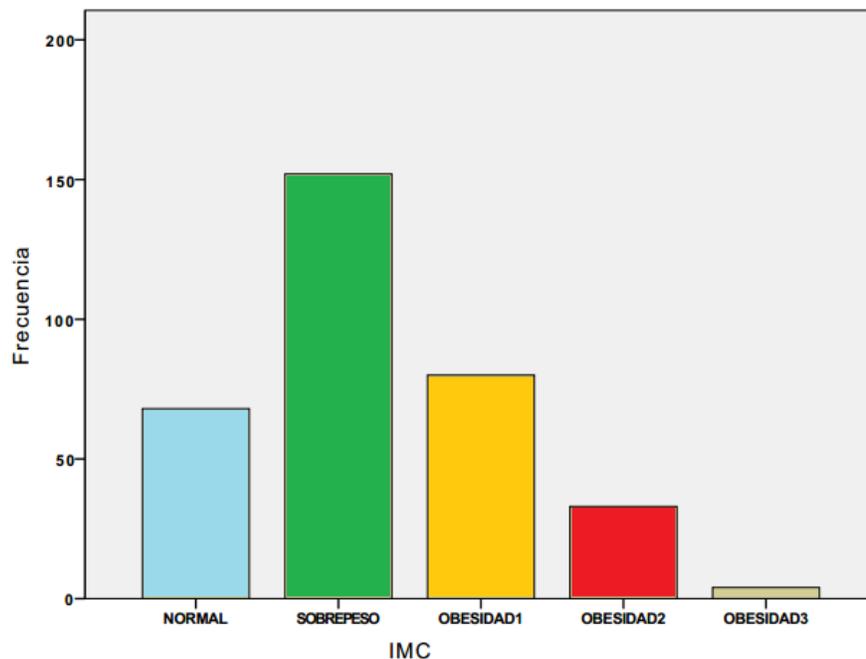


Figura 1. Frecuencia y porcentaje de sobrepeso y obesidad en pacientes con cáncer de mama.

El grupo de edad más frecuente de las pacientes con cáncer de mama fue entre 46 a 50 años con un promedio de 12%. Ver tabla 2 y figura 2.

		EDAD			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	<b>&lt;= 30</b>	10	2,0	2,4	2,4
	<b>31 - 35</b>	8	1,6	1,9	4,4
	<b>36 - 40</b>	27	5,3	6,6	10,9
	<b>41 - 45</b>	38	7,4	9,2	20,1
	<b>46 - 50</b>	62	12,1	15,0	35,2
	<b>51 - 55</b>	56	11,0	13,6	48,8
	<b>56 - 60</b>	47	9,2	11,4	60,2
	<b>61 - 65</b>	46	9,0	11,2	71,4
	<b>66 - 70</b>	40	7,8	9,7	81,1
	<b>71 - 75</b>	30	5,9	7,3	88,3
	<b>76+</b>	48	9,4	11,7	100,0
	<b>Total</b>		412	80,6	100,0
<b>Perdidos</b>	<b>Sistema</b>	99	19,4		
<b>Total</b>		511	100,0		

Tabla 2. Grupos de edad de pacientes con cáncer de mama.

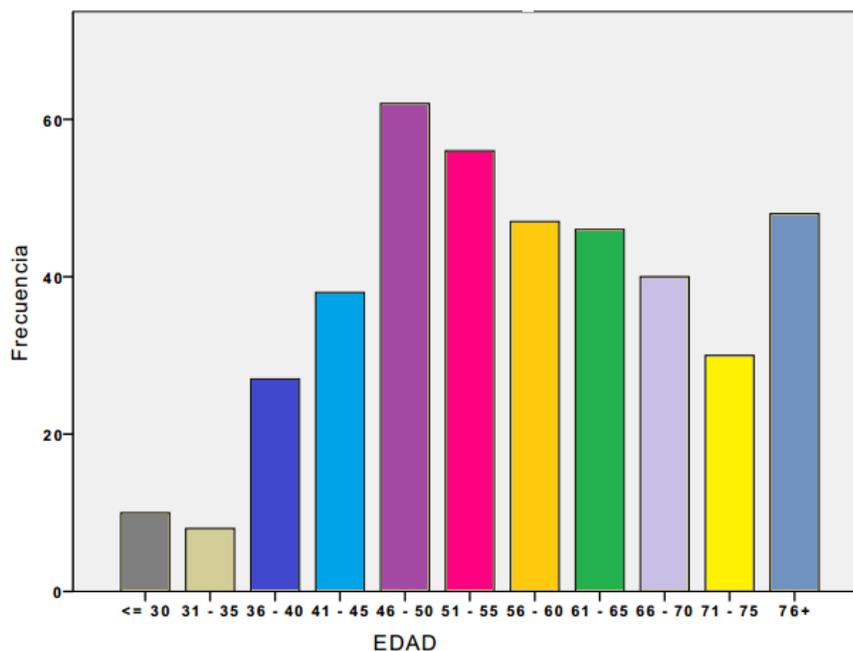


Figura 2. Grafica con porcentaje de los grupos de edad.

Por lo referente al tipo histológico 248 casos (48.5%) correspondió a carcinoma ductal seguido de 56 casos (11%) de carcinoma mixto y 50 casos (9.8%) de carcinoma lobulillar. Ver tabla 3.

#### TIPO HISTOLOGICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	<b>99</b>	<b>19,4</b>	<b>19,4</b>	<b>19,4</b>
0	43	8,4	8,4	27,8
Ductal	248	48,5	48,5	76,3
Lobulillar	50	9,8	9,8	86,1
Medular	1	,2	,2	86,3
Metaplasico	1	,2	,2	86,5
Mixto	56	11,0	11,0	97,5
Mucinoso	6	1,2	1,2	98,6
Papilar	2	,4	,4	99,0
Tubulolobulillar	5	1,0	1,0	100,0
<b>Total</b>	<b>511</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Tabla 3. Tipo histológicos de carcinoma mamario.

El grado histológico basado en el Sistema de Bloom-Richardson modificado de Nottigham más frecuente fue el 2 observado en el 27.2% de los casos el cual incluye todos los casos de cáncer de mama independientemente del tipo histológico; seguido del grado 3 con 21.9% y por último el grado 1 o bien diferenciado con 12.7% casos. Ver tabla 4.

#### GRADO HISTOLOGICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>				
0	96	18,8	23,3	23,3
1	65	12,7	15,8	39,1
2	139	27,2	33,7	72,8
3	112	21,9	27,2	100,0
<b>Total</b>	<b>412</b>	<b>80,6</b>	<b>100,0</b>	
<b>Perdidos</b>	<b>Sistema</b>	<b>99</b>	<b>19,4</b>	
<b>Total</b>		<b>511</b>	<b>100,0</b>	

Tabla 4. Grado histológico de carcinoma mamario. Grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado), grado 3 (poco diferenciado).

El tamaño del tumor vario de 1 mm a 40 mm, observando 114 casos (22.3%) que median de 11 a 20 mm, 78 casos (15.3%) con medidas de 21 a 30 mm y 65 casos de 1 a 10 mm. Ver tabla 5.

#### TAMAÑO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	<b>&lt;= 0</b>	98	19,2	23,8	23,8
	<b>1 - 10</b>	65	12,7	15,8	39,6
	<b>11 - 20</b>	114	22,3	27,7	67,2
	<b>21 - 30</b>	78	15,3	18,9	86,2
	<b>31 - 40</b>	31	6,1	7,5	93,7
	<b>41+</b>	26	5,1	6,3	100,0
	<b>Total</b>	412	80,6	100,0	
<b>Perdidos</b>	<b>Sistema</b>	99	19,4		
<b>Total</b>		511	100,0		

Tabla 5. Tamaño tumoral.

La invasión vascular estuvo presente en el 34.4% de los casos y ausente en el 46.2 % de los casos. Ver tabla 6.

#### INVASION VASCULAR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	<b>AUSENTE</b>	236	46,2	57,3	57,3
	<b>PRESENTE</b>	176	34,4	42,7	100,0
	<b>Total</b>	412	80,6	100,0	
<b>Perdidos</b>	<b>Sistema</b>	99	19,4		
<b>Total</b>		511	100,0		

Tabla 6. Invasión vascular.

El número de ganglios con metástasis varió de 1 a 20, no observado metástasis en 263 pacientes que correspondió al 51.5% y con un ganglio metastásico en 56 pacientes. Ver tabla 7.

### GANGLIOS METASTASICOS

Tabla 7. Ganglios axilares.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	<b>0</b>	<b>263</b>	<b>51,5</b>	<b>63,8</b>	<b>63,8</b>
	<b>1</b>	<b>56</b>	<b>11,0</b>	<b>13,6</b>	<b>77,4</b>
	<b>2</b>	<b>22</b>	<b>4,3</b>	<b>5,3</b>	<b>82,8</b>
	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>2,3</b>	<b>2,9</b>	<b>85,7</b>
	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>1,0</b>	<b>1,2</b>	<b>86,9</b>
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>2,0</b>	<b>2,4</b>	<b>89,3</b>
	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>1,8</b>	<b>2,2</b>	<b>91,5</b>
	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>1,8</b>	<b>2,2</b>	<b>93,7</b>
	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>1,2</b>	<b>1,5</b>	<b>95,1</b>
	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>,4</b>	<b>,5</b>	<b>95,6</b>
	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>,4</b>	<b>,5</b>	<b>96,1</b>
	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>,6</b>	<b>,7</b>	<b>96,8</b>
	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>,6</b>	<b>,7</b>	<b>97,6</b>
	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>,2</b>	<b>,2</b>	<b>97,8</b>
	<b>14</b>	<b>1</b>	<b>,2</b>	<b>,2</b>	<b>98,1</b>
	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>,4</b>	<b>,5</b>	<b>98,5</b>
	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>,4</b>	<b>,5</b>	<b>99,0</b>
	<b>17</b>	<b>1</b>	<b>,2</b>	<b>,2</b>	<b>99,3</b>
	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>,2</b>	<b>,2</b>	<b>99,5</b>
	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>,4</b>	<b>,5</b>	<b>100,0</b>
	<b>Total</b>	<b>412</b>	<b>80,6</b>	<b>100,0</b>	
<b>Perdidos</b>	<b>Sistema</b>	<b>99</b>	<b>19,4</b>		
<b>Total</b>		<b>511</b>	<b>100,0</b>		

Los carcinomas fueron agrupados según la clasificación molecular en Luminal A (Receptores de estrógenos y/o progesterona positivos y HER2/neu negativo), Luminal B (Receptores de estrógenos y/o progesterona positivos y HER2/neu positivo), Tipo HER2 (Receptores de estrógenos y/o progesterona negativo y HER2/neu Positivo) y triple negativo (Receptores de estrógenos y/o progesterona negativo y HER2/neu Negativo).

La mayoría de los casos correspondieron al grupo luminal A con 199 casos (38.9%) seguidos de 125 casos (24.5%) triple negativos y 52 casos (10.2%) luminal B. Ver tabla 8.

### CLASIFICACION MOLECULAR

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	<b>99</b>	<b>19,4</b>	<b>19,4</b>	<b>19,4</b>
Her 2	36	7,0	7,0	26,4
Luminal A	199	38,9	38,9	65,4
Luminal B	52	10,2	10,2	75,5
Triple neg	125	24,5	24,5	100,0
<b>Total</b>	<b>511</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Tabla 8. Inmunofenotipo de carcinomas en base a clasificación molecular.

Se realizaron tablas de contingencia para la Obesidad/sobrepeso asociado al Inmunofenotipo de carcinomas en base a la clasificación molecular. Sin observar significancia estadística.

### INDICE DE MASA CORPORAL Y CLASIFICACION MOLECULAR

Tabla de contingencia

Recuento		CLASMOL					Total
		Her 2	Luminal A	Luminal B	Triple neg		
IMC1 (agrupado)	NORMAL	16	3	21	6	22	68
	SOBREPESO	38	15	57	11	31	152
	OBESIDAD1	19	4	30	6	21	80
	OBESIDAD2	3	2	15	1	12	33
	OBESIDAD3	1	0	2	0	1	4
<b>Total</b>		<b>77</b>	<b>24</b>	<b>125</b>	<b>24</b>	<b>87</b>	<b>337</b>

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica ...
Chi-cuadrado de Pearson	13,406 <sup>a</sup>	16	,643
Razón de verosimilitudes	14,850	16	,536
<b>N de casos válidos</b>	<b>337</b>		

a. 9 casillas (36,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,28.

Tabla 9. Tabla de contingencia entre índice de masa corporal y clasificación molecular.

No se encontró significancia estadística con el tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral, ni ganglios metastásicos.

## DISCUSION

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la población femenina con 1.38 millones de casos nuevos por año y es la primera causa de muerte por cáncer, seguido del cáncer cervicouterino, colo-rectal y pulmonar (1).

Aproximadamente 2 de cada 1000 mujeres por arriba de los 50 años edad son diagnosticadas con carcinoma mamario anualmente en el mundo y representa la segunda causa de muerte en mujeres mexicanas. (2). En este análisis se observó que el grupo de edad más frecuente de las pacientes con cáncer de mama es entre 46 a 50 años con un promedio de 12%.

Los factores pronósticos más útiles, desde el punto de vista del resultado anatomopatológico en el carcinoma de glándula mamaria incluyen: el tamaño tumoral, el tipo histológico, la presencia o no de metástasis a ganglios linfáticos axilares, la positividad o negatividad de los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER-2/neu. (4). Por lo referente al tipo histológico 248 casos (48.5%) correspondió a carcinoma ductal seguido de 56 casos (11%) de carcinoma mixto y 50 casos (9.8%) de carcinoma lobulillar. El grado histológico basado en el Sistema de Bloom-Richardson modificado de Nottigham más frecuente fue el 2 observado en el 27.2% de los casos el cual incluye todos los casos de cáncer de mama independientemente del tipo histológico; seguido del grado 3 con 21.9% y por último el grado 1 o bien diferenciado con 12.7% casos. El tamaño del tumor vario de 1 mm a 40 mm, observando 114 casos (22.3%) que median de 11 a 20 mm, 78 casos (15.3%) con medidas de 21 a 30 mm y 65 casos de 1 a 10 mm. La invasión vascular estuvo presente en el 34.4% de los casos y ausente en el 46.2 % de los casos. El número de ganglios con metástasis varió de 1 a 20, no observado metástasis en 263 pacientes que correspondió al 51.5% y con un ganglio metastásico en 56 pacientes. La mayoría de los casos correspondieron al grupo luminal A con 199 casos (38.9%) seguidos de 125 casos (24.5%) triple negativos y 52 casos (10.2%) luminal B.

La prevalencia de obesidad y sobrepeso en mujeres con cáncer de mama se ha incrementado en países desarrollados y en desarrollo. La obesidad se ha establecido con un factor de riesgo importante con un riesgo relativo, reportado en la literatura de 1.26 (95% CI:1.09-1.46) en mujeres con IMC igual o mayor a 28 Kg/mt<sup>2</sup>. [46,47]. En este estudio se observó que mujeres con cáncer de mama en un 45.1% presentan sobrepeso, Obesidad Grado I en 23.7 %, IMC normal en 20.2%, Obesidad Grado 2 en 9.8% y Obesidad Grado 3 en 1.2%; sin embargo se encontró a diferencia de la literatura, que las pacientes con obesidad/sobrepeso se relacionan en su mayoría con Inmunofenotipo Luminal A y no con triple negativo en frecuencia de 57 y 31 respectivamente.

Se realizaron tablas de contingencia para la Obesidad/sobrepeso asociado al Inmunofenotipo de carcinomas en base a la clasificación molecular. Sin observar significancia estadística, al igual que con el tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral y ganglios metastásicos.

## CONCLUSIONES

Existe mayor frecuencia de pacientes con cáncer de mama asociadas a sobrepeso en un 45.1% y Obesidad Grado I de 23.7 %.

No se encontró significancia estadística entre Obesidad/sobrepeso asociado al Inmunofenotipo de carcinomas en base a la clasificación molecular, el tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral y ganglios metastásicos.

A diferencia de la literatura encontramos que de acuerdo a la clasificación molecular, la mayoría de que las pacientes con obesidad/sobrepeso se relacionan en su mayoría con Inmunofenotipo Luminal A y no con triple negativo en frecuencia de 57 y 31 respectivamente, sin representar significancia estadística.

Aunque no se presentó significancia estadística pudimos corroborar que la obesidad/sobrepeso se relaciona en un gran número de pacientes con cáncer de mama, siendo este un factor de riesgo importante; y en la mayoría de éstas pacientes se clasifican como Inmunofenotipo luminal A.

## **Bibliografía**

1. Globocan 2008 (IARC) Section of cancer information.
2. Robles Vidal CD, Lizano Soberón M, Wojcik EJ. Epidemiología del Cáncer mamario. En: tratado de enfermedades de la glándula mamaria. Ed Sánchez Basurto, Sánchez Forgach Gerson Cwilich. Manual Moderno 2003; pp133-140.
3. Allred DC, Harvey JM, Berardon M, Clark GM. Prognostic and predictive factores in breast cancer by inmunohistochemical analysis. Mod Pathol 1998, 11:155-68.
4. Schnidtt SJ. Traditional and newer pathologic factors. J Natl Cancer Inst Monogr 2001;30:22-6
5. Piña-Oviedo S., Ortiz-Hidalgo C., Biomarcadores como factores pronósticos y predictivos en carcinoma de glándula mamaria. Criterios actuales de interpretación por inmunohistoquímica. Patología; 2006; 44(1):45-59.
6. Soria Céspedes D., Ortiz-Hidalgo C., Perfil de expresión multigenica en el pronóstico y tratamiento del carcinoma mamario. Anales Médicos; 2008; 44 (3); 154-58.
7. Cleator S, Ashworth A. Molecular profiling of breast cáncer: clinical implications. Br J Cancer 2004; 90:1120-24.
8. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rjin M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 9212-17.
9. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuellar-Hubbe M y cols. Clasificación molecular del cáncer de mama. Cir Ciruj 2008;76:87-93.
10. Mauriac L, Debled M, MacGrogan G. When will more useful predictive factors be ready for use? Breast 2005;205:248-54.
11. Brenton JD, Carey LD, Ahmed AA, Caldas C, Molecular Classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? J Clin Oncol 2005;23:7350-60.
12. Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, van't Veer LJ. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100; 15901-905.
13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rjin M, Jeffrey SS, Christian A. Rees CA, et al: Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406:747-52.

14. Carey L, Perou C, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006; 295: 2492-502.
15. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9: 606-16.
16. Ortiz-Hidalgo C, Torres-Hernandez JE. Receptores Hormonales. Determinacion por inmunohistoquimica y citometría estática en el carcinoma de glándula mamaria, En: Tratado de las enfermedades de glándula mamaria. Ed. Sánchez Basurto, Sánchez Forgach Gerson Cwilich. Manual Moderno 2003; pp 297-302.
17. Menasce LP, White GR, Harrison CJ, Boyle JM. Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Genomics* 1993;17:263-5.
18. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Eng J Med* 2003, 348:618-29.
19. Lazennec G, Edinger TR, Petz LN, Nadulli AM, Katzenellenbogen BS. Mechanistic aspects of estrogen receptor activation probed with constitutively active estrogen receptors: correlations with DNA and coregulator interations and receptor conformational changes. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1375-86.
20. Schuchard M, Landres JP, Sandhu NP, Spelsberg TC. Steroid hormone regulation of nuclear proto-oncogenes. *Endocrine Rev* 1993; 14; 659-69.
21. Normanno N, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, De Luca A, Caponigro F, Salomon DS. The ErbB receptors and their ligands in cáncer: an overview. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 243-57.
22. Yager JD, Davison NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Eng J Med* 2006, 354: 270-82.
23. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors –an overview. *J Intern Med* 1999; 246: 133-8.
24. Sorlie T, Tibshirai R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-23
25. Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, et al. Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in th population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol* 2004 (suppl): abstr 9510
26. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 2012-17

27. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85
28. Brenton JD, Carey LD, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005; 23: 7350-7360.
29. Miller KD, Burstein HJ, Elias A, Rugo HS, Cobleigh MA, Pegram MD, et al. Phase II study of SU11248, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC) *J Clin Oncol* 2005 (Suppl); abstr 563.
30. Shih C, Padhy LC, Murray M, Weinberg RA. Transforming genes of carcinoma and neuroblastomas introduced into mouse fibroblast. *Nature* 1981; 290: 261-4.
31. Dawkins HJS, Robbins PD, Smith KL, Sarna M, Harvey JM, Sterrett GF, Papadimitrou JM. What's new in breast cancer? *Path Res pract* 1993; 189: 1233-52.
32. Perez EA. HER-2 as a prognostic, predictive, and therapeutic target in breast cancer. *Cancer Control* 1999; 6: 233-40.
33. Krause DS, Van Etten RA., Tyrosine Kinases as targets for cancer therapy. *N Eng J Med* 2005; 353: 172-87
34. Pietras RJ. Interactions between estrogen and growth factor receptors in human breast cancers and the tumor-associated vasculature. *Breast J* 2003; 9: 361-73.
35. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, Mcguire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
36. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003; 8: 307-25.
37. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
38. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bejin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like. *Cancer Res* 2004;64: 830-35.
39. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (suppl 1): S3-S8.
40. Wright C, Angus B, Nicholson S. Expression of CerbB- 2 oncoprotein: a prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res* 1989; 49: 2087-2090.

41. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene Science 1987; 235:177-182
42. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW y cols. Factors influencing prognosis in node negative breast carcinoma. Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long term follow up. J Clin Oncol 1993; 11: 2090-2100
43. Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres, RM. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. Salud pública de México; 2008; 50 (2): 119-125.
44. Ocón Hernández O, Fernández Cabrera MF, Pérez Vicente S. SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE MAMA TRAS 10 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN LAS PROVINCIAS DE GRANADA Y ALMERÍA. Rev Esp Salud Pública 2010; 84: 705-715
45. Ospino Rosalba, Cendales Ricardo, Sanchez Zayda. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con cirugía conservadora asociada a radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología. Rev Colomb Cancerol 2011;15(2):21-30.
46. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2003;95:1218-1226.
47. Yumuk PF, Dane F, Yumuk VD et al. Impact of body mass index on cancer developments J BUON 2008; 13:55-59.
48. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2000; 152:514-527.
49. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. J Clin Oncol 2003; 21:1961-1966.
50. Key TJ, Appleby PN, Barnes I et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst 2002; 94:606-616.
51. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2004;96:1856- 1865.
52. Berstad P, Coates RJ, Bernstein L et al. A Case-Control Study of Body Mass Index and Breast Cancer Risk in White and African-American Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19:1532-1544.

53. Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, Willett WC. Body Fatness at Young Ages and Risk of Breast Cancer Throughout Life. *Am J Epidemiol* 2010; 171:1183-1194.
54. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20:42-51.
55. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4325-4331.
56. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, Weight Gain, and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1370-1378.
57. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
58. Probst-Hensch NM, Steiner JH, Schraml P et al. IGFBP2 and IGFBP3 protein expressions in human breast cancer: association with hormonal factors and obesity. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1025-1032.
59. Daling JR, Malone KE, Doody DR et al. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92:720-729.
60. Berclaz G, Li S, Price KN et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol* 2004; 15:875-884.
61. Whitman MK, Hillis SD, Curtis KM et al. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2009-2014.
62. Baer HJ, Colditz GA, Rosner B et al. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2007; 7: 314-325.
63. Cleveland RJ, Eng SM, Abrahamson PE et al. Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1803-1811.
64. Millikan RC, Newman B, Tse CK et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:123-139.
65. Maehle BO, Tretli S, Skjaerven R, Thorsen T. Premorbid body weight and its relations to primary tumour diameter in breast cancer patients; its dependence on estrogen and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68: 159-169.

66. Gupta PB, Proia D, Cingoz O et al. Systematic stromal effects of estrogen promote the growth of estrogen receptor-negative cancers. *Cancer Res* 2007;67:2062-2071.
67. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas* 2010; 66: 33-38.
68. Karaduman M, Bilici A, Ozet A et al. Tissue leptin levels in patients with breast cancer. *J BUON* 2010; 15:369-372.
69. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004; 5: 153-165.
70. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 189-206.
71. Liu CL, Chang YC, Cheng SP et al. The roles of serum leptin concentration and polymorphism in leptin receptor gene at codon 109 in breast cancer. *Oncology* 2007; 72: 75-81.
72. Sonmez B, Seker M, Bilici A et al. Is there any correlation among adiponectin levels in serum, tumor tissue and normal tissue of the same patients with breast cancer? *J BUON* 2011; 16: 227-232.
73. Turkoz F., Solak M., Petekkaya I et al. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *JBUON* 2013; 18(2): 335-341

**ANEXOS.**



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3606  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **09/10/2013**

**DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**ASOCIACION ENTRE LA OBESIDAD CON EL INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CANCER DE MAMA.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2013-3606-48</b>

ATENTAMENTE

**DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL