

Universidad de Puerto Rico

Recinto de Ciencias Médicas

Escuela Graduada de Salud Pública

Departamento de Bioestadística y Epidemiología

Estudio caso-caso sobre la relación entre el índice de masa corporal y el cáncer de mama
evaluado por subtipos moleculares

Mary Vanellys Díaz-Santana, B. S.

Junio 2012

Certificación de mentores

Certificamos que el proyecto de investigación titulado “Estudio caso-caso sobre la relación entre el índice de masa corporal y el cáncer de mama evaluado por subtipos moleculares” realizado por la estudiante Mary Vanellys Díaz Santana y presentado en este documento, cumple con todos los requisitos para obtener su grado de Maestría en Ciencias con especialidad en Epidemiología del Departamento de Bioestadística y Epidemiología de la Escuela Graduada de Salud Pública del Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico.

Cruz María Nazario Delgado, Ph.D.
Catedrática
Departamento de Bioestadística y Epidemiología
Escuela Graduada de Salud Pública
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico

Fecha

Gilberto Ramos Valencia, Dr.P.H.
Catedrático
Departamento de Bioestadística y Epidemiología
Escuela Graduada de Salud Pública
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico

Fecha

Consuelo Climent Peris, MD.
Catedrática
Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio
Escuela de Medicina
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico

Fecha

Resumen

El cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea tanto a nivel molecular como epigenético y estas diferencias están asociadas a la expresión de receptores de estrógenos y progesterona. El estrógeno y la progesterona ayudan a regular el crecimiento y la diferenciación del tejido normal mamario. Estos factores son considerados importantes en el desarrollo del cáncer de mama. Investigadores han comprobado que aquellos tumores que expresan receptores positivos a estrógeno (ER⁺) y receptores positivos a progesterona (PR⁺) difieren potencialmente en su etiología de aquellos que no expresan receptores de estrógeno y progesterona.

La diversidad de los tumores de cáncer de mama representa un reto para los investigadores y promueve el desarrollo de clasificaciones significativas que permitan individualizar los tratamientos y mejorar la supervivencia de los pacientes. Una de estas los agrupa en varios subtipos definidos por los patrones de expresión genética de cada tumor. Los grupos son los siguientes: Luminal A, Luminal B, HER-2 y Triple Negativos.

A pesar de que algunos estudios han examinado la asociación entre los factores de riesgo de cáncer de mama para desarrollar intervenciones que disminuyan la incidencia del cáncer de mama, pocos estudios han explorado la relación entre los factores de riesgo para cáncer de mama general (edad, educación, índice de masa corporal (IMC), historial reproductivo, utilización de hormonas, consumo de alcohol, entre otros) y los subtipos moleculares. Es necesario fomentar investigaciones que contribuyan a identificar los factores de riesgo modificables para los subtipos moleculares de cáncer de mama, ya que esto permitiría desarrollar intervenciones enfocadas y especializadas para cada subtipo.

El propósito de esta investigación es recoger información epidemiológica sobre los tumores de cáncer de mama clasificados por subtipo molecular y describir la asociación entre los factores de riesgo conocidos para cáncer de mama y los subtipos moleculares. En Puerto Rico no han realizado estudios epidemiológicos sobre la relación entre IMC y el cáncer de mama por subtipo molecular. Por tal razón realizamos un estudio caso-caso para comparar la distribución de los niveles de índice de masa corporal y el cáncer de mama por subtipo molecular. Además, evaluar como la edad y el estado menopáusico afecta esta relación.

La población estudiada consistió en todos los casos de pacientes mujeres mayores de 18 años, diagnosticados con cáncer de mama, referidos por el patólogo al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la Universidad de Puerto Rico, Escuela de Medicina entre enero 1 de 2008 al 31 de diciembre del 2010.

Los tumores de las pacientes con cáncer de mama fueron clasificados en la categoría molecular correspondiente de acuerdo a las pruebas inmunohistoquímicas para los receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y HER-2. Las dos categorías son las siguientes: Luminal: los casos ER positivo, PR positivo y los No-Luminal: los casos ER negativo, PR negativo. La exposición de interés principal en éste estudio fue el índice de masa corporal (IMC). Esta fue determinada a través de la razón del peso en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros de la participante.

Utilizamos un modelo de regresión logística incondicional con el cual se encontró que las mujeres con subtipo luminal tienen 17% (OR=1.17; IC95%: 0.46-2.96) mayor posibilidad de estar en sobrepeso (IMC: 25.0 kg/m² - 29.9 kg/m²). Sin embargo, las mujeres de subtipo no-luminal tienen 139% (OR=0.72; IC95%:0.30-1.69) mayor posibilidad de ser obesas (IMC \geq 30.0 kg/m²), en comparación con las mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal. Estas observaciones deben tomarse con cautela pues las mismas no alcanzaron significancia estadística aunque la dirección de la asociación observada en este estudio es similar a la de otras investigaciones con tamaño mayor.

Los resultados de este estudio sugieren que la distribución de los factores de riesgo específicos para cada subtipo de cáncer de mama varía de acuerdo al subtipo molecular. Además afirman la importancia de fomentar investigaciones que contribuyan en identificar, especialmente aquellos factores modificables, que permitan desarrollar intervenciones de prevención para cada subtipo.

Este estudio evalúa solamente los datos de pacientes de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Immunoperoxidasas de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, por lo que con los resultados obtenidos no se puede hacer inferencia a la población general de casos de cáncer de mama en Puerto Rico. Se recomienda realizar estudios analíticos utilizando una muestra representativa de la población enfocados en determinar la prevalencia y etiología del cáncer de mama específica para cada subtipo molecular.

Dedicatoria

Al terminar esta etapa de mi vida me siento afortunada ya que he crecido tanto en el ámbito profesional como personal. Además, tuve el privilegio de conocer seres humanos excepcionales quienes de una forma u otra contribuyeron en esta meta alcanzada.

Dicho esto, quisiera dedicar este trabajo a mis padres, esos dos ángeles que Dios ha puesto en mi camino para moldearme, guiarme y sobre todo amarme. A mi padre Felipe Díaz, quien es mi amigo y apoyo incondicional. A mi madre Ruth Santana, quien con su ejemplo de tenacidad, integridad, entereza, honestidad, nobleza y entrega ha inculcado en mí el amor a Dios, ha sembrado en mi corazón esa pasión por el estudio y la lectura, ella es mi guía y ejemplo a seguir. Es gracias a ustedes que hoy este sueño se ha convertido en realidad.

Agradecimientos

Al culminar esta jornada tengo que agradecer a varias personas que de una forma u otra contribuyeron en mi formación como epidemióloga y me ayudaron a culminar la Maestría en Ciencias en Epidemiología.

En primer lugar debo agradecer a Dios pues es mi creador, redentor y sustentador. Gracias por ser mi guía, mi amigo, mi amparo y fortaleza a través de la vida. Gracias por inundar mi vida de felicidad y permitirme alcanzar esta meta. Definitivamente, **Todo lo puedo en Cristo que me fortalece** (Filipenses 4:13).

A mi familia, que sería de mí sin ustedes, a mis padres, a mi hermano a quien amo, a mis abuelos y a mis primos Cristian y Anthony (mis hermanos menores). A todos ustedes les doy las gracias por ser mi fuerza y mi sostén, además de respaldarme durante esta travesía.

A mis amigos Nathalie, Johnattan, Moraima, Israel y Sylvia gracias por estar ahí en cada momento para escucharme, aconsejarme y amarme.

A mis compañeros de vuelo Natalia, Isaedmarie, Lizbeth y Carlos. Día a día compartimos nuestras penas y alegrías, nuestros triunfos y fracasos. Hoy al culminar esta etapa miro atrás y puedo ver cuán afortunada fui al tener compañeros de clase como ustedes. Gracias, este triunfo también es de ustedes.

A mis mentores el Dr. Gilberto Ramos, la Dra. Consuelo Climent y de forma especial quiero agradecer a la Dra. Cruz María Nazario. En cierta ocasión escuche que un mentor es aquel que puede ver el talento y la capacidad que hay dentro de ti más allá de lo que tú mismo puedes ver y te ayuda a desarrollarlo. Sin lugar a dudas, usted ha sido

una mentora extraordinaria. Gracias por desarrollar el potencial oculto que había en mí, por retarme a hacer un trabajo de excelencia, por ser un ejemplo de lo que es ser un gran profesional y excelente ser humano. Quedo de ustedes eternamente agradecida.

A la Dra. Cynthia Pérez y la Dra. Heidi Venegas, dos seres humanos extraordinarios. Gracias porque con dedicación y esmero han sido mis mentoras a través de la maestría, me han instruido, guiado y de forma medular contribuyeron en mi formación. ¡Gracias por compartir sus conocimientos!

A todas las personas que colaboraron conmigo en el proceso de la recopilación de datos en este trabajo de investigación. A Johan Hernández, el Dr. Emmanuel Agosto, el Dr. Jaime Matta, Samuel Toledo, el Dr. Manuel Mas, el Dr. Charles Vilaró, la Dra. Edmeé Soltero, la Dra. Zenaida Méndez y la Dra. Sandra Marrero.

Al personal del Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Cada profesor ha puesto su granito de arena para formar profesionales de excelencia y les estamos muy agradecidos. También quiero agradecer a las secretarias que siempre estuvieron dispuestas a ayudarnos durante el proceso: Eva, Migdaly y Sonia gracias por su colaboración.

A todos, mi más profundo agradecimiento, les deseo éxito y sobre todo les deseo que Dios bendiga su vida rica y abundantemente. ¡GRACIAS !

Tabla de contenido

| | |
|--------------------------------|-------|
| Certificación de mentores..... | ii |
| Resumen..... | iii |
| Dedicatoria..... | vi |
| Agradecimientos..... | vii |
| Tabla de Contenido..... | ix |
| Lista de tablas..... | xv |
| Lista de figuras..... | xviii |

Capítulo 1

Introducción

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1.1 Introducción | 19 |
| 1.1.1 Cáncer en general | 19 |
| 1.1.2 Cáncer en Puerto Rico | 21 |
| 1.1.3 Cáncer de mama | 23 |
| 1.2 Magnitud del problema: | 24 |
| 1.2.1 Nivel mundial | 24 |
| 1.2.2 Puerto Rico | 27 |
| 1.3 Estudios en inmigrantes | 28 |

| | |
|--|----|
| 1.4 La carga asociada al cáncer de mama en Puerto Rico. | 31 |
| 1.5 Justificación | 31 |

Capítulo 2

Revisión de literatura

| | |
|--|----|
| 2.1 Introducción | 39 |
| 2.2 Ubicación anatómica del tumor | 39 |
| 2.3 Metástasis..... | 40 |
| 2.4 Tipos de tumores de cáncer de mama | 40 |
| 2.5 Reglas para la clasificación..... | 42 |
| 2.5.1. Tipos histológicos del cáncer de mama..... | 43 |
| 2.5.2. Gradación histológica del tumor mamario | 44 |
| 2.6 Síntomas del cáncer de mama..... | 44 |
| 2.7 Tratamiento | 45 |
| 2.8 Clasificación del cáncer de mama por subtipo molecular | 49 |
| 2.8.1 Características clínicas y patológicas de los subtipos moleculares | 54 |
| 2.8.2 Tratamiento..... | 54 |
| 2.9 Factores de Riesgo | 55 |
| 2.9.1 Historial familiar..... | 56 |

| | |
|---|----|
| 2.9.2 Factores reproductivos..... | 61 |
| 2.9.3 Hormonas y receptores hormonales | 72 |
| 2.9.4 Factores de crecimiento similares a la insulina | 73 |
| 2.9.5 Contraceptivos orales | 74 |
| 2.9.6 Uso de terapia de remplazo hormonal | 76 |
| 2.9.7 Estilos de vida..... | 78 |

Capítulo 3

Métodos

| | |
|---|----|
| 3.1 Introducción | 89 |
| 3.2 Población de estudio | 89 |
| 3.3 Pregunta de investigación | 89 |
| 3.4 Hipótesis | 90 |
| 3.5 Objetivos..... | 90 |
| 3.5.1 Objetivo general | 90 |
| 3.6 Fuente y recopilación de datos..... | 91 |
| 3.6.1 Recopilación de datos..... | 91 |
| 3.6.2 Selección de casos. | 91 |

| | |
|--|-----|
| 3.7 Derechos humanos y confidencialidad | 94 |
| 3.8 Variables de estudio | 95 |
| 3.8.1 Evento de interés | 95 |
| 3.8.2 Variable independiente principal..... | 96 |
| 3.8.3 Variables de confusión y otras variables de interés..... | 96 |
| 3.9 Diseño de investigación | 98 |
| 3.10 Análisis estadístico..... | 99 |
| 3.10.1 Base de datos y control de calidad..... | 99 |
| 3.10.2 Análisis univariable | 100 |
| 3.10.3 Análisis bivariable | 101 |
| 3.10.4 Análisis multivariable..... | 104 |

Capítulo 4

Resultados

| | |
|--|-----|
| 4.1. Introducción | 105 |
| 4.2. Descripción de la población estudiada..... | 105 |
| 4.2.1. Características asociadas al diagnóstico..... | 107 |
| 4.2.2. Características biológicas | 108 |
| 4.2.3. Historial reproductivo de las participantes | 112 |

| | |
|--|-----|
| 4.2.4. Medidas físicas de las participantes..... | 116 |
| 4.3. Análisis bivariante | 117 |
| 4.3.1. Características asociadas al diagnóstico..... | 117 |
| 4.3.2. Características biológicas | 119 |
| 4.3.3. Historial reproductivo de las participantes | 120 |
| 4.3.4. Medidas antropométricas de las participantes | 123 |
| 4.4 Análisis multivariante | 125 |
| 4.4.1 Evaluación de posibles variables de confusión e interacción..... | 125 |
| 4.4.2 Análisis de interacción..... | 125 |
| 4.4.3 Asociación entre el índice de masa corporal y el cáncer de mama evaluado por subtipo molecular. | 126 |

Capítulo 5

Discusión

| | |
|--|-----|
| 5.1 Introducción | 128 |
| 5.2 Discusión y conclusión | 128 |
| 5.2.1 Variables asociadas al diagnóstico | 128 |
| 5.2.2 Características biológicas | 129 |
| 5.2.3 Índice de masa corporal | 132 |

| | |
|--|-----|
| 5.2.4 Asociación entre los factores de riesgo para cáncer de mama y los subtipos moleculares de cáncer de mama. | 133 |
| 5.2.5 Asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama. | 135 |
| 5.3 Limitaciones..... | 143 |
| 5.4 Recomendaciones | 145 |
| Apéndice 1. Carta de Aprobación Comité de Derechos Humanos..... | 147 |
| Referencias..... | 148 |

Lista de Tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 3.1: Inmunofenotipificación para la categoría molecular utilizando ER, PR y el estado de HER-2. | 93 |
| Tabla 3.2: Distribución de los casos por subtipo molecular e IMC..... | 101 |
| Tabla 4.1: Distribución de frecuencia de las características asociadas al diagnóstico de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172)..... | 108 |
| Tabla 4.2: Distribución de frecuencia de las características biológicas de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 110 |
| Tabla 4.3a: Distribución de frecuencia del historial reproductivo de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 113 |
| Tabla 4.3b: Descripción de las variables asociadas al historial reproductivo de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 115 |
| Tabla 4.4a: Descripción de las medidas físicas de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172)..... | 117 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 4.5a: Descripción de las características asociadas al diagnóstico de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 118 |
| Tabla 4.5b: Distribución de las características asociadas al diagnóstico de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 119 |
| Tabla 4.6: Distribución de las características biológicas del tumor de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 120 |
| Tabla 4.7a. Distribución de las variables sobre historial reproductivo de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 122 |
| Tabla 4.7b. Descripción de las variables relacionadas al historial reproductivo de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 123 |
| Tabla 4.8a. Descripción de las antropométricas de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 123 |
| Tabla 4.8b. Descripción de las medidas físicas de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 124 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 4.9. Asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama ajustado por edad referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 126 |
| Tabla 4.10. Asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172). | 126 |
| Tabla 5.1: Comparación de la prevalencia observada del cáncer de mama por subtipo molecular entre el estudio de Kwan y colegas y este estudio. | 131 |
| Tabla 5.2. Comparación entre la las clasificaciones moleculares de los estudios que evalúan la asociación entre el índice de masa corporal y el cáncer de mama por subtipo molecular..... | 137 |

Lista de Figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 2.1: Obesidad y cáncer de mama post-menopáusico..... | 83 |
| Figura 2.2: Representación esquemática de los mecanismos mediante el cual estrógeno puede causar cáncer de mama..... | 85 |
| Figura 4.1: Diagrama descriptivo del proceso de recogido de datos. | 106 |
| Figura 4.2: Modelos para evaluar interacción..... | 125 |

Capítulo 1

Introducción

1.1 Introducción

El interés por la etiología del cáncer ha aumentado en el último siglo, en parte por la disminución de las enfermedades infecciosas, debido a las mejoras sanitarias, a la vacunación y al uso de antibióticos como resultado de la identificación de los agentes etiológicos. Los patólogos y clínicos han planteado que los cánceres que se originan en diferentes órganos del cuerpo son enfermedades diferentes con morfologías, manifestaciones clínicas y pronósticos diferentes. Igualmente en las últimas décadas se ha puesto de manifiesto que sus causas también difieren enormemente (Dos Santos, 1999). Además, aún dentro de un mismo órgano podemos identificar subtipos moleculares que podrían corresponder a etiologías diferentes. De aquí la necesidad de estudios epidemiológicos que investiguen las causas de los diferentes tipos de cáncer y evalúen medidas de prevención, una vez se hayan identificado los factores de riesgo importantes.

1.1.1 Cáncer en general

El término cáncer comprende un gran grupo de enfermedades neoplásicas con diferentes factores de riesgo, etiologías y órganos o tejidos susceptibles, que se origina en las células. El desarrollo de cáncer se debe a la transformación de las células normales del cuerpo a células malignas. Esta transformación se debe a una serie de cambios moleculares que desencadenan un crecimiento celular desordenado. A medida que estas células proliferan, la masa de tejido anormal que ellas forman crece y comienza a invadir

los tejidos adyacentes o distantes. La migración de estas células malignas se conoce como metástasis y la misma puede ocurrir por vía hematológica o linfática a ganglios linfáticos u otros órganos.

Esta enfermedad puede recurrir aún después de tratamientos con cirugía y puede ser fatal si no se trata debidamente. Cada tipo de cáncer se distingue por la naturaleza y evolución clínica de la lesión. Los diferentes tipos de cáncer sólidos son clasificados de acuerdo a la ubicación anatómica del cuerpo donde se encontró el tumor por primera vez. Las localizaciones más frecuentes de tumores malignos, en general, son: el pulmón, mama, colon, útero, cavidad oral y medula ósea.

El cáncer permanece como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Kanavos et al. 2006). En el 2002, se diagnosticaron alrededor de 10.9 millones de casos nuevos de cáncer, cerca de 6.7 millones de muertes por cáncer y 24.6 millones de personas viven con algún tipo de cáncer en el mundo (Parkin et al. 2005). Para el 2020, se espera que el número de casos nuevos de cáncer sea 15 millones y que 12 millones de personas mueran por esta causa. El 70% del total de esas muertes ocurrirá en las naciones en vías de desarrollo y el 80-90% de los casos diagnosticados padecerán de algún tipo de cáncer incurable (Papallonas et al. 1999, Sener et al. 2005).

El cáncer es la segunda causa de muerte en los Estados Unidos de América, luego de las enfermedades cardiovasculares. Se estima que en Estados Unidos de América cerca de 1.4 millones de personas son diagnosticadas anualmente con algún tipo de cáncer y que para el 2007 sobre 560,000 personas murieron por esta causa (Jemal et al. 2007). Durante el periodo de 2001-2003 la probabilidad de desarrollar cáncer en algún

momento de la vida para los hombres fue 45% mientras que para las mujeres fue 38% (Jemal et al. 2007).

1.1.2 Cáncer en Puerto Rico

En Puerto Rico se ha observado un aumento en el número de casos de cáncer informados al Registro de Cáncer de Puerto Rico. Para el 2004 se documentaron 11,211 casos nuevos de cáncer (Figuroa-Vallés et al, 2010). La tasa de incidencia de cáncer ajustada por edad a la población de Puerto Rico del 2000 para los hombres en el 2004 fue 333.0 casos por cada 100,000 habitantes y de 217 casos por cada 100,000 habitantes para las mujeres (Figuroa-Vallés et al. 2010). Según las estadísticas vitales, 4,697 muertes (tasa de mortalidad de 118.8 por cada 100,000 habitantes) fueron atribuidas al cáncer durante el 2008, siendo esta la segunda causa de muerte para ambos sexos en Puerto Rico. La tasa de mortalidad por cáncer en Puerto Rico para el 2004 ajustada a la población del 2000 fue 147.5 defunciones por cada 100,000 habitantes para los hombres y entre las mujeres fue 88.4 muertes por cada 100,000 habitantes. El 68% de los diagnósticos de cáncer en Puerto Rico fueron en personas menores de 65 años. La incidencia de cáncer aumenta con la edad, tendencia que se observa hasta llegar a los 80 años de edad donde se observa una leve disminución en la incidencia de cáncer. Aproximadamente 1.3% de todos los casos de cáncer fueron diagnosticados en personas menores de 20 años de edad, 3.1% en personas de 20-34 años, 10.7% en personas de 34-49 años de edad, 29.2% en personas de 50-64 años de edad, 38.7% en personas de 65-79 años de edad y 17% en personas de 80 años o más durante el 2004 en Puerto Rico (Figuroa-Vallés et al. 2010). Basado en los estimados para el periodo del 2000-2004, en

Puerto Rico 1 de cada 3 hombres y 1 de cada 4 mujeres serán diagnosticados con algún tipo de cáncer en algún momento de la vida (Figueroa-Vallés et al. 2010).

El impacto económico relacionado al cáncer es enorme. El costo médico directo estimado asociado al cáncer en el 2002 fue de 61 mil millones de dólares (Brown & Yabroff, 2006). Los costos indirectos tales como la pérdida de productividad en el trabajo fueron estimados en 111 mil millones de dólares en el 2002. Entre el 1995-2004, el costo total para tratar el cáncer aumentó en un 75% (National Cancer Institute, 2005).

En Puerto Rico al igual que en Estados Unidos de América, el cáncer es la segunda causa de muerte y es la enfermedad que más muertes prematuras ocasiona, representando cerca del 15% de estas. A su vez la disminución en la productividad debido a la mortalidad por cáncer tiene un gran impacto en Puerto Rico (Ortiz-Ortiz et al. 2010). Ortiz-Ortiz y colegas (2010), estimaron que la pérdida de productividad laboral por todas las muertes por cáncer en Puerto Rico es aproximadamente \$64 millones (en valor constante). Las muertes que más contribuyeron a la pérdida de productividad fueron atribuidas a cáncer de pulmón y bronquios, colorectal, mama, hígado y conducto biliar intrahepático (Ortiz-Ortiz et al. 2010). Estos tipos de cáncer que generan la mayoría de la pérdida de productividad son altamente prevenibles o se pueden diagnosticar de manera temprana. Es por esto que se debe designar recursos que permitan reducir el costo asociado a dicha enfermedad, tales como la realización de pruebas de cernimiento en la población, ya que esto ayuda a detectar algunos tipos de cáncer en etapas más tempranas. Vivir con una enfermedad crónica como el cáncer es un proceso complejo que involucra factores que influyen en la respuesta del individuo y en su calidad de vida.

1.1.3 Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer que se forma en el tejido mamario usualmente en las células epiteliales que revisten el complejo del ducto terminal-lóbulo (National Cancer Institute, 2010). La mama es una glándula accesoria derivada de la piel que caracteriza a los mamíferos. El tipo de cáncer más frecuente en la mama es el adenocarcinoma (aproximadamente el 95% de todos los casos).

El cáncer de mama se desarrolla cuando las células pierden su control regulatorio normal. Estas células pueden ocasionar un cáncer de mama in situ o invasivo. Factores hormonales, tanto los de origen endógeno como exógeno, juegan un rol importante en la patogénesis de cáncer de mama, ya que estas incrementan tanto la proliferación de células en la mama, como la oportunidad de que ocurran errores genéticos al azar durante la división celular (Colditz et al. 2006).

El cáncer de mama se perfila como una amenaza latente a consecuencia del aumento importante en la esperanza de vida, el inicio del proceso de envejecimiento de la población, los cambios en estilos de vida y la disminución de las tasas de fertilidad. Además, es uno de los principales desafíos para la salud pública ya que la investigación, prevención, diagnóstico y tratamiento requiere un esfuerzo interdisciplinario.

1.2 Magnitud del problema:

1.2.1 Nivel mundial

Entre las mujeres, el cáncer de mama es el más diagnosticado (Nasca & Pastides 2008). A nivel mundial el cáncer de mama es el cáncer de mayor incidencia y mortalidad entre las mujeres y representa aproximadamente una cuarta parte de todos los tumores malignos diagnosticados (Ferlay, et al. 2008). Se estima que para 2008 se diagnosticaron cerca de 1, 383,523 casos nuevos de cáncer de mama a nivel mundial, con una tasa ajustada por edad a la población mundial estándar, de 39 casos por cada 100,000 mujeres y murieron 458, 367 personas por esta causa con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 12.5 por cada 100,000 mujeres (Ferlay, et al. 2008).

Tanto en los países en vías de desarrollo como en los países desarrollados, el cáncer de mama es el más común entre las mujeres, aportando cerca del 55% de todos los casos en los países desarrollados (Ferlay et al. 2000). En Europa, la tasa de incidencia por cáncer de mama va en aumento. Se ha observado un incremento promedio anual de 1.3%, este incremento es mayor en Finlandia y en los Países bajos (Botha et al. 2003). Estonia y Eslovaquia poseen las tasas más bajas de incidencia de cáncer de mama en Europa observándose una tasa ajustada por edad por debajo de 100 casos por cada 100,000 mujeres en ambos países (Botha et al. 2003).

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama más bajas fueron observadas en Finlandia, Suiza, Estonia, Francia, Italia y España (23.4, 21.1, 32.3, 24.7, 19.3, 19.3 muertes por cada 100,000 mujeres respectivamente). Mientras que las tasas de mortalidad mayores ocurrieron en Dinamarca y los países bajos (Botha et al. 2003).

Tanto en Australia como en Nueva Zelanda el cáncer de mama ha aumentado desde el 1980. En 1995 la incidencia de cáncer de mama incrementó 50% en comparación con el 1983. En el 2008, en la región de Australia y Nueva Zelanda se observaron 16,119 casos nuevos de cáncer de mama, la tasa ajustada por edad fue de 85.5 casos por cada 100,000 mujeres. Este cáncer fue responsable de 3,359 muertes en esa región para el 2008 (Ferlay, et al. 2008). En el pasado el cáncer de mama en Japón era uno de los de menor ocurrencia y mortalidad. Sin embargo, la incidencia está aumentando paulatinamente pero no la mortalidad (Wakai et al. 1995). En Japón el cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado entre las mujeres (18%) al cual se le adjudican 45,853 casos nuevos para el 2008 (Ferlay, et al. 2008). En Israel la población femenina está compuesta principalmente por dos grupos o etnias: árabes y judías. La incidencia de cáncer de mama varía notablemente dentro de cada grupo étnico. Durante el periodo de 1979-2002 la incidencia ajustada por edad del cáncer de mama en las mujeres árabes aumentó 202.1% (14.1 por cada 100,000 en 1979-1981 comparado con 42.6% del 2000-2002). Dentro de la población de mujeres judías, la tasa de incidencia ajustada por edad aumentó 45.7 % en el periodo de 1979-2002 (71.1 por cada 100,000 en 1979-1981 comparado con 103.6% del 2000-2002). La incidencia ajustada por edad en las mujeres judías es 2.4 veces mayor que la incidencia en mujeres árabes (Tarabeia et al. 2007).

En Asia la incidencia ajustada por edad del cáncer de mama es baja (26.0 casos nuevos por cada 100,000 mujeres) (Ferlay, et al. 2008). A pesar de este hecho, se ha observado tasas mayores de 50 casos por cada 100,000 mujeres en naciones como Manila y Filipinas. Estudios han cuantificado un aumento de 3.6% en la incidencia de cáncer de mama en Singapur al igual que en la India (Yeole et al. 2003; Seow et al. 1996).

En África el cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente luego del cáncer cervical (Ferlay et al. 2000). Sin embargo, el cáncer de mama es el cáncer más común en el Norte de África y en las regiones urbanas del continente. La incidencia de cáncer de mama se ha duplicado a través del periodo de 1960-1990 en Uganda, Nigeria y Kampala (Parkin et al. 2003).

Un número considerable de los países de América Latina mantienen tasas intermedias de ocurrencia de cáncer de mama. Sin embargo la incidencia y la mortalidad en algunos países ha aumentado, como por ejemplo en Colombia donde la incidencia de cáncer de mama para mediados del 1995 era el doble de lo que fue para el 1970 (Parkin et al. 1994).

En Estados Unidos, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre las mujeres y es la segunda causa de muerte por cáncer (Jemal et al. 2007). La tasa de incidencia de cáncer de mama para el periodo de 2003-2007 ajustada por edad a la población estándar de Estados Unidos para el 2000, fue 122.9 casos nuevos por cada 100,000 mujeres por año. Basado en las tasas de cáncer de mama del 2007-2009, aproximadamente una de cada ocho mujeres en Estados Unidos desarrollará cáncer de mama en algún momento de su vida (National Cancer Institute, 2010).

La incidencia por cáncer de mama ha disminuido de 132 casos nuevos por cada 100,000 mujeres en 1990 a 124 por cada 100,000 mujeres en el 2004. En los Estados Unidos de Norte América, el costo económico atribuido al cáncer de mama según el Instituto Nacional de Cáncer es de cerca de 4 mil millones de dólares (Stokes et al. 2008).

1.2.2 Puerto Rico

Según el informe de 2004 del Registro Central de Cáncer en Puerto Rico, el 31.9% de todos los tumores malignos en la mujer están localizados en el tejido mamario. Es el cáncer que afecta con mayor frecuencia a la población femenina puertorriqueña (Figuroa-Vallés et al. 2010). Anualmente se diagnostica en promedio 1,562 casos nuevos de cáncer de mama invasivo; la tasa de incidencia promedio ajustada por edad a la población de Puerto Rico del 2000 es de 71.5 casos por cada 100,000 mujeres por año, para el periodo del 2000-2004 (Figuroa-Vallés et al. 2010). En 2000-2004 la edad promedio de diagnóstico para cáncer de mama fue 59 años y 63 años fue la edad promedio de mortalidad por este cáncer. Tomando como base las tasas de cáncer de mama de 2000-2004 en Puerto Rico, se estima que 1 de cada 13 mujeres ó dicho de otra manera, 7.7% de las mujeres que nazcan hoy, serán diagnosticadas con cáncer de mama en algún momento de la vida (Figuroa-Vallés et al. 2010). El 17.8% de todas las muertes por cáncer en las mujeres puertorriqueñas fueron causadas por cáncer de mama. Para el 2004 la tasa de mortalidad promedio para cáncer de mama, ajustada por edad a la población de Puerto Rico del 2000, fue 16.4 defunciones por cada 100,000 mujeres por año (Figuroa-Vallés et al. 2010). Este cáncer es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Aproximadamente 363 mujeres mueren por este cáncer cada año.

En Puerto Rico, la tendencia tanto de mortalidad como de incidencia ha sufrido cambios mínimos para el periodo del 1987-2004. Referente a la tasa de incidencia ajustada por edad a la población de Puerto Rico del 2000, se observó que para el 1987 la tasa de incidencia ajustada por edad era de 55.4 casos nuevos por cada 100,000 mujeres, mientras que para el 2004 la tasa de incidencia ajustada era de 68.2 casos nuevos por cada 100,000 mujeres. El cambio porcentual observado en dicho periodo fue de 1.7% anual. Por el contrario, la tasa de mortalidad ajustada por edad a la población de Puerto Rico del 2000 descendió en este periodo a razón de -0.3% anual, para el 1987, la tasa de mortalidad ajustada era de 17.3 defunciones por cada 100,000 habitantes y para el 2004 fue de 17.7 defunciones por cada 100,000 habitantes (Torres-Cintrón et al. 2010). La tasa de incidencia de cáncer de mama en Puerto Rico aumenta con la edad hasta los 80 años donde se observa un descenso en dicha tasa. El grupo de edad a mayor riesgo es el de 75-79 años con una tasa de incidencia de 257.7 casos nuevos por cada 100,000 mujeres (Figuroa-Vallés et al. 2010).

1.3 Estudios en inmigrantes

Un estudio realizado en inmigrantes demostró que conforme las mujeres migran de países con bajo riesgo de cáncer de mama hacia países con mayor riesgo, la tasa de incidencia por cáncer de mama aumenta en ese grupo. Por ejemplo, mujeres inmigrantes japonesas de primera generación en Estados Unidos de América, tienen tasas de incidencia para cáncer de mama similares a las mujeres en Japón, mientras que la tasa de incidencia observada en inmigrantes de tercera generación es más parecida a las de mujeres blancas nacidas en Estados Unidos (Buell, 1973).

Por otro lado, en un estudio donde se compararon las mujeres puertorriqueñas en Estados Unidos con las puertorriqueñas en la isla, el riesgo de padecer cáncer de mama es menor para las mujeres que viven en la isla de Puerto Rico (SRR=0.79, IC 95%: 0.71-0.89) (Ho et al. 2009). Estas diferencias sugieren que hay prácticas asociadas a los estilos de vida inherentes de las culturas tanto japonesa como puertorriqueña que se asocian a un menor riesgo de padecer cáncer de mama. Una posible explicación para estas diferencias puede ser el nivel de aculturación de las inmigrantes. El concepto de que los niveles de aculturación predice o explica las inequidades en salud está basado en un modelo de comportamiento o de estilos de vida el cual expone que las creencias, actitudes y el conocimiento, basado en la cultura, lleva a las personas a comportarse de una forma determinada que conduce a observar ciertos patrones de salud (Dressler, 1993). Los individuos escogen o rechazan ciertos comportamientos basados en sus creencias culturales y esas decisiones son las que afectan principalmente su estado de salud (Hunt et al. 2004).

En el caso particular del cáncer de mama, la variación observada en la incidencia de este tipo de cáncer en los estudios de inmigrantes podría explicarse por factores culturales inherentes de la cultura del país de origen de las mujeres inmigrantes. Cuando la migración a otra cultura es reciente, en este caso a Estados Unidos de América, todavía los factores culturales (estilos de vida, tipo de alimentación) del país de emigración, determinan su estado de salud. Amaro y de la Torre (2002), reportaron que en EE.UU. las mujeres latinas menos aculturadas tienen menor conocimiento sobre pruebas de cernimiento para cáncer de mama que aquellas mujeres latinas con mayores niveles de aculturación.

Por tal razón la diferencia en incidencia de cáncer de mama observada en los estudios de inmigrantes puede ser real o puede estar asociada a que la población de mujeres inmigrantes de primera generación tenga menor diagnóstico de cáncer de mama ya sea por desconocimiento, porque no tienen acceso a servicios de salud o por mitos culturales que disminuyan la posibilidad que estas mujeres tengan de realizarse las pruebas de cernimiento apropiadas. Por otro lado, esta diferencia también puede estar asociada a diferencias en estilos de vida, es más probable que mujeres inmigrantes de primera generación tengan estilos de vida más parecidos a los de su país de origen que las mujeres inmigrantes de tercera generación, ya que estas al estar más tiempo viviendo fuera de su país han adoptado el estilo de vida de la cultura dominante y han dejado atrás aquellos estilos de vida inherentes de su cultura étnica.

La incidencia de cáncer de mama muestra una variación amplia internacionalmente. Las tasas ajustadas más altas son reportadas en Estados Unidos (122.4 casos nuevos por cada 100,000 mujeres, ajustado por edad a la población de Estados Unidos del 2000), (SEER 2010) y Europa (66.6 casos nuevos por cada 100,000 habitantes, tasa ajustada por edad a la población mundial estándar) (Ferlay, et al. 2008). Estas diferencias están intrínsecamente asociadas a diferencias en los estilos de vida y a las exposiciones ambientales características de cada país. Además, diferencias en el acceso a servicios de salud pueden explicar estas variaciones ya que el acceso está influenciado por diferentes circunstancias tales como: la localización y acceso a las facilidades de servicios de salud, la disponibilidad de proveedores de servicios de salud y el costo por dichos servicios, entre otras cosas.

1.4 La carga asociada al cáncer de mama en Puerto Rico.

Las muertes prematuras por cáncer representan el 31% del total de muertes por cáncer. Dichas muertes a su vez representan una pérdida de 17,475 años potenciales de vida productiva, siendo el cáncer de mama el que hace mayor aportación a esta cifra (Ortiz-Ortiz et al. 2010). En Puerto Rico el costo por pérdida de productividad entre las mujeres atribuido a cáncer de mama es de \$6.4 millones (Ortiz-Ortiz et al. 2010). A pesar de que el cáncer de próstata es el más frecuente en los hombres en Puerto Rico, la pérdida en la productividad es menor en comparación con el cáncer de mama (Ortiz-Ortiz et al. 2010), posiblemente porque afecta en mayor proporción a los hombres mayores de 65 años ya jubilados.

El cáncer de mama continua siendo una enfermedad letal observada con mayor frecuencia en mujeres en edad productiva lo que redundo en un costo grande asociado a esta enfermedad para la Sociedad Puertorriqueña (Ortiz-Ortiz et al. 2010). Además, el hecho de que el cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres en Puerto Rico debe promover el desarrollo de medidas que permitan reducir el costo asociado a esta enfermedad.

1.5 Justificación

El cáncer de mama es un problema de salud pública importante. A pesar del número considerable de estudios relacionados a cáncer de mama éste permanece como el cáncer de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial entre las mujeres y representa aproximadamente una cuarta parte de todos los tumores malignos diagnosticados (Tavassoli et al. 2003).

Estudios recientes han demostrado que el cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea tanto a nivel molecular como epigenético y que estas diferencias están asociadas a la expresión de receptores de estrógenos y progesterona (Althius et al. 2004; Huang et al. 2000; Potter et al. 1995). El estrógeno y la progesterona ayudan a regular el crecimiento y la diferenciación del tejido normal mamario y estos factores son considerados importantes en el desarrollo del cáncer de mama (Pike et al. 1993; Colditz et al. 2005). Los receptores de estrógeno y progesterona son receptores nucleares; el estrógeno y la progesterona se unen específicamente a estos receptores y afectan aquellos órganos del cuerpo que son dependientes a hormonas como el tejido mamario (Stanford et al. 1986; Habel et al. 1993).

Aquellos tumores que expresan receptores de estrógeno positivos (ER⁺) y receptores de progesterona positivos (PR⁺) difieren potencialmente en su etiología de aquellos que no expresan receptores de estrógeno y progesterona (Colditz et al. 2004; Huang et al. 1999; Potter et al. 1995; Ma et al. 2006).

Clínicamente, los tipos de receptores (estrógeno y progesterona) encontrados en el tejido mamario han sido utilizados como indicadores para diseñar la terapia hormonal que recibirá. En general, las mujeres con tumores positivos para receptores de estrógeno y progesterona responden mejor a terapias endocrinas comparadas con aquellas para las cuales los tumores son negativos para ambos receptores (Rakha et al. 2007).

Esta diversidad entre los tumores de cáncer de mama representa un reto para los investigadores, promoviendo el desarrollo de clasificaciones significativas que permitan individualizar los tratamientos y mejorar la supervivencia de los pacientes (Chanrion et

al. 2007; Rakha et al. 2008; García-Closas et al. 2008). Por esta razón los investigadores han desarrollado una nueva clasificación para el cáncer de mama que lo agrupa en varios subtipos definidos por los patrones de expresión genética de cada tumor (Perou et al. 2000; Sorlie et al. 2004; Sorlie et al. 2006; Potter et al. 1995). Las clasificaciones son las siguientes: Luminal A, Luminal B, HER-2 y Triple Negativos (Sorlie et al. 2001). La clasificación por subtipos moleculares provee información histoquímica y patológica pero también podría ayudarnos a delinear los mecanismos etiológicos asociados al cáncer de mama (Carey et al. 2006).

Las diferencias clínicas entre estos subtipos han sido descritas. Por ejemplo, aquellas pacientes cuyos tumores se clasifican en los subtipos que presentan una mayor expresión de receptores de estrógeno (Luminales) tienen una supervivencia mayor, así como mejor respuesta a terapia endocrina (Payne et al 2008; Carey et al. 2006). Mientras que los tumores basales y los que sobre-expresan HER-2 están asociados a un pronóstico pobre (Carey et al. 2006; Nielsen et al. 2004; Rakha et al. 2006; Sorlie et al. 2001).

Además, los marcadores de estrógeno y progesterona característicos de cada subtipo molecular de cáncer de mama sirven para predecir la respuesta del paciente a terapias anti-estrógeno como Tamoxifen. La respuesta a dicha terapia varía de acuerdo al subtipo molecular: aquellos subtipos positivos para receptores de progesterona y estrógeno muestran mejor respuesta que aquellos que son positivos sólo para uno de estos receptores (Rakha et al. 2007). Estos hallazgos continúan apuntando el beneficio del tratamiento individualizado. Sin embargo, la relación entre esos marcadores y los factores de riesgo para cáncer de mama todavía necesitan ser esclarecidos especialmente para poblaciones definidas.

El estudio de Carey y colegas (2006), demuestra que la prevalencia de dichos subtipos varía por etnia y por edad. Por ejemplo, Carey y colegas (2006) observaron en su estudio que los tumores basales son más comunes entre mujeres áfrico-americanas (26%) que en mujeres caucásicas (16%). Además, encontraron que al estratificar por el estado menopáusico de la mujer; la prevalencia de cáncer de mama de subtipo basal es mayor en las mujeres áfrico- americanas pre menopáusicas (24%) en comparación con las mujeres menopáusicas (15%).

A pesar de que algunos estudios han examinado la asociación entre los factores de riesgo de cáncer de mama (Brinton et al. 1997; Ursin et al. 2004; Colditz et al. 2004; Huang et al. 2000) para desarrollar medidas que disminuyan la incidencia del cáncer de mama, pocos estudios han explorado la relación entre los factores de riesgo para cáncer de mama general (edad, educación, IMC, historial reproductivo, utilización de hormonas, consumo de alcohol, entre otros) y los subtipos moleculares.

Los subtipos moleculares de cáncer de mama están asociados a factores de riesgo diferentes. Millikan y colegas (2008), encontraron que los tumores basales estaban asociados con la menarquia a una edad temprana, alta paridad y adiposidad abdominal. Las mujeres con tumores del subtipo Luminal B comparado con los casos de subtipo Luminal A, tendían a ser de menor edad al momento de diagnóstico. Sin embargo, la información es escasa y no se conoce a cabalidad como estos factores de riesgo varían entre los subtipos moleculares definidos por receptores de estrógeno, receptores de progesterona y la expresión de HER-2.

En Puerto Rico, es necesario fomentar investigaciones que contribuyan a identificar los factores de riesgo modificables para los subtipos moleculares de cáncer de mama ya que esto permitiría desarrollar intervenciones enfocadas y especializadas para cada subtipo. El propósito de esta investigación es recoger información epidemiológica sobre los tumores de cáncer de mama clasificados por subtipo molecular y describir la asociación entre los factores de riesgo conocidos para cáncer de mama y los subtipos moleculares, especialmente describir la relación entre las medidas antropométricas y cada subtipo. Nuestro objetivo principal es comparar la distribución de los niveles de índice de masa corporal (IMC) y el cáncer de mama por subtipo molecular. Además, evaluar como factores tales como la edad, estado menopáusico y el uso de hormonas afectan esta relación. Teniendo en cuenta que se ha identificado la obesidad como uno de los pocos factores de riesgo de cáncer de mama que pueden ser modificados a lo largo de la vida (Kelsey et al. 1996; van den Brandt 2000), la necesidad de salud pública y el posible beneficio de estudios que clarifiquen la naturaleza de asociación entre la obesidad y el cáncer de mama es grande.

Estudios sobre la relación entre algunos indicadores del tamaño corporal y la incidencia de cáncer de mama han demostrado que la asociación entre el cáncer de mama y la obesidad es compleja (Friedenreich 2001; Willet 2001; Stoll 2000; Ballard-Barbash 1999; Ziegler 1997). Esta relación está modificada por el estado menopáusico de la mujer. Tanto en el cáncer de mama pre menopáusico como en el postmenopáusico, el mecanismo mediante el cual el peso corporal y la obesidad afectan el riesgo de padecer cáncer de mama se ha visto relacionado con la actividad estrogénica (Stephenson y Rose 2003). En un estudio prospectivo realizado en Europa encontraron que entre las mujeres

pre menopáusicas, un peso corporal mayor o igual a 165.5 lb (RR=0.83; IC 95%: 0.61-1.13) y un IMC mayor o igual a 28.8 kg/m² (RR=0.82; IC 95%: 0.59-1.14) estaban inversamente asociados con el riesgo de padecer cáncer de mama, aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística (Lahmann et al. 2004).

Los hallazgos del estudio anterior son consistentes con los del estudio de van den Brant y colegas (2000), donde informaron que las mujeres pre menopáusicas con un IMC mayor o igual a 31kg/m² tenían menos riesgo (RR=0.56; IC 95% = 0.34-0.85) de padecer cáncer de mama que aquellas mujeres con un IMC menor de 31kg/m². Sin embargo, en las mujeres menopáusicas, la asociación está modificada por el uso de terapias de remplazo hormonal (TRH) (Moritomo et al. 2002). El estudio de Moritomo y colegas (2002), establece que en el sub grupo de mujeres postmenopáusicas que nunca utilizaron terapia de remplazo hormonal y que tienen un IMC mayor de 31.1kg/m² tienen un riesgo mayor (RR=2.52; IC 95%: 1.62-3.93) de padecer cáncer de mama que aquellas que utilizaron terapia hormonal (Moritomo et al. 2002). Sin embargo, dentro del grupo de mujeres postmenopáusicas que utilizaron TRH aquellas con un IMC mayor de 31.1kg/m² tienen menos riesgo (RR=0.96; IC 95%: 0.73-1.27) de padecer cáncer de mama, aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística.

En Puerto Rico para el año 2010, de acuerdo al Behavioral Risk Factor Surveillance System (PR-BRFSS) (por sus siglas en ingles) cerca de 33.6% de las mujeres mayores de 18 años están en sobrepeso y 27.3% son consideradas obesas. Dada la expansión a nivel mundial y local de la epidemia de obesidad, el cese generalizado del uso de terapia de remplazo hormonal y el pronóstico pobre que se asocia a algunos subtipos moleculares específicos de cáncer de mama, es necesario estudiar la asociación

entre el peso, IMC y el cáncer de mama por subtipo molecular. Esto proveería mayor especificidad en términos del diseño de campañas de prevención, diagnóstico y tratamiento. El peso corporal es un factor de riesgo que puede modificarse y de esta forma reducir el riesgo de cáncer de mama en la población. En un estudio previo Phipps y colegas (2008) reportaron la existencia de heterogeneidad en la asociación entre las medidas antropométricas y el riesgo de cáncer de mama clasificado por subtipo molecular entre las mujeres postmenopáusicas.

En Puerto Rico no se han realizado estudios epidemiológicos sobre la relación entre IMC y el cáncer de mama por subtipo molecular. Por tal razón propusimos realizar un estudio caso-caso para evaluar las diferencias entre el IMC y el subtipo luminal de cáncer de mama.

En el diseño caso-caso se obtiene información de los casos de cáncer de mama únicamente. El diseño ha sido previamente utilizado como una herramienta exploratoria para determinar la heterogeneidad etiológica del cáncer de mama (Millikan et al. 2008; Stacey et al. 2007). El racional es que las diferencias observadas en la asociación entre la exposición y el subtipo molecular de cáncer de mama avala la hipótesis de que hay distintos efectos de un mismo factor de riesgo en cada subtipo de la enfermedad.

Calculamos la razón de las posibilidades de exposición para un subtipo dado, en referencia a otro subtipo, para estimar la magnitud del efecto. Esto será un indicador general de la dirección de la correlación entre el factor de riesgo y el subtipo molecular de cáncer de mama. La información epidemiológica sobre los subtipos moleculares de cáncer de mama recopilada en este estudio ayudará a identificar con mayor especificidad

los factores de riesgo asociados a estos, de esta forma se fomentará la realización de estudios para aumentar el conocimiento sobre los subtipos moleculares del cáncer de mama.

Capítulo 2

Revisión de literatura

2.1 Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama es el cáncer de mayor frecuencia entre las mujeres y es la causa de muerte principal por cáncer (Ferlay, et al. 2008). Durante las últimas dos décadas, la investigación del cáncer de mama ha logrado importantes avances para la comprensión de la enfermedad, dando lugar a tratamientos más eficaces.

En general el cáncer es una enfermedad que tiene su origen en la alteración genética de las células, que conduce a la proliferación y extensión de dichas células que luego culmina en una masa invasiva que en muchos casos puede terminar con la vida del organismo (Willett et al. 1999). Por su parte, el cáncer de mama es un crecimiento de células malignas (cancerosas) en el tejido mamario (NIH, 2010).

2.2 Ubicación anatómica del tumor

La glándula mamaria, situada en la pared anterior del pecho, está compuesta de tejido glandular con un estroma fibroso y denso. El tejido glandular consiste de lóbulos que forman grupos de 15-25 lóbulos. Múltiples conductos principales y secundarios conectan las unidades secretoras de leche de los lóbulos con el pezón. La mayoría de los cánceres se forman inicialmente en las células epiteliales que revisten el complejo del ducto terminal-lóbulo. El tejido glandular es el más abundante en la parte superior externa de la mama y como resultado la mitad de todos los cánceres ocurren en esta área (American Joint Committee on Cancer, 2002).

El sistema linfático de la mama drena por tres vías principales: axilar, trans-pectoral y por ruta mamaria interna. Para fines de clasificación por etapa los nódulos linfáticos intra-mamarios se codifican como nódulos linfáticos axilares. Por otro lado, los nódulos linfáticos supraclaviculares se clasifican como nódulos linfáticos regionales (American Joint Committee on Cancer, 2002).

2.3 Metástasis

Las células cancerosas pueden ser diseminadas a través del sistema linfático como del torrente sanguíneo. Los cuatro lugares hacia los cuales las células cancerosas tienden a invadir con mayor frecuencia son: huesos, pulmón, cerebro e hígado. Sin embargo, las células tumorales mamarias son capaces de invadir otras partes del cuerpo (American Joint Committee on Cancer, 2002).

2.4 Tipos de tumores de cáncer de mama

Existen varios tipos de cáncer de mama. Según la distribución porcentual de todos los casos, los tipos más comunes en los Estados Unidos de América son el carcinoma ductal invasivo (75 por ciento de los casos) y el carcinoma lobular invasivo (menos del 15 por ciento de los casos) (Stewart et al. 2011). Ambos se originan en las células epiteliales de la unidad ducto terminal- lóbulo, pero las deferencias genéticas de ambos hacen que sean diferentes, tanto clínica como patológicamente. Además, el cáncer de mama puede originarse en el estroma, que comprende la grasa y el tejido fibroso de la mama, aunque este tipo de cáncer de mama ocurre con menos frecuencia (NIH, 2011).

Las células cancerosas pueden invadir el tejido circundante y cuando el cáncer de mama se extiende más allá del tejido donde se origina, se dice que el cáncer de mama hizo metástasis. Es decir, que estas células malignas han invadido otra parte del cuerpo o tejido. Las células cancerosas pueden viajar ya sea a través del sistema linfático o de los vasos sanguíneos (NCI, 2010). Cuando las células cancerosas viajan de la mama hacia los nódulos linfáticos que se encuentran debajo del brazo (nódulos linfáticos axilares), todavía se considera un cáncer de mama potencialmente curable. Cuando el cáncer ha viajado más allá de los nódulos linfáticos hacia otras partes del cuerpo, se dice que la metástasis es distante y la probabilidad de sobrevivir es menor.

Cuando el cáncer no ha invadido otros tejidos, esto es que la malignidad se circunscribe al tejido de origen, se considera *In situ*. El cáncer de mama *In situ* se caracteriza por la proliferación de las células malignas dentro de la unidad ducto terminal-lóbulo sin invadir el tejido del estroma que se encuentra alrededor. El uso de la mamografía como técnica de diagnóstico temprano de las mujeres asintomáticas y el desarrollo de tecnología más sencilla y precisa facilita la detección de este tipo de tumor (NCI, 2011). El 80% de los casos de CDIS son diagnosticados por mamografía y muy raramente los casos se presentan como masa palpable (Fonseca et al. 1997). Los subtipos más comunes de CDIS son el carcinoma ductal de tipo comedocarcinoma, cribiforme, papilar, micro papilar y el sólido. Sólo 0.9% (IC 95% = 0.7-1.1) a 2.3% (IC 95% = 1.9-2.7) de las mujeres diagnosticadas con CDIS morirá por cáncer de mama invasivo en un periodo de 5-10 años (Ernster et al. 2000).

El carcinoma lobular in situ (CLIS) se origina también en la unidad ducto terminal - lóbulo, pero morfológicamente es diferente al carcinoma ductal. El CLIS es menos frecuente que el CDIS y tiende a ser bilateral (NIH, 2011). El CLIS se considera como un indicador de aquellas mujeres que tienen mayor posibilidad de desarrollar cáncer de mama invasivo, por lo que se recomienda el seguimiento a aquellos pacientes que desarrollan este tipo de lesión (NIH, 2011). Aulmann y colegas (2007), observaron que CLIS tiene un papel importante en el desarrollo de cáncer de mama invasivo y en algunos casos, es un precursor del cáncer lobular invasivo. Por su parte, Li y colegas (2006) encontraron que el riesgo relativo de padecer cáncer invasivo lobular para pacientes de CLIS es 5 veces mayor comparado con pacientes de CDIS. El cáncer de mama invasivo es un carcinoma que se extiende al tejido mamario; es decir se ha salido de la membrana basal e invade el tejido alrededor de la lesión original.

El sistema de clasificación para el carcinoma de mama tanto invasivo (incluyendo el microinvasivo) como el carcinoma *in situ*, requiere la confirmación microscópica del diagnóstico, el tipo histológico y el grado del tumor (American Joint Committee on Cancer, 2002). Esta información se usa para determinar la etapa de la enfermedad. La etapa de la enfermedad es utilizada para planificar el tratamiento más adecuado del paciente. La etapa del cáncer de mama se refiere al punto en el cual las células cancerosas se han diseminado más allá del tumor original (NCI, 2011).

2.5 Reglas para la clasificación

El proceso de clasificar por etapa clínica incluye el examen físico con inspección cuidadosa y la palpación de la piel, las glándulas mamarias y los nódulos linfáticos

(axilares, supra claviculares y cervicales). El examen patológico de la mama y otros tejidos también son necesarios para establecer el diagnóstico apropiado del carcinoma mamario (American Joint Committee on Cancer, 2002). Finalmente, la etapa del tumor se confirma después de la resección quirúrgica y el examen patológico del carcinoma primario (American Joint Committee on Cancer, 2002).

2.5.1. Tipos histológicos del cáncer de mama

- I. Carcinoma *in situ*
 - 1. Ductal
 - 2. Lobular

- II. Carcinoma Invasivo
 - 1. Ductal NOS
 - 2. Lobular
 - 3. Medular
 - 4. Mucinoso
 - 5. Papilar
 - 6. Tubular
 - 7. Micropapilar
 - 8. Cribriforme
 - 9. Metaplastico
 - 10. Adenoicístico
 - 11. Otros

2.5.2. Gradación histológica del tumor mamario

Todos los tipos de cáncer de mama invasivos se gradúan histológicamente. Para establecer el grado de diferenciación del tumor el American Joint Commission on Cancer (2002) recomienda la clasificación combinada de Nottingham (modificación de Elston Ellis del sistema de clasificación Bloom Richardson).

El grado de diferenciación del tumor es determinado según las características morfológicas: formación tubular, pleomorfismo nuclear y recuento mitótico. A cada categoría se le asigna un valor de 1 (favorable) a 3 (desfavorable), luego se suma los valores asignados a las tres categorías. De acuerdo al total de puntos asignados el grado de diferenciación del tumor se clasificará en una de las siguientes categorías:

Grado 1: 3-5 puntos

Grado 2: 6-7 puntos

Grado 3: 8-9 puntos

2.6 Síntomas del cáncer de mama

El cáncer de mama en su etapa temprana generalmente no presenta síntomas, razón por la cual se recomienda la mamografía cada dos años como método de cernimiento (US Preventive Task Force, 2010). Por otro lado, los signos y síntomas relacionados al cáncer de mama son los siguientes: tumoraciones duras en las axilas con bordes irregulares que generalmente no duelen, cambios en el tamaño, forma o textura de las mamas o el pezón, enrojecimiento, ardor y secreción de líquido proveniente del pezón que puede ser sanguinolento, de color claro, amarillento o verdoso y en ocasiones dicho líquido puede lucir como pus (NIH, 2011).

Para el diagnóstico del cáncer de mama el médico llevará a cabo un examen físico el cual incluye palpación e inspección de las mamas, axilas, área de cuello y tórax. También existen otros exámenes adicionales o pruebas que pueden ser invasivas o no invasivas para el diagnóstico del cáncer de mama. Entre las pruebas no invasivas se encuentra la mamografía, la imagen de resonancia magnética de las mamas, la tomografía, la ecografía de las mamas y el ultrasonido. Las pruebas invasivas son aquellas donde se extirpa parte o toda la tumoración mamaria para análisis patológico. Esta biopsia puede ser de la mama, de los nódulos linfáticos ó de ambas localizaciones (NIH, 2011).

2.7 Tratamiento

El tratamiento para el cáncer de mama está basado en muchos factores entre ellos se encuentra el tipo y etapa del cáncer, dispersión linfovascular, grado histológico del tumor, el estado de los receptores hormonales, sobreexpresión del gen HER-2, la presencia de comorbilidades, el estado menopáusico de la mujer y la edad (Maughan et al. 2010). Los tipos de tratamiento que se recomiendan para el cáncer de mama serán descritos a continuación de acuerdo a la etapa del tumor.

Etapa 0: Carcinoma *In Situ*

El carcinoma lobular *In situ* (CLIS) usualmente es un hallazgo microscópico incidental de crecimiento anormal de tejido en los lóbulos de la mama. Este crecimiento no progresa, pero aumenta el riesgo (SIR=2.4; IC95%: 2.1-2.6) de desarrollar cáncer de mama invasivo (Chuba et al. 2005).

Para tratar este tipo de cáncer no se recomienda la terapia local ni sistémica, sin embargo aquellas mujeres afectadas deben mantener una vigilancia rigurosa de esta lesión.

Etapas 1 y 2: Etapa temprana del cáncer de mama invasivo

La mastectomía radical modificada ha sido tradicionalmente el estándar de tratamiento para el cáncer de mama invasivo en etapa temprana. Sin embargo, la cirugía conservadora de la mama se ha visto favorecida recientemente. En esa terapia se remueve el tumor sin remover el tejido de la mama que está saludable. Luego de la cirugía conservadora de la mama se recomienda radioterapia como método para disminuir la posibilidad de recurrencia del cáncer de mama (Clarke et al. 2005).

Evaluación de los nódulos linfáticos regionales

El estado de involucramiento de los nódulos linfáticos axilares determina la necesidad de radioterapia y de terapia sistémica adyuvante. Cuando se observan nódulos linfáticos palpables o estos han dado positivo (por ejemplo: biopsia del nódulo linfático centinela) se recomienda la disección de estos (Maughan et al. 2010).

Radioterapia

Por lo general, luego de la cirugía conservadora, se imparte radiación a toda la mama para el tratamiento de la enfermedad. En una revisión de 10 ensayos aleatorios controlados compararon las pacientes con cirugía conservadora de la mama que recibieron radioterapia post-cirugía con aquellas que no recibieron radioterapia. Los

investigadores encontraron que recibir radioterapia después de la cirugía conservadora de la mama reduce el riesgo de recurrencia a 5 años de la enfermedad (Clarke et al. 2005).

Terapia sistémica adyuvante

La mayoría de las mujeres con tumores mamarios en etapas tempranas reciben terapia sistémica adyuvante como método de tratamiento para el cáncer. Entre las terapias sistémicas adyuvantes se encuentran: la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida. Estas intensifican la terapia local (cirugía, radioterapia o ambas) substancialmente, disminuyendo la recurrencia del cáncer de mama (Maughan et al. 2010).

Quimioterapia

La quimioterapia es el estándar de cuidado para las mujeres con nódulos linfáticos positivos a cáncer de mama o con un tumor de tamaño mayor de 1 cm. Aquellos tumores negativos a receptores hormonales derivan mayor beneficio de la quimioterapia que las personas con tumores positivos a receptores hormonales (Goldhirsch et al. 2007).

Existen varios tipos de quimioterapia, entre ellos están:

Antraciclinas: Las antraciclinas son agentes antitumorales.

1. Dexorubicinas (Adriamycin)
2. Epirubicinas (Ellence)

Taxanos: Los taxanos son un conjunto de medicamentos antineoplásicos que impiden el crecimiento celular al impedir la división de las células.

1. Docetaxel (Taxotere)
2. Paclitaxel

Terapia endocrina

Las terapias endocrinas evitan la producción de estrógeno o bloquean el estrógeno existente, para disminuir la estimulación de aquellos tumores que son sensibles a estrógeno. Algunas de las terapias endocrinas son: moduladores selectivos del receptor de estrógeno (Tamoxifen), inhibidores de aromatasa (Anastrozole, Exemestano, Letrozole), antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (Goserelina). Las terapias endocrinas no mejoran el pronóstico en tumores de cáncer de mama que carecen de receptores hormonales (Maughan et al. 2010).

Terapia dirigida

La terapia dirigida, también llamada terapia biológica, es un tipo de tratamiento para el cáncer, en el cual se utilizan fármacos antineoplásicos especiales que localizan ciertos cambios en una célula que pueden llevar al cáncer. Uno de estos fármacos es trastuzumab (Herceptin) y se puede utilizar en mujeres con cáncer de mama positivo para HER2.

Etapa 3: Tumor avanzado localmente

El cáncer de mama avanzado localmente comprende aquellos tumores mayores de 5 cm, tumores con los nódulos linfáticos regionales positivos, tumores con la pared torácica subyacente afectada, tumores considerados inoperables pero sin metástasis distante y el cáncer de mama inflamatorio. La quimioterapia seguida de la terapia local (cirugía, radioterapia o ambas) se ha convertido en el estándar para tratar este tipo de tumor (Maughan et al. 2010).

2.8 Clasificación del cáncer de mama por subtipo molecular

A pesar de los avances en el tratamiento para el cáncer de mama y los resultados obtenidos en las últimas dos décadas, las mujeres continúan desarrollando y muriendo de esta enfermedad (Maambo & Ioffe, 2009). Desde 1990 ha aumentado la información sobre el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama debido a la inclusión de parámetros de inmunohistoquímica (IHC). En sus inicios solo se determinaba el estado del receptor de estrógeno (ER) y el receptor de progesterona (PR) del tumor y más tarde la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) y del marcador de proliferación Ki-67 (Maambo & Ioffe, 2009). Se ha evaluado el valor pronóstico de estos marcadores identificados por la inmunohistoquímica. Además, la inmunohistoquímica es utilizada ampliamente para predecir la respuesta a terapias dirigidas a bloquear los receptores hormonales y HER-2 (Ross et al. 2005; Lacroix et al. 2004).

Por otro lado, el análisis de perfiles de expresión mediante el uso del microarreglo del genoma ha demostrado que el cáncer de mama se divide en subgrupos de acuerdo a sus patrones de expresión genética (Sorlie et al. 2001). El cáncer de mama ha sido clasificado en los tipos siguientes: luminal A, luminal B, “normal-like”, basales y HER-2+ (Sorlie et al. 2001; Perou et al. 2000; Brenton et al. 2005; Sorlie et al. 2003).

A pesar de que se ha identificado estos subtipos de cáncer de mama mediante el análisis de expresión genética y el micro arreglo del ADN, estos métodos son sumamente costosos en estos momentos. Por esa razón los investigadores han desarrollado ensayos clínicos para identificar las proteínas de los receptores hormonales y la expresión de oncoproteínas del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2) basado en marcadores inmunohistoquímicos. Estos han sido verificados contra perfiles de expresión genética para estimar la prevalencia de los subtipos intrínsecos de cáncer de mama en estudios epidemiológicos y han demostrado que el uso de IHC puede identificar de forma certera los subgrupos de cáncer de mama invasivo (Al-Tamimi et al. 2009; Carey et al. 2006).

Los perfiles de la inmunohistoquímica de los subtipos de cáncer de mama son: triple negativos (ER⁻, PR⁻, HER-2⁻), sobre-expresión de HER-2 (ER⁻, PR⁻, HER-2⁺), luminal A (ER⁺ y/o PR⁺, HER-2⁻) y luminal B (ER⁺ y/o PR⁺, HER-2⁺). Estos subtipos se describen en detalle a continuación.

Tumores luminales

Según el perfil de expresión genética los tumores clasificados como luminales son aquellos que muestran un patrón de expresión similar a las células luminales epiteliales

normales del tejido mamario tales como: expresión consistente de citoqueratinas de bajo peso molecular (CK 8 y 18), expresión de receptores de estrógeno y expresión de genes asociados a la activación de receptores de estrógeno (Sorlie et al. 2001; Perou et al. 2000; Brenton et al. 2005; Sorlie et al. 2003). El subgrupo luminal se ha dividido en dos grupos:

Subtipo Luminal A:

Este subtipo es positivo a receptores de estrógeno (ER⁺) y a receptores de progesterona (PR⁺). Por lo general no presenta expresión de oncoproteínas del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2⁻) pero presenta expresión de citoqueratinas 8 y citoqueratinas 18 (CK8, CK18). Inmunohistoquímicamente se identifica este subtipo de la siguiente forma: (ER⁺, o PR⁺, HER-2⁻).

Subtipo luminal B

Este subtipo es positivo a receptores de estrógeno (ER⁺) y a receptores de progesterona (PR⁺). Presenta expresión de oncoproteínas del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2⁺) y expresión de citoqueratinas 8 y citoqueratinas 18 (CK8, CK18). Inmunohistoquímicamente se identifica este subtipo de la siguiente forma: (ER⁺, o PR⁺, HER-2⁺).

Subtipo HER-2+

Este subgrupo se caracteriza por ser en su mayoría negativo a receptores de estrógeno (ER⁻) y progesterona (PR⁻) y presenta expresión de oncoproteínas del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2⁺). Inmunohistoquímicamente se identifica este subtipo de la siguiente forma: (ER⁻, PR⁻, HER-2⁺).

Subtipo triple negativo

El subtipo triple negativo de cáncer de mama es caracterizado por la carencia de receptores de estrógeno (ER⁻), receptores de progesterona (PR⁻) y expresión de HER-2 (HER-2⁻), además exhibe patrones de expresión genética similares al subtipo basal (Perou et al. 2000; Bertucci et al. 2008; Kreike et al. 2007). Este subtipo de cáncer de mama abarca un grupo heterogéneo de tumores que muestran características clínicas y patológicas heterogéneas. A pesar de la superposición significativa de este subtipo con el subtipo de carcinoma mamario basal, no se debe utilizar el subtipo triple negativo como un indicador de cáncer de mama basal (Reis-Filho & Tutt 2008).

El cáncer de mama triple negativo representa el 10-17 % de todos los tumores de cáncer de mama (Carey et al. 2007; Dent et al. 2007; Haffty et al 2006; Rakha et al 2006; Tischkowitz et al. 2007; Bauer et al. 2007; Harris et al. 2006; Morris et al. 2007), dependiendo de los puntos de corte utilizados para definir el estado de los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR) y los métodos utilizados para evaluar la expresión de HER-2. Este subtipo se observa con mayor frecuencia en mujeres menores de 50 años (Dent et al. 2007; Haffty et al 2006; Tischkowitz et al. 2007; Bauer et al. 2007) y es más prevalente en mujeres afro-americanas (Bauer et al. 2007; Harris et al. 2006; Morris et al. 2007). Inmunohistoquímicamente se identifica este subtipo de la siguiente forma:(ER⁻, PR⁻, HER-2⁻).

Subtipo basal

Uno de los resultados más significativos del análisis de perfiles de expresión mediante el uso del micro-arreglo del genoma en el cáncer de mama, fue el

descubrimiento del subtipo basal (Maambo & Ioffe, 2009). Los tumores de mama con fenotipo basal son altamente letales y comprenden entre 10 a 20% de todos los tumores de mama. Ese subtipo es mas prevalente en mujeres jóvenes, africanas, afro-americanas y latinas (Carey et al. 2006). El tumor con fenotipo basal se caracteriza por ser en su mayoría negativo a receptores de estrógeno (ER⁻) y progesterona (PR⁻) y no presenta expresión de oncoproteínas del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2⁻). Inmunohistoquímicamente este subtipo se caracteriza por la expresión de citoquinas 5/6 (CK 5/6), 14 (CK14) y 17 (CK17), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y expresión de vimentina, (ER⁻, PR⁻, HER-2⁻, EGFR⁺, CK 5/6⁺, CK 14/17, vimentina⁺).

Subtipo “normal-like”

Perou y colegas (2000), describen el subtipo “normal-like” como aquel que posee un perfil de expresión genético similar al tejido mamario benigno utilizado como control. Sin embargo, Peppercorn y colegas (2008) reportaron que debido al patrón de expresión de tejido adiposo enriquecido presente en esos tumores, el subtipo descrito anteriormente fue el resultado de contaminación con tejido mamario normal (Maambo & Ioffe, 2009). La mayoría de los estudios que utilizan la técnica de inmunohistoquímica no incluyeron este subtipo porque sus patrones de expresión son complejos, lo que hace difícil si no imposible, resumir este subtipo en un panel simple de cinco marcadores (Tang et al. 2009).

2.8.1 Características clínicas y patológicas de los subtipos moleculares

De acuerdo al estudio de Carey y colegas (2006), un porcentaje mayor de los tumores de cáncer de mama luminal A y luminal B tienen un grado histológico diferenciado o moderadamente diferenciado (42% y 44%) en comparación con el subtipo basal (18%) y HER-2+ (30%), a su vez, el análisis mostró que es más frecuente observar un índice mitótico alto en el subtipo basal (87%) y en el subtipo HER-2+ (69%), que en los subtipos luminales (31% y 32% luminal A y B, respectivamente). Los investigadores informaron una diferencia marginalmente significativa ($p = 0.04$) en el porcentaje de tumores con nódulos linfáticos afectados en cada subtipo. El porcentaje más alto reportado se observó en el subtipo HER-2+ (56%), seguido por luminal B (47%), basal (41%), y luminal A (34%). Los subtipos también difieren significativamente ($p < 0.001$) en la supervivencia de cáncer de mama específica para cada subtipo: basal y HER2 tienen índices más cortos de supervivencia (75% y 52%) en comparación con los subtipos luminales (luminal A (84%) y luminal B (87%).

2.8.2 Tratamiento

Se ha comprobado que identificar los subtipos moleculares tiene un valor significativo al momento de predecir la respuesta a las terapias para el cáncer de mama. Los subtipos de cáncer de mama luminales suelen ser positivos a receptores hormonales, por lo cual responden mejor a tratamiento con terapia endocrina tales como; tamoxifeno e inhibidores de aromatasa. Por otro lado, se recomienda el uso de terapia dirigida (trastuzumab) para el subtipo HER-2+ (Piccart-Gebhart et al. 2005; Romond et al. 2005). El subtipo basal es resistente a las terapias dirigidas existentes actualmente para el cáncer de mama, pero pueden ser sensibles a las terapias dirigidas contra EGFR.

Berry y colegas (2006) reportaron que las personas con tumores negativos a receptores de estrógeno (ER⁻) tienen un beneficio absoluto mayor del tratamiento con quimioterapia en comparación con aquellas personas que tienen tumores positivos a receptores de estrógeno (ER⁺): 22.8% de las pacientes ER⁻ sobrevivieron un periodo de 5 años libre de la enfermedad si recibían quimioterapia comparado con las pacientes ER⁺ (7%).

2.9 Factores de Riesgo

Estudios epidemiológicos han identificado factores de riesgo que aumentan la posibilidad de padecer cáncer de mama en la mujer (Lacey et al. 2009; Hsieh et al. 1990; Hadjisavvas et al. 2010). Algunos de los factores de riesgo de padecer cáncer de mama son: historial familiar, edad de menarquia, número de hijos, edad del primer parto, historial de lactancia, edad de la menopausia, factores hormonales, uso de contraceptivos orales, uso de terapia de remplazo hormonal, actividad física, el sobrepeso y la obesidad. Estudios recientes han demostrado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea tanto a nivel molecular como epigenético y que estas diferencias están asociadas a la expresión de receptores de estrógenos y progesterona (Althius et al. 2004; Huang et al. 2000; Potter et al. 1995).

Basado en el perfil genómico del cáncer, los investigadores han demostrado la presencia de subtipos de cáncer de mama a nivel molecular (Maambo et al. 2009; Sorlie et al. 2001; Perou et al. 2000; Sorlie et al. 2003; Sotiriou et al. 2003). Estos subtipos son: Luminal A, Luminal B, Triple Negativo y HER-2+ (Carey et al. 2006). El punto de vista del cáncer de mama como un conjunto limitado de enfermedades separables de distintos

orígenes moleculares y celulares, ha alterado el marco conceptual sobre la etiología del cáncer de mama, los factores de riesgo específicos para cada tipo, la prevención y las estrategias de tratamiento.

2.9.1 Historial familiar

El historial familiar de cáncer de mama en un pariente de línea materna de primer grado (madre, hermana) han sido reconocidos en la literatura científica (Lancet, 2001; Lacey et al. 2009; Martin et al. 2010; Hadjisavvas, 2010) como un factor de riesgo de desarrollar cáncer de mama. El riesgo está sujeto al número de familiares de primer grado que han padecido de cáncer de mama pero también está sujeto a la edad a la cual estos familiares fueron diagnosticados.

Lancet (2001), un grupo colaborativo realizó un análisis usando los datos de 52 estudios epidemiológicos para determinar en qué medida el historial familiar estaba asociado al riesgo de desarrollar cáncer de mama. En dicho estudio encontraron que el riesgo relativo de padecer cáncer de mama aumenta con el número de familiares de primer grado que han padecido cáncer de mama.

Comparado con las mujeres que no tienen familiares de primer grado afectados por cáncer de mama, aquellas que tienen un familiar que ha padecido cáncer de mama tienen 80% mayor riesgo de padecer cáncer de mama (RR=1.80; IC95%:1.69-1.91), para las mujeres con dos familiares de primer grado afectado, el riesgo de padecer cáncer de mama es 2.93 veces mayor (RR=2.93; IC95%:2.36-3.64), y en mujeres con tres o más familiares de primer grado afectados, el riesgo es 3.90 veces mayor (RR=3.90;

IC95%:2.03-7.49). El riesgo relativo es también mayor si el cáncer se diagnostica a una edad temprana (50 años de edad o menos). Los investigadores observaron que en mujeres menores de 50 años, el riesgo relativo asociados a tener un familiar que haya sido diagnosticado con cáncer de mama antes de los 50 fue 2.41 veces mayor (RR= 2.41; IC95%:1.86-3.12) si la madre fue la afectada y 3.18 veces mayor (RR= 3.18; IC95%:2.15-4.72) si el cáncer se diagnosticó en una hermana. Fueron pocas las mujeres menores de 50 años que informaron tener a una hermana que fue diagnosticada con cáncer de mama después de los 50 años (83 casos y los controles 43). Para las mujeres mayores de 50 años, el riesgo relativo asociado a tener familiar que haya sido diagnosticado con cáncer de mama antes de los 50 fue 1.89 (RR= 1.89; IC95%:1.41-2.53) si la persona afectada fue la madre y 1.66 (RR= 1.66; IC95%:1.28-2.16) si la persona diagnosticada con cáncer era una hermana. El riesgo relativo asociado a desarrollar cáncer de mama si se diagnostica en un familiar mayor de 50 años es de 1.60 (RR= 1.60; IC95%:1.38-1.84) cuando ese familiar es la madre de la paciente y 1.44 (RR= 1.44; IC95%:1.19-1.73) cuando es la hermana.

Martin y colegas (2010), realizaron un estudio donde utilizaron los datos recopilados en tres estudios caso control anidado (con base poblacional) en el cual recopilaron información en distintos centros de cernimiento. El estudio incluyó un total de 2,322 mujeres (1,164 casos y 1,158 controles). Los investigadores estimaron la asociación independiente y combinada entre el historial familiar y el porcentaje de densidad mamográfica al inicio del estudio con el riesgo subsecuente de desarrollar cáncer de mama. En el estudio encontraron que el riesgo relativo de padecer cáncer de mama aumenta en la medida que aumenta el número de familiares de primer grado que

han padecido cáncer de mama. Al comparar las mujeres que no tienen familiares de primer grado afectados por cáncer de mama, aquellas que tienen un familiar que ha padecido cáncer de mama tienen 37% mayor posibilidad de padecer cáncer de mama (OR= 1.37; IC95%:1.10-1.72), para las mujeres con dos ó más familiares de primer grado afectados, la posibilidad de padecer cáncer de mama es 2.45 veces (OR= 2.45; IC95%:1.30-4.62). El riesgo atribuible para cáncer de mama asociado a tener al menos un familiar de primer grado afectado es fue 6.4%.

Lacey y colegas (2009), realizaron un estudio para evaluar los factores de riesgo para cáncer de mama. El estudio principal del cual se obtuvieron los datos era un ensayo clínico en el que participaron 70,575 mujeres que fueron asignadas al azar al “Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial” (PLCO). De este estudio solo 2,085 mujeres fueron elegibles para el estudio de cáncer de mama. Los investigadores estimaron que comparado con las mujeres que no tienen familiares de primer grado afectados por cáncer de mama, aquellas que tienen algún familiar que ha padecido cáncer de mama tienen 44% mayor riesgo de padecer cáncer de mama (RR= 1.44; IC95%:1.29-1.60).

Historial familiar y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular.

Pocos estudios han evaluado la asociación entre el cáncer de mama por subtipo molecular y el historial familiar de cáncer de mama. Phipps y colegas (2010), evaluaron la relación entre tener un familiar de primer grado con historial de cáncer de mama y el riesgo de desarrollar cáncer de mama por subtipo molecular. Los subtipos evaluados

fueron: triple negativo (ER-, PR-, HER2-), sobre expresión de HER-2 (ER-,PR-, HER2+) y aquellos subtipos que son positivos a receptores de estrógeno (ER+).

Los investigadores estudiaron 2,599,946 mamogramas recogidos por el Consorcio de Vigilancia de Cáncer de Mama, de 1,054,466 mujeres. Ellos evaluaron la asociación específica entre cada subtipo y el historial familiar de cáncer de mama utilizando modelos de regresión de cox. Los resultados indican que la asociación es mayor en todos los subtipos cuando tienen dos o más familiares de primer grado afectados con cáncer de mama en comparación con las mujeres que no tienen familiares de primer grado afectados con cáncer de mama: para el subtipo triple negativo el riesgo fue 2.66 veces mayor (HR:2.66; IC95%:1.66-4.27); para el subtipo que sobre expresa HER-2+ el riesgo fue 2.25 veces mayor (HR:2.25; IC95%:0.99-5.08); y para el subtipo positivo a receptores de estrógeno (ER+) el riesgo fue 2.05 veces mayor (HR:2.05; IC95%:1.79-2.36). Por otro lado, cuando sólo tiene un familiar de primera línea con cáncer de mama, la magnitud del riesgo de padecer cáncer de mama es menor. Para el subtipo triple negativo el riesgo fue 1.73 veces mayor (HR:1.73; IC95%:1.43-2.09); para el subtipo que sobre expresa HER-2+ el riesgo fue 1.56 veces mayor (HR:1.56; IC95%:1.15-2.13); para el subtipo positivo a receptores de estrógeno (ER+) el riesgo fue 1.62 veces mayor (HR:1.62; IC95%:1.54-1.70).

Por su parte, Gaudet y colegas (2011), examinaron la variación en la asociación entre los subtipos de cáncer de mama y los factores de riesgo para cáncer de mama en mujeres menores de 56 años. Los investigadores evaluaron los factores de riesgo para cáncer de mama por subtipos moleculares en 890 casos. La población bajo estudio

proviene del “Cancer and Steroid Hormone (CASH) study”, un estudio caso control con base poblacional que fue diseñado para examinar la asociación entre el uso de contraceptivos orales y el riesgo de cáncer. Gaudet y colegas evaluaron la asociación específica entre cada subtipo y el historial familiar de cáncer de mama utilizando modelos de regresión politómica multivariada. También informaron el nivel de significancia estadística al evaluar la heterogeneidad de los subtipos moleculares de los tumores usando el tipo Luminal A como el grupo de referencia. Los resultados indican que la posibilidad de padecer cáncer de mama es mayor para las mujeres con historial familiar de cáncer de mama (en comparación con las mujeres que no tienen historial familiar de cáncer de mama) por subtipo: el subtipo triple negativo tiene 2.54 mayor posibilidad de padecer cáncer de mama (OR=2.54; IC95%:1.70-3.82); el subtipo que sobre expresa HER-2+ tiene menor posibilidad de padecer cáncer de mama (OR=0.95; IC95%:0.43-2.09), aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística; las mujeres clasificadas en el subtipo Luminal B tienen 1.17 mayor posibilidad de padecer cáncer de mama (OR=1.17; IC95%:0.46-2.97), esta asociación no alcanzó significancia estadística; las mujeres con tumores clasificados como Luminal A tienen 1.93 veces mayor posibilidad de padecer cáncer de mama (OR=1.93; IC95%:1.38-2.70).

En conclusión, según los estudios antes mencionados, el tener un familiar de primer grado que haya padecido cáncer de mama es un factor de riesgo importante para cáncer de mama y está asociado con un aumento significativo en el riesgo de padecer cáncer de mama en general. Esa asociación varía de acuerdo al número de familiares de primer grado que han padecido cáncer de mama. Sin embargo, aunque esa asociación permanece a nivel molecular, los estudios que se han realizado hasta el momento para

evaluar la heterogeneidad de la asociación entre el historial familiar de cáncer de mama y los subtipos moleculares específicos, es limitada e inconsistente excepto para el subtipo triple negativo. Tanto en el estudio de Phipps y colegas (2010), como en el de Gaudet y colegas (2011) se observó que la posibilidad de desarrollar cáncer de mama aumenta al tener historial familiar de cáncer de mama.

Para el subtipo que sobre expresa HER-2 la asociación entre el historial familiar de cáncer de mama es inconsistente. En el estudio de Phipps y colegas (2010), el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta pero en el estudio de Gaudet y colegas (2011) la posibilidad de padecer cáncer de mama disminuye. Esta inconsistencia podría explicarse por la diferencia en la distribución de edad de las poblaciones de cada estudio. En el estudio de Phipps y colegas (2010) la edad de las mujeres era entre 40-84 años y en el estudio de Gaudet y colegas (2011) la población era de mujeres menores de 56 años. Esta variación en la edad de las mujeres puede afectar la estimación de la asociación entre el cáncer de mama por subtipo molecular y el historial familiar de cáncer de mama, ya que hay factores asociados con la edad como el estado menopáusico de la mujer y el uso de terapia de remplazo hormonal que pueden afectar de forma diferencial esta asociación.

2.9.2 Factores reproductivos

Los factores que aumentan la exposición a estrógeno tales como la edad temprana de la menarquia, la edad tardía de la menopausia, la nuliparidad y la edad tardía de la madre en el primer embarazo, se han relacionado con un incremento del riesgo de cáncer de mama.

Por otro lado, la paridad y el aumento del tiempo en meses de lactancia, en particular la que se ofrece al primer hijo, ha sido vinculada con una disminución en el riesgo de desarrollar de cáncer de mama.

2.9.2.1 Edad de la menarquia

La edad de la menarquia se ha asociado consistentemente con el riesgo de padecer cáncer de mama tanto en mujeres pre menopáusicas como en mujeres postmenopáusicas. El riesgo de padecer cáncer de mama se reduce de 5% a 20% por cada año de atraso para el inicio de la menarquia (Hsieh et al. 1990; Kelsey et al. 1993). En el estudio caso-control multi-céntrico realizado por Hsieh y colegas (1990), recopilaron información de 3,993 casos y 11,783 controles. Ese estudio tenía como finalidad investigar un conjunto de datos recogidos a finales de 1960 en un estudio multi-céntrico internacional de casos y controles. Utilizaron regresión logística para modelar los datos de los 7 centros de estudios evaluados para representar el rango de variación internacional que existe respecto a la incidencia de cáncer de mama. Los investigadores encontraron que la edad de la menarquia era un factor de riesgo para cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y mujeres postmenopáusicas. Un retraso de dos años, corresponde a una reducción de un 10% en el riesgo de cáncer de mama. Varios mecanismos que explican esta asociación han sido propuestos.

La menarquia marca el inicio de la madurez hormonal, es decir, comienzan los ciclos hormonales que dan lugar a la ovulación, la menstruación y la proliferación celular en las mamas (Willett et al. 1998). Mientras más temprano la mujer tiene la menarquia, más temprano el tejido mamario comienza a experimentar insulto hormonal.

Además, las mujeres que experimentan una menarquia temprana tienen niveles de estrógeno mayores durante varios años después de la menarquia y probablemente a lo largo de su vida reproductiva (MacMahon et al. 1982; Henderson et al. 1996).

Edad de menarquia y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular.

Recientemente se ha desarrollado investigaciones para evaluar la asociación entre el historial reproductivo de la mujer y los subtipos moleculares de cáncer de mama. Phipps y colegas (2011) utilizaron los datos de 155,723 mujeres participantes en la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés) y evaluaron la asociación entre el historial reproductivo, historial menstrual, lactancia y uso de contraceptivos orales con el cáncer de mama específico por sub-tipo molecular mediante el uso de modelos de regresión de Cox para analizar los datos.

Los investigadores encontraron que la edad de la menarquia está inversamente asociada al riesgo de padecer de un tumor mamario positivo a receptores de estrógeno (ER⁺). Sin embargo no observaron una asociación significativa con el subtipo de cáncer de mama triple negativo. Aquellas participantes cuya edad de menarquia fue entre los 12 a 13 años tienen menor riesgo de desarrollar cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno (ER⁺) (HR=0.87; IC95%:0.79-0.97) en comparación con las mujeres que tuvieron la menarquia antes de los 12 años de edad.

Por otro lado Yang y colegas (2007), estudiaron una población de mujeres residentes en Varsovia con el propósito de evaluar la asociación de algunos factores de riesgos de acuerdo al subtipo molecular de cáncer de mama. Evaluaron 804 mujeres con

cáncer de mama invasivo y 2,502 controles participantes del Estudio Polaco de Cáncer de Mama. En ese estudio observaron que a mayor edad de menarquia la posibilidad de desarrollar cáncer de mama del subtipo basal es menor (OR= 0.78; IC95%:0.68-0.89). También observaron que a mayor edad de menarquia menor posibilidad de padecer cáncer de mama de subtipo Luminal A: (OR= 0.90; IC95%:0.95-1.08) y Luminal B: (OR= 0.98; IC95%:0.75-1.28). Sin embargo, aumenta para el subtipo que sobre- expresa HER-2: (OR= 1.14; IC95%:0.86-1.50), estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística.

Tanto a nivel molecular como a nivel general el retraso en la edad de menarquia parece reducir el riesgo de padecer cáncer de mama, aunque a nivel molecular la fuerza de esta asociación varía de acuerdo al subtipo molecular de cáncer de mama.

2.9.2.2 Número de hijos y edad del primer parto.

El mecanismo biológico a largo plazo que explica la reducción en el riesgo de padecer cáncer de mama asociado con el número de hijos y la edad al primer parto se ha estudiado ampliamente (Russo et al. 1990). El sistema de ductos de la mama va sufriendo cambios paulatinos pero importantes desde el nacimiento hasta la adultez.

Después de la menarquia, pero antes del primer embarazo, la mama contiene conductos relativamente indiferenciados y brotes alveolares asociados. La diferenciación de las células epiteliales glandulares ocurre gradualmente. Este cambio sucede en gran medida después del primer embarazo a término y en menor medida, después de los embarazos posteriores. Las células epiteliales diferenciadas tienen ciclos celulares más

largos y pasan más tiempo en la fase G1 de la división celular, la fase de reposo que permite la reparación del ADN (Russo et al. 1990). Ambos factores disminuyen el riesgo de transformación maligna. Otra explicación posible para la disminución a largo plazo en el riesgo de cáncer de mama es la reducción prolongada en los niveles de hormonas circulantes, como la prolactina después del embarazo (Bernstein & Ross, 1993).

La edad al primer parto también influye en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (MacMahon et al. 1970). Independiente del número de partos de la mujer, mientras más temprano la mujer tenga su primer embarazo a término, menor el riesgo subsecuente de padecer cáncer de mama. Cuando el primer embarazo ocurre a una edad temprana, es probable que una cantidad menor de células se haya iniciado, además la duración de la protección ofrecida por la diferenciación terminal del tejido mamario epitelial está presente por una fracción mayor de la vida reproductiva de la mujer (Adami et al. 1998).

En general, el embarazo parece reducir el riesgo de cáncer de mama, aunque esta relación es compleja y varía de acuerdo al tiempo del primer parto y el número total de partos (Adami et al. 1998). Las mujeres nulíparas tienen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama en comparación con las mujeres que han tenido hijos, con estimaciones de riesgo relativo que van de 1.2 a 1.7 (Kelsey et al. 1993). Ewertz y colegas (1990), realizaron un meta-análisis de 8 estudios poblacionales (3 estudios de cohorte y 5 estudios caso-control) donde evaluaron la asociación entre el cáncer de mama y las variables reproductivas en mujeres de los países nórdicos. Examinaron un total de 5,568 casos y observaron que la nuliparidad estaba asociada con un aumento de 30% (RR=1.30, IC95%:1.20-1.41) en el riesgo de padecer cáncer de mama en comparación con mujeres que tuvieron hijos. También observaron que por cada dos partos, el riesgo de padecer

cáncer de mama se reduce en 16% (RR=0.84, IC95%:0.78-0.92). Los investigadores informaron una tendencia estadísticamente significativa de un aumento en el riesgo de cáncer de mama al aumentar la edad al primer parto, las mujeres que dan a luz por primera vez después de la edad de 35 años tiene 40% (RR=1.40, IC95%:1.15-1.70) más riesgo en comparación con aquellas cuyo primer parto fue antes de la edad de 20 años.

Número de hijos, edad del primer parto y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular.

Existe diferencia en la magnitud y dirección de la asociación entre el historial reproductivo de las mujeres y el riesgo de padecer cáncer de mama de los subtipos específicos siguientes: positivo a receptores de estrógeno (ER⁺), sobre-expresión de HER2 y triple negativo. En el estudio de Phipps y colegas (2011), se investigaron los factores de riesgos afectados por los procesos hormonales y la forma diferencial del riesgo de padecer de diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama. El estudio recopiló datos sobre el número de hijos y la edad al primer parto en 743,623 mujeres, de las cuales 10,896 desarrollaron cáncer de mama. Los casos fueron divididos en los siguientes subtipos moleculares: positivo a receptores de estrógeno (ER⁺), sobre-expresión de HER-2 (ER-/PR-/HER-2⁺) y triple negativo (ER-/PR-/HER-2⁻). Encontraron que comparado con las mujeres que tuvieron hijos, las mujeres nulíparas con tumores positivos a receptores de estrógeno (ER⁺) tienen 31% (HR=1.31, IC95%:1.23-1.39) mayor riesgo de padecer de cáncer de mama. Sin embargo, no observaron evidencia estadísticamente significativa de aumento en el riesgo de padecer del subtipo triple negativo (HR=1.07, IC95%: 0.87-1.33), ó el subtipo que sobre expresa HER-2 (HR=1.15, IC95%: 0.84-1.58).

Por otro lado, al comparar las mujeres que tuvieron hijos antes de la edad de 30 años con las nulíparas, las nulíparas resultaron tener mayor riesgo de padecer cáncer de mama ER+ (HR=1.39, IC95%: 1.31-1.48), para el subtipo de cáncer de mama que sobre expresa HER-2 observaron un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama (HR= 1.34; IC95%:0.96-1.48), sin embargo esta asociación no alcanzó significancia estadística. No observaron asociación con el subtipo triple-negativo (HR= 1.09; IC95%:0.87-1.35).

Sin embargo, a las mujeres que han tenido hijos luego de los 30 años, el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta para el subtipo que sobre-expresa HER-2 (HR= 1.83, IC95%: 1.31-2.56) y para el subtipo ER+ (HR= 1.37, IC95%: 1.28-1.47) es mayor en comparación con las mujeres que tuvieron su primer hijo antes de los 30 años de edad.

Por su parte, Millikan y colegas (2008), en un estudio cuya población consistía en mujeres afro-americanas y blancas, donde recopilaron información de 1,424 casos de cáncer de mama y 2,022 controles, con el propósito de explorar los posibles factores de riesgo asociados a cada subtipo molecular de cáncer de mama. Entre los resultados del estudio se identificó que el riesgo de padecer cáncer de mama de subtipo basal aumenta conforme aumenta el número de partos de la mujer (valor de p para chi-cuadrada (X^2) de tendencia= 0.04). Sin embargo, los investigadores compararon la fuerza de la asociación entre el número de partos y el cáncer de mama luminal A y basal. Ellos observaron que en comparación a las mujeres que no tuvieron hijos, aquellas pacientes que tuvieron 3 partos tienen 30% (OR= 0.70, IC95%: 0.5-0.9) menor posibilidad de padecer cáncer de mama de subtipo luminal A. Sin embargo las mujeres que tuvieron 3 partos o más tienen 1.9 veces mayor posibilidad (OR= 1.90, IC95%: 1.10-3.3) de padecer cáncer de mama de subtipo basal.

La nuliparidad y el tener hijos a edad tardía son factores de riesgo establecidos en la literatura para cáncer de mama general, aunque esta no se mantiene a nivel molecular y varía de acuerdo a cada subtipo.

2.9.2.3 Lactancia

La lactancia materna propicia la diferenciación terminal del epitelio mamario y hace que el tejido mamario sea más resistente a insultos cancerígenos (Adami et al. 1998). Una medida sobre el historial de lactancia materna que se ha utilizado en estudios epidemiológicos es preguntar a la mujer si ha lactado alguna vez ó nunca. En general, la evidencia existente sobre la asociación inversa entre la lactancia materna y el riesgo de cáncer de mama sigue siendo limitada, con resultados que sugieren una asociación débil que indica un efecto protectorio.

Brinton y colegas (1995), realizaron un estudio caso-control de cáncer de mama enfocado en mujeres menores de 45 años de edad. Los investigadores encontraron que en las mujeres pre-menopáusicas que han tenido hijos (1,211 casos y 1,120 controles) el haber lactado por dos o más semanas reduce el riesgo de cáncer de mama en un 13% (OR= 0.87; IC95%:0.7-1.0). Además, aquellas mujeres que comenzaron a lactar a una edad temprana (< 22 años) experimentaron la mayor reducción en la posibilidad de padecer cáncer de mama (OR=0.68; IC95%:0.5-0.9).

Por otro lado, un estudio caso control con 974 mujeres que residían en Los Ángeles, California, encontró que aquellas mujeres postmenopáusicas que han lactado por un periodo de 16 meses o más experimentan una reducción en la posibilidad de padecer cáncer de mama (OR= 0.73, IC95%: 0.52-1.01) comparado con aquellas que

nunca lactaron. La posibilidad de padecer cáncer de mama es 30% menor entre aquellas mujeres que comenzaron a lactar a la edad de 20-24 años (OR=0.69; IC95%: 0.54-0.88) comparado con mujeres que nunca lactaron (Enger et al. 1998).

Hadjisavvas y colegas (2010), realizaron un estudio caso-control con 1,109 casos de cáncer de mama y 1,177 controles quienes fueron reclutados para participar en el Programa Nacional de Cernimiento para Cáncer de Mama en Chipre. Como parte del análisis, evaluaron la asociación entre la lactancia y el cáncer de mama. Los investigadores encontraron que aquellas mujeres que lactaron alguna vez en su vida tienen 28% (OR=0.72; IC95%: 0.59-0.90) menor posibilidad de padecer cáncer de mama en comparación con aquellas que nunca han lactado.

Esos estudios (Enger et al. 1998; Brinton et al. 1995; Hadjisavvas et al. 2010) proveen información y evidencia del efecto protector que la lactancia tiene contra el cáncer de mama aunque algunas de las asociaciones no alcanzan significancia estadística. Hasta el momento los datos existentes sobre la asociación entre lactancia materna y el riesgo de cáncer de mama no han sido tan específicos como los de otros factores de riesgo reproductivos (Adami et al. 1998).

Lactancia y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular.

El Grupo Colaborativo de Factores de Riesgos Hormonales en Cáncer de Mama (2002), determinó que la lactancia ejerce un factor protector para cáncer de mama, sin embargo esta asociación se ha estudiado escasamente a nivel molecular. Millikan y colegas (2008), estudiaron la variación del riesgo de cáncer de mama por subtipos moleculares de cáncer de mama y la lactancia.

Ellos encontraron que la lactancia está asociada inversamente a la posibilidad de padecer cáncer de mama del subtipo basal (OR= 0.7; IC95%: 0.5-1.0) y Luminal A (OR= 0.9; IC95%: 0.7-1.0), aunque no alcanzaron significancia estadística. También observaron que existe una tendencia significativa a disminuir el riesgo de padecer de cáncer de mama de subtipo basal en la medida que aumenta la duración de la lactancia a lo largo de la vida (valor de p de tendencia= 0.03), el número de niños lactados (valor de p de tendencia= 0.03) y el promedio de meses de lactancia por niño (valor de p de tendencia= 0.03).

A pesar de que a nivel molecular se observa que la lactancia es un factor protector para el subtipo Luminal A y Basal, esta asociación no alcanzó significancia estadística en el estudio de Milikan y colegas (2008). Es necesario realizar más estudios en esta área que clarifiquen la asociación entre ese factor y el riesgo de cáncer de mama por subtipo molecular.

2.9.2.4 Edad de la menopausia

La investigación científica ha establecido la relación positiva existente entre la edad de la menopausia y el desarrollo de cáncer de mama. Mientras más tarde la edad de la menopausia, mayor el riesgo de padecer cáncer de mama (Kelsey et al. 1993). En el estudio caso-control multi-céntrico de Kelsey y colegas (1993) observaron que en el grupo de mujeres post-menopáusicas, por cada 5 años de atraso en la presentación de la menopausia aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama en un 17% (IC95%:11-22%) (Hsieh et al. 1990). La reducción en el riesgo de cáncer de mama asociada a una menopausia temprana es debido a la cesación de la función ovárica y la resultante reducción dramática de los niveles circulantes de las hormonas esteroidales.

Edad de la menopausia y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular

Basado en que el riesgo de cáncer de mama está relacionado positivamente a la exposición a hormonas ováricas endógenas se ha generado la hipótesis de que el historial hormonal, menstrual y reproductivo de las mujeres va a estar más asociado a aquellos subtipos de cáncer de mama positivos a receptores de estrógeno (ER+).

Phipps y colegas (2011), evaluaron la asociación en un estudio en el cual utilizaron los datos de 155,723 mujeres quienes pertenecían a la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés). En ese estudio utilizaron modelos de regresión de Cox para evaluar la asociación entre la edad de la menopausia de la mujer y los subtipos específicos de cáncer de mama. Los resultados confirman la tendencia positiva a aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama ER+ ($p < 0.001$) a mayor edad de la menopausia, sin embargo esta tendencia no fue evidente para el subtipo triple negativo ($p = 0.237$). Al comparar con las mujeres que entraron a la menopausia antes de los 35 años los investigadores observaron que aquellas mujeres que llegaron a la menopausia después de los 54 años tienen 1.13 veces mayor riesgo (OR= 1.13; IC95%: 1.0-1.27) de padecer cáncer de mama de subtipo ER⁺, mientras que tiene 2% mayor riesgo (OR= 1.02; IC95%: 0.68-1.52) de padecer cáncer de mama subtipo basal, ninguna de las asociaciones alcanzó significancia estadística. Por otro lado, Yang y colegas (2007), estudiaron una población de mujeres residentes en Varsovia con el propósito de evaluar la asociación causal de algunos factores de riesgos de acuerdo al subtipo molecular del cáncer de mama. Evaluaron 804 mujeres con cáncer de mama invasivo y 2,502 controles de las mujeres participantes en el Estudio Polaco de Cáncer de Mama.

En ese estudio encontraron que por cada 5 años de aumento en la edad que ocurre la menopausia, la posibilidad de desarrollar cáncer de mama de subtipo luminal A aumenta 13% (OR=1.13; IC95%: 1.01-1.28). Sin embargo no encontraron asociación estadísticamente significativa entre la edad de la menopausia y los otros subtipos moleculares estudiados (luminal B (OR=1.10; IC95%: 0.78-1.57), sobre-expresión de HER-2 (OR=1.09; IC95%: 0.81-1.46) y basales (OR=1.02; IC95%: 0.82-1.28)).

2.9.3 Hormonas y receptores hormonales

Hormonas endógenas: Estrógeno

El estradiol es considerado el estrógeno endógeno más activo biológicamente que circula en la sangre ya sea libremente o unido a la globulina (albúmina) transportadora de hormonas sexuales (Adami et al 1998). El mecanismo de carcinogénesis del estrógeno en el tejido mamario comprende el metabolismo de estrógeno a genotóxicos, a metabolitos mutagénicos y la estimulación del crecimiento de los tejidos. Juntos, estos procesos causan la iniciación, promoción y la progresión de la carcinogénesis (Yager & Davidson, 2006). Una mayor exposición a estrógeno a lo largo de la vida de la mujer relacionado a la menarquia temprana, menopausia tardía, uso a largo plazo de terapia de remplazo hormonal, obesidad y altos niveles de estradiol circundante, está asociado con una mayor incidencia de cáncer de mama (Clemons & Goss, 2001; Chen et al. 2006; Hulka, 1997).

Receptores de Estrógeno

La expresión de receptores de estrógeno en el tejido mamario es de interés para los investigadores. Se ha informado una proporción mayor de receptores positivos a estrógeno en mujeres caucásicas comparado con mujeres asiáticas (Adami et al., 1998).

Además, se ha informado que la posibilidad de desarrollar cáncer de mama es mayor cuando hay una sobre-expresión de receptores de estrógeno circundante al epitelio normal (Khan et al.1998).

Andrógenos

Bernstein & Ross (1993), formularon la hipótesis que los andrógenos tienden a aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama ya sea directamente, aumentando el crecimiento y proliferación de las células de cáncer en la mama ó por su conversión a estrógeno.

Progesterona

La progesterona ejerce una influencia poderosa en la fisiología de la mama y puede influir en el desarrollo de tumores en la mama (Kelsey et al.1979). Basado en evidencia indirecta, la progesterona puede disminuir el riesgo de cáncer de mama al oponerse a la estimulación del estrógeno en el tejido mamario (Kelsey et al. 1979) pero también puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama porque el ritmo mitótico de la mama es mayor en la fase lútea (progesterona alta) del ciclo menstrual (Bernstein & Ross, 1993).

2.9.4 Factores de crecimiento similares a la insulina

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I, por sus siglas en ingles), es una hormona proteica, que estructuralmente es 50% homóloga a la insulina (LeRoith (1993; 1997). La hormona de crecimiento IGF-I y la IGF-II producida por las células del estroma puede estimular la proliferación de las células de cáncer y las células epiteliales malignas en la mama (Pollak, 1998; Hasnain et al. 2000).

En el estudio caso- control anidado realizado como parte del Estudio de Salud de las Enfermeras (NHS por sus siglas en inglés) midieron la concentración en sangre de IGF-I en muestras de sangre tomadas de 1989-1990. Identificaron 800 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama invasivo y 1,129 controles. Luego de analizar los datos utilizando modelos de regresión logística para estimar la asociación entre el desarrollar cáncer de mama y los niveles de IGF-I en sangre, los investigadores no encontraron que en las mujeres post-menopáusicas existiera una asociación entre el IGF-I y el desarrollo de cáncer de mama (OR=1.0; IC95%: 0.7-1.4). Por otro lado en las mujeres pre-menopáusicas, los niveles altos de IGF-I en sangre aumentan un 60% (OR=1.6, IC95%: 1.0-2.6) la posibilidad de padecer cáncer de mama. El estudio demostró una asociación más fuerte en mujeres pre menopáusicas menores de 50 años (OR=2.5, IC95%: 1.4-4.3) (Schernhammer et al. 2005).

2.9.5 Contraceptivos orales

Desde que los contraceptivos orales fueron presentados en el mercado en la década del 60, estos han sido usados por millones de mujeres. La mayoría de los contraceptivos orales combinados contienen etinil estradiol y progesterina. La dosis de estrógeno en los contraceptivos orales ha oscilado entre 100µg en 1960 a 20-30µg, la dosis más usada actualmente (Adami et al 1998). Se ha evaluado la relación existente entre los contraceptivos orales y el riesgo de padecer cáncer de mama. Un estudio donde recopilaron y analizaron los datos individuales de 54 estudios epidemiológicos, fue publicado en 1996. En ese análisis agrupado, evaluaron la información de 53,297 mujeres con cáncer de mama y 100,239 mujeres sin cáncer de mama. En general, no observaron relación entre el periodo de duración del uso de contraceptivos orales y el riesgo de

padecer cáncer de mama. Sin embargo, encontraron que las usuarias actuales de contraceptivos orales tenían mayor riesgo de padecer cáncer de mama (RR=1.24, IC95%:1.15-1.33) en comparación con aquellas mujeres que nunca lo habían usado. El riesgo disminuye luego de diez años de la cesación del uso de contraceptivos orales (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 1996). En la red de causalidad, este efecto (cesación) es importante para explicar el potencial de causalidad.

Uso de anticonceptivos orales y el riesgo de padecer cáncer de mama evaluado por subtipo molecular

Ma y colegas (2010), evaluaron la asociación entre el uso de anticonceptivos orales (AO) y diversos factores reproductivos, con el riesgo de padecer algún subtipo molecular de cáncer de mama invasivo. Ese estudio poblacional evaluó 1,197 casos y 2,015 controles de las mujeres residentes en el Condado de Los Ángeles y Detroit. Luego de examinar múltiples aspectos de los AO (uso a lo largo de la vida, la duración del uso, la edad de primer uso, el intervalo entre la edad de la menarquia y edad al primer uso de AO y el tiempo desde el último uso de AO y la fecha de referencia) mostró que en comparación con las mujeres que no usaron AO, el haber utilizado AO en algún momento de la vida está asociado con los subtipos: Luminal B (OR=1.23, IC 95%: 0.73-2.10) y el subtipo que sobre-expresa HER-2 (OR=1.21, IC 95%: 0.69-2.11). Esta asociación no alcanzó significancia estadística. No encontraron asociación entre el uso de AO y los subtipos; triple negativo (OR=1.0, IC 95%: 0.72-1.39) y Luminal A (OR=0.93, IC 95%: 0.74-1.17). Sin embargo, la relación parece estar confundida por la edad. Las mujeres mayores (45 a 64 años), que iniciaron el uso de AO antes de los 18 años tienen 2.9 veces mayor posibilidad de desarrollar tumores triple negativo en comparación con

las mujeres en el mismo grupo de edad que nunca habían usado anticonceptivos orales (OR=2.87, IC 95%: 1.44-5.74). Esta asociación no fue tan fuerte ni logró significancia estadística para el subtipo luminal A, en mujeres mayores (OR=1.36, IC 95%:0.75 a 2.48).

Estos resultados son consistentes con el estudio de Phipps y colegas (2011), donde al evaluar la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de padecer algún subtipo molecular de cáncer de mama, no encontraron asociación estadísticamente significativa en los diferentes modelos observados. La única asociación que observaron fue una reducción en el riesgo de padecer cáncer de mama ER+ en aquellas mujeres que han usado anticonceptivos orales por diez años o más (HR= 0.80, IC95%: 0.68-0.94). Sin embargo, esta asociación no fue observada en los otros tipos moleculares. La evidencia en torno al uso de anticonceptivos orales y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular es escasa. Sin embargo, se mantiene la afirmación de que la asociación entre el cáncer de mama y los factores reproductivos difieren por subtipo molecular.

2.9.6 Uso de terapia de remplazo hormonal

La relación entre el uso post-menopáusico de terapia de remplazo hormonal (TRH) y el cáncer de mama fue evaluada en un análisis agrupado de los datos de 51 estudios epidemiológicos realizados en 21 países (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997). Recopilaron la información individual de 52,705 mujeres con cáncer de mama y 108,411 mujeres sin cáncer de mama. El análisis principal del estudio está basado solamente en 53,865 mujeres post-menopáusicas con uso conocido de terapia de remplazo hormonal, de las cuales 17,830 (33%) usaban terapia de remplazo hormonal.

Entre las usuarias actuales de terapia de reemplazo hormonal o aquellas que dejaron de usarla 1-4 años antes del estudio, el riesgo relativo de padecer cáncer de mama aumentó en un factor de 1.02 (IC 95%:1.01-1.04) por cada año de uso. Por otro lado el riesgo relativo fue 1.35 (IC95%:1.21-1.49) para las mujeres que habían usado TRH durante 5 años o más comparado con aquellas que nunca lo habían usado. Basado en los resultados observados, el riesgo de padecer cáncer de mama incrementa en mujeres que usan terapia de reemplazo hormonal y aumenta con la duración del uso (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997).

Uso de terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular

Kwan y colegas (2009), obtuvieron los datos de 2,544 tumores de cáncer de mama invasivo y los clasificaron de acuerdo al subtipo molecular, con el propósito de describir los subtipos moleculares de cáncer de mama en referencia a los factores de riesgo establecidos para cáncer de mama general. Estimaron los OR para cada factor de riesgo. Entre los resultados del estudio observaron que en comparación con el subtipo Luminal A, las personas que utilizan terapia de reemplazo hormonal tienen menor probabilidad de padecer tumores de subtipo Luminal B (OR caso-caso =0.66, IC95%:= 0.46-0.94) y al igual que los tumores que sobre-expresan HER-2 (OR caso-caso =0.45, IC95%:= 0.26-0.79). Aunque observaron una reducción en la posibilidad de padecer el subtipo triple-negativo, esta asociación no alcanzó asociación estadística para ese subtipo (OR caso-caso =0.83, IC95%:= 0.57-1.20).

Estas observaciones sugieren que los investigadores deben considerar la heterogeneidad del tumor de cáncer de mama y realizar investigaciones que provean

mayor información referente a la variación en el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular en relación al uso de terapia de remplazo hormonal.

2.9.7 Estilos de vida

2.9.7.1 Actividad física

La hipótesis acerca de la relación entre la actividad física y el riesgo de cáncer de mama, ha sido evaluada en estudios epidemiológicos pero los resultados han sido inconsistentes. La actividad física vigorosa en las niñas puede retrasar tanto la menarquia como provocar ciclos menstruales irregulares. Igualmente las mujeres que realizan actividad física vigorosa pueden alterar el nivel de hormonas circulantes y aumentar la frecuencia de anovulación (Willet et al, 1999). Además, el efecto indirecto de aumentar la actividad física en mujeres postmenopáusicas es la reducción en peso, lo cual podría resultar en una disminución en el riesgo de cáncer de mama (Adami et al. 1998). Una de las razones que explican las inconsistencias de los resultados en los estudios epidemiológicos es la variación en la definición de actividad física de los estudios (Gammon et al, 1998).

Recientemente ha surgido evidencia convincente que apoya el rol preventivo que tiene la actividad física en el cáncer de mama. Friedenreich y Cust (2008), revisaron la literatura sobre el riesgo de cáncer de mama y examinaron el efecto de diferentes parámetros de la actividad física en diferentes sub-grupos poblacionales. Incluyeron 34 estudios caso control y 28 estudios de cohorte. En 47 (76%) de los estudios incluidos encontraron evidencia a favor de una reducción en el riesgo de padecer cáncer de mama

asociada al aumento en la actividad física con una reducción promedio en el riesgo de 25-30%.

Una limitación fue que en los estudios incluidos utilizaron un amplio rango de métodos para evaluar el tipo de actividad física. El tipo de actividad física fue clasificado de la siguiente manera: actividad física ocupacional, en el hogar, recreacional y como medio de desplazamiento al trabajo (usualmente caminando o en bicicleta). De estos cuatro tipos el que mostró una mayor disminución en el riesgo de desarrollar cáncer de mama fue la actividad recreacional (una disminución promedio de 20%), seguido por caminar y correr bicicleta como medio de transporte al trabajo (14%), actividad en el hogar (14%) y actividad ocupacional (13%).

Además, observaron una relación dosis respuesta en 28 de 34 estudios. Las disminuciones más fuertes en el riesgo fueron observadas en relación a la actividad física recreativa, actividad física vigorosa, actividad física en toda la vida y actividad física en mujeres post-menopáusicas (reducción promedio de 33% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama), en mujeres con tumores con receptores hormonales negativos, en mujeres con hijos y en mujeres sin familiares con historial de cáncer de mama.

Por otro lado, un estudio multinacional realizado con el objetivo de evaluar la asociación entre la actividad física y el riesgo de cáncer de mama reclutó 1,463 mujeres con cáncer de mama y 4,862 controles (Ratnasinghe et al. 2010). Le preguntaron a las participantes el número de veces y la duración del ejercicio o la actividad física vigorosa durante la semana. Encontraron que las mujeres que informan tener actividad física una vez por semana o mas tienen menor posibilidad de desarrollar cáncer de mama

(OR=0.50, IC95%: 0.4-0.6) que aquellas mujeres que informan tener actividad física menos de una vez por semana, luego de ajustar por edad, etnia, índice de masa corporal (IMC) y años-paquete de tabaco consumido. En todos los grupos étnicos que examinaron (caucásica-americanas, afro-americanas, hispana-americanas, las árabes de Túnez y las polaco-caucásicas) encontraron que la posibilidad de padecer cáncer de mama se redujo en un 35% o más cuando tienen actividad física por más de 30 minutos por semana. Basado en los resultados de ese estudio, los autores concluyen que la actividad física puede reducir el riesgo de padecer cáncer de mama sin distinción de etnia, categoría de peso, o antecedentes familiares de cáncer de mama. Los resultados del estudio concuerdan con los de Friedenreich y Cust (2008).

Actividad física y el riesgo de padecer cáncer de mama evaluado por subtipo molecular

Los niveles de estrógeno endógenos en mujeres post-menopáusicas están asociados inversamente con la actividad física, por lo tanto, es plausible que este factor este mayormente asociado al riesgo de padecer cáncer de mama ER+, que al subtipo triple- negativo (McTiernan A et al. 2006; Chan M et al. 2007).

Además, la actividad física puede influir en el riesgo de padecer cáncer de mama a través de mecanismos que no están mediados por hormonas, tales como los niveles de insulina y factores de crecimiento insulino-trópicos, citocinas e inflamación (McTiernan A., 2008). Por esta razón Phipps y colegas (2011), utilizando los datos del estudio de Iniciativa de Salud para la Mujer exploraron la asociación entre actividad física recreacional y el riesgo de padecer cáncer de mama del subtipo triple negativo y el

subtipo ER+ en mujeres post-menopáusicas. Los investigadores encontraron que en comparación con las mujeres que informaron no realizar actividad física recreacional, las mujeres en el tercil más elevado de actividad física tenían un riesgo menor de padecer cáncer de mama del subtipo ER+ (HR= 0.85, IC95%: 0.74-0.98). Además observaron una relación similar para el subtipo triple negativo aunque esta no alcanzó significancia estadística (HR= 0.77, IC95%: 0.51-1.13). Dada la poca evidencia en relación a la asociación de la actividad física y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular es necesario el desarrollo de estudios que clarifiquen y evidencien esta asociación.

2.9.7.2 Índice de Masa Corporal

La relación entre el índice de masa corporal (IMC), el estado hormonal y el cáncer de mama es compleja y varía de acuerdo al estado menopáusico de la mujer (Adami et al. 1998). En mujeres pre-menopáusicas se observa una relación inversa entre IMC y el riesgo de padecer de cáncer de mama.

En un meta-análisis realizado con el propósito de estudiar la relación entre IMC y la posibilidad de padecer cáncer de mama en mujeres pre-menopáusicas, evaluaron los resultados de 23 estudios, 4 estudios de cohorte y 19 estudios caso control (Ursin et al. 1995). Los investigadores observaron que en general, existe una asociación inversa modesta entre IMC y el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres con obesidad mórbida tienen menos riesgo de desarrollar cáncer de mama (OR=0.70, IC95%: 0.54-0.91), en comparación con las mujeres delgadas. En los estudios caso control también observaron una relación inversa entre IMC y cáncer de mama aunque en menor magnitud que en los estudios de cohorte. En resumen, en los 19 estudios caso-control la razón de riesgos

cruzados (OR) observado fue de 0.88 (IC 95%: 0.76-1.02). Indicando que las mujeres pre menopáusicas obesas tienen menor posibilidad de padecer cáncer de mama que las mujeres pre menopáusicas delgadas, esta asociación no alcanzó significancia estadística.

Existen diversos mecanismos que intentan explicar la asociación observada entre el IMC y el riesgo de cáncer de mama. Uno de ellos indica que las mujeres obesas tienen menos posibilidad de ovular, lo que reduce el número de ovulaciones a lo largo de la vida y esto a su vez altera los niveles de hormonas circulantes en el torrente sanguíneo (Adami et al. 1998).

En mujeres post-menopáusicas el IMC está positivamente asociado al cáncer de mama (Hunter & Willett, 1993). El mecanismo que explica este aumento en riesgo probablemente esté relacionado al aumento en los niveles de hormona circulantes. Luego de la menopausia, el estrógeno plasmático se deriva principalmente del tejido adiposo, por esto existe una relación lineal entre IMC y los niveles de estrógeno en sangre. En adición, las mujeres con sobrepeso tienen niveles bajos de hormonas sexuales que se enlazan a la globulina, como resultado tienen mayor nivel de estrógeno disponible biológicamente y esto puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama (Figura 2.1).

Figura 2.1: Obesidad y cáncer de mama post-menopáusico

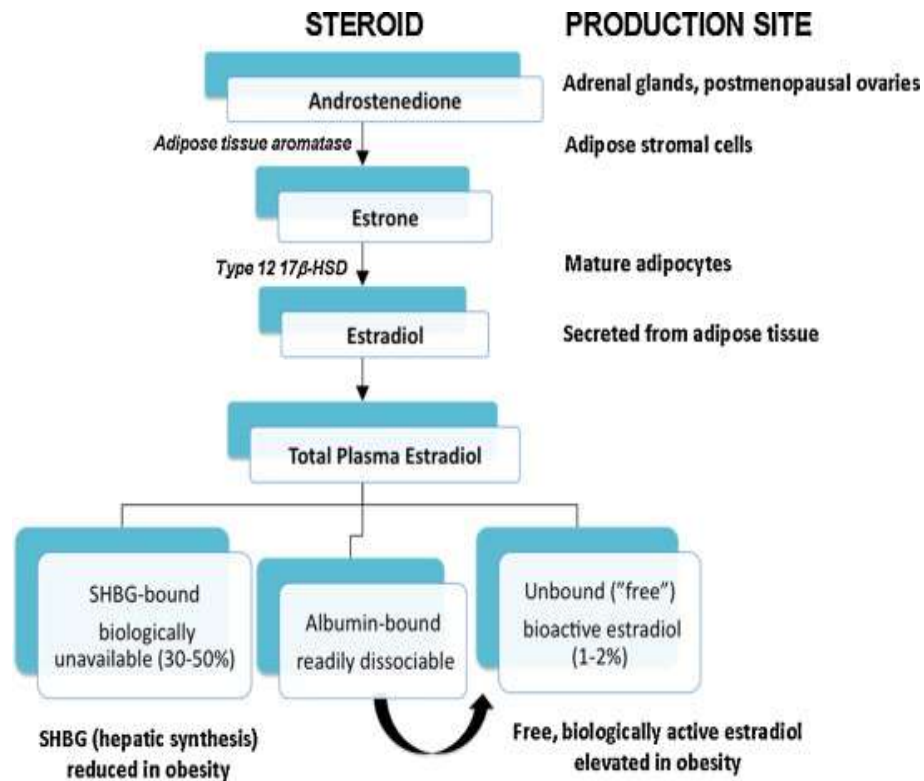


Imagen publicada en: Rose and Vona-Davis et al., 2010 (Maturitas: 66, 33-38).

Un meta-análisis realizado para examinar la asociación entre el índice de masa corporal y la incidencia de cáncer, evaluaron 221 estudios prospectivos de los cuales 34 estudios evaluaban la relación entre IMC y el cáncer de mama. Los investigadores realizaron una meta-regresión y encontraron que el riesgo de padecer cáncer de mama es mayor en mujeres post menopáusicas obesas $RR=1.12$ ($p < 0.001$) en comparación con mujeres postmenopáusicas delgadas (Renehan et al. 2008).

Índice de masa corporal y el riesgo de padecer cáncer de mama evaluado por subtipo molecular

La obesidad puede estar asociada diferencialmente al riesgo de padecer alguno de los subtipos moleculares específicos de cáncer de mama, debido a los diferentes mecanismos que subyacen esta asociación. Según investigadores, el mecanismo mediante el cual el peso corporal y la obesidad afectan el riesgo de padecer cáncer de mama está relacionado con la actividad estrogénica (Stephenson & Rose 2003). Según Santen y colegas (2002), mediante una cadena de oxidación y reducción, el estrógeno produce un componente tóxico para la molécula del ADN, cambiando su secuencia e induciendo mutaciones genómicas creando la malignidad en las células del tejido mamario (Figura 2.2, derecha). Por otro lado, en aquellos tumores mamarios que tienen receptores positivos a estrógeno, los niveles altos de estrógeno pueden producir una división descontrolada de las células malignas aumentando el crecimiento del tumor (Figura 2.2, izquierda).

Figura 2.2: Representación esquemática de los mecanismos mediante el cual estrógeno puede causar cáncer de mama.

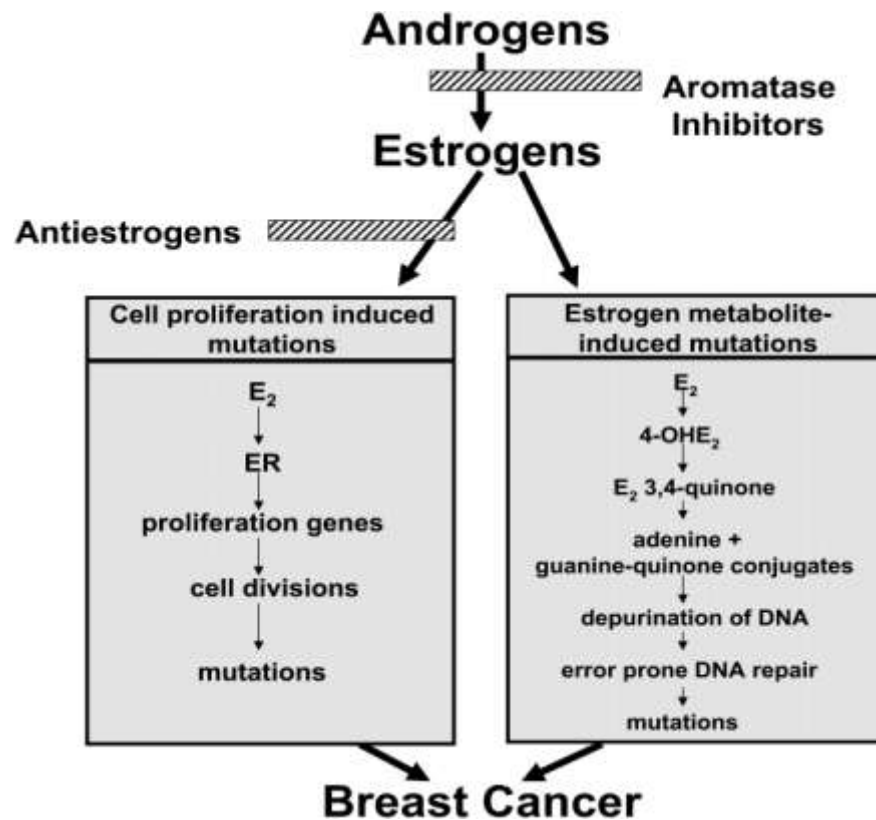


Imagen publicada en: Santen 2002 (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism: 87 (7), 3007-3012).

Debido a estos mecanismos propuestos y a datos obtenidos en estudios previos, se observa que la asociación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y el riesgo de padecer cáncer de mama, varía de acuerdo al subtipo molecular del tumor mamario (Millikan et al. 2008; Kwan et al. 2009)

Utilizando los datos del estudio longitudinal de mujeres postmenopáusicas de Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), Phipps y colegas (2011), evaluaron la asociación entre el índice de masa corporal al inicio del estudio y el riesgo de padecer cáncer de

mama triple negativo y ER+. Los resultados arrojaron varias similitudes entre aspectos del índice de masa corporal de las participantes al inicio del estudio y el riesgo de padecer cáncer de mama triple negativo y ER+. Las mujeres clasificadas en el cuartil más alto de IMC tienen 39% (HR=1.39, IC95%: 1.22-1.58) mayor riesgo de padecer de cáncer de mama de subtipo (ER+), en comparación con las mujeres en el cuartil más bajo del IMC. La asociación entre el IMC y el riesgo de padecer el subtipo triple negativo de cáncer de mama fue similar en magnitud (HR=1.35, IC95%: 0.92-1.99), sin embargo esta asociación fue marginalmente significativa. Otro resultado importante de ese estudio fue que hubo evidencia que el uso actual de terapia de reemplazo hormonal modifica la asociación entre el IMC al inicio del estudio y el cáncer de mama ER+ ($p_{\text{interacción}}=0.01$). Sin embargo, Yang y colegas (2007), evaluaron la asociación entre los subtipos moleculares de cáncer de mama y el IMC en una población de mujeres de Varsovia. Estos investigadores encontraron que el aumento en el IMC en mujeres pre-menopáusicas disminuye la posibilidad de padecer cáncer de mama de subtipo luminal A (OR=0.71, IC95%: 0.57-0.88). No encontraron significancia estadística en la asociación de IMC con los demás subtipos moleculares (basal (OR=1.18, IC95%: 0.86-1.64), luminal B (OR=0.88, IC95%: 0.48-1.60) y sobre-expresión de HER2 (OR=0.53, IC95%: 0.25-1.12)).

Kwan y colegas (2009), obtuvieron los datos de 2,544 tumores de cáncer de mama invasivo y luego los clasificaron de acuerdo al subtipo molecular correspondiente con el propósito de describir los subtipos moleculares de cáncer de mama en referencia a los factores de riesgo establecidos para cáncer de mama general. Luego de analizar el efecto del IMC por el estado menopáusico de las mujeres, observaron que las mujeres pre

menopáusicas de subtipo Triple Negativo, tienen mayor posibilidad de estar sobrepeso (OR caso-caso=1.82, IC95%: 1.03-3.24) o eran obesas (OR caso-caso=1.97, IC95%: 1.03-3.77) en comparación con las mujeres de subtipo Luminal A.

Phipps y colegas (2008), evaluaron la asociación entre el IMC y el cáncer de mama por subtipo molecular en mujeres postmenopáusicas, tomando en consideración la modificación de efecto que tiene el uso de terapia de remplazo hormonal en esta asociación. En su estudio encontraron que el IMC y el peso varían por subtipo molecular. No encontraron que el IMC estuviese asociado al riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, al estratificar por el uso de terapia de remplazo hormonal (mujeres que no usan vs. mujeres que usan), encontraron que en mujeres que no usan terapia de remplazo hormonal, el IMC está asociado a la posibilidad de padecer cáncer de mama luminal (OR=1.7, IC95%: 1.2-2.4) y triple negativo (OR=2.7, IC95%: 1.0-7.5 ($p=0.05$)).

Los resultados presentados sugieren que existe heterogeneidad entre IMC y el riesgo de padecer cáncer de mama por subtipo molecular. Sin embargo, la evidencia existente es escasa, además las diferencias etiológicas subyacentes a la diversidad de la asociación entre IMC y cáncer de mama, no está definida explícitamente en la literatura. Es necesario confirmar estos resultados con estudios específicos en esta área.

En Puerto Rico, de acuerdo al Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS, 2010) por sus siglas en inglés, cerca de un 33.6% de las mujeres mayores de 18 años padecen de sobrepeso y 27.3% son consideradas obesas. Por otro lado, según Rose & Vona-Davis (2010), la obesidad tanto en mujeres pre y post-menopáusicas influye en los mecanismos hormonales. Además, niveles excesivos de estrógeno pueden inducir una

mutación genómica que provoque el desarrollo de una malignidad en el tejido mamario o puede provocar que un cáncer de mama existente proliferare (Yue et al. 2010). Debido a que cada subtipo molecular del tumor mamario presenta diferentes marcadores hormonales en la superficie y que la presencia o ausencia de receptores de estrógeno puede determinar el pronóstico y tratamiento del cáncer de mama, es importante examinar la relación entre el IMC (como medida de sobrepeso y obesidad) y la ocurrencia de cada subtipos moleculares de cáncer de mama en la población Puertorriqueña.

Capítulo 3

Métodos

3.1 Introducción

Este capítulo describe la población utilizada para la investigación y el método para la selección de los participantes. Son discutidas las variables de interés y las variables de confusión potenciales, así como los métodos utilizados en el análisis estadístico de los datos. Además presenta el diseño del estudio, la pregunta de investigación y los objetivos del estudio. Propusimos realizar un estudio epidemiológico caso-caso para evaluar la asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

3.2 Población de estudio

La población de estudio consistió de todos los casos de cáncer de mama referidos por el patólogo al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la Universidad de Puerto Rico, Escuela de Medicina, Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, durante el periodo de 1 de enero 2008 a 31 de diciembre 2010.

3.3 Pregunta de investigación

La pregunta de investigación para el estudio fue la siguiente: ¿Es diferente la distribución por índice de masa corporal de los casos de cáncer de mama de subtipo luminal en comparación a la distribución por índice de masa corporal en los casos de cáncer de mama del subtipo no luminal?

3.4 Hipótesis

Basado en la revisión de literatura descrita en el capítulo anterior, la hipótesis para este estudio es la siguiente:

H_0 : La proporción de mujeres con $IMC \geq 25.0\text{kg/m}^2$ con cáncer de mama de subtipo luminal será igual a la proporción de mujeres con $IMC \geq 25.0\text{kg/m}^2$ con cáncer de mama de subtipo no-luminal.

H_a : La proporción de mujeres con $IMC \geq 25.0\text{kg/m}^2$ con cáncer de mama de subtipo luminal será mayor que la proporción de mujeres con $IMC \geq 25.0\text{kg/m}^2$ con cáncer de mama de subtipo no-luminal.

3.5 Objetivos

3.5.1 Objetivo general

Evaluar la relación entre el exceso de peso corporal y el subtipo Luminal de cáncer de mama.

3.5.2 Objetivos específicos.

1. Describir las características sociodemográficas de la población bajo estudio.
2. Estimar la proporción de cada subtipo molecular de cáncer de mama del total de casos de cáncer de mama en la población bajo estudio.
3. Evaluar la magnitud de la asociación entre el sobrepeso y obesidad y los subtipos moleculares de cáncer de mama (luminal y no-luminal) en la población bajo estudio.

4. Estimar el potencial de confusión de las variables siguientes: edad de la paciente al momento del diagnóstico, año de diagnóstico, uso de terapia de remplazo hormonal, paridad, tiempo de exposición a estrógeno, edad en la primera paridad e historial familiar de cáncer de mama.

5. Cuantificar la magnitud de la asociación entre el sobrepeso y obesidad y los subtipos moleculares de cáncer de mama en la población bajo estudio, ajustando por variables potenciales de confusión.

3.6 Fuente y recopilación de datos

3.6.1 Recopilación de datos

La información sobre los receptores de progesterona, receptores de estrógeno y sobre-expresión de HER-2 de cada tumor fue obtenida por medio de un acuerdo colaborativo con el Laboratorio de Inmunoperoxidasas del Departamento de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico. La información sobre la estatura, el peso, la edad de la paciente, año de diagnóstico, uso de terapia de remplazo hormonal, paridad, edad de la primera paridad, historial familiar de cáncer de mama y las características del tumor fueron recopiladas de los expedientes clínicos de las pacientes. Se solicitó autorización al cirujano de cada paciente para tener acceso a dicha información y la misma fue suministrada de forma confidencial.

3.6.2 Selección de casos.

La población estudiada consistió en todos los casos de pacientes mujeres diagnosticados con cáncer de mama, referidos por el patólogo al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la Universidad de Puerto Rico, Escuela de Medicina desde enero 1

de 2008 al 31 de Diciembre del 2010. El total de casos de cáncer de mama evaluados por el Laboratorio de Inmunoperoxidasas durante ese periodo fue de 717.

Entre los casos referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasa de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico están aquellos casos con diagnóstico de cáncer de mama que requieren la evaluación de la expresión de los receptores de las células tumorales y aquellos casos consultados para confirmar el diagnóstico. La documentación de los casos enviados al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la Escuela de Medicina por el patólogo principal incluyen las respectivas laminillas teñidas con Hematoxilina y Eosina (H&E), los bloques de tejido en parafina y la orden de consulta correspondiente. Esta orden incluye datos demográficos del paciente, como el nombre, edad, sexo y un breve historial clínico, el diagnóstico del patólogo y la descripción del espécimen enviado.

Los bloques de tejido en parafina son utilizados para preparar nuevas laminillas para el análisis inmunohistoquímico. Las laminillas son inmunoteñidas para detectar receptores de estrógeno, receptores de progesterona y sobre-expresión de HER-2 junto con el tejido de control externo apropiado. Para los receptores de estrógeno se utilizaron anticuerpos monoclonales (1D5, pre-diluido, Ventana Medical Systems, Tucson AZ), para los receptores de progesterona se utilizaron (PgR, pre-diluido, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) y para HER-2 (dilución 1:1,200; DakoCytomation, Carpinteria, CA). El patólogo principal examinó las laminillas en un microscopio para evaluar el nivel de expresión intra-tumoral de los receptores de estrógeno, progesterona y HER-2. El tejido de control mostró una tinción negativa o positiva según lo esperado para el receptor.

Los resultados negativos para receptores de estrógeno y progesterona son los que presentaron una tinción inmunohistoquímica menor de 1% de las células tumorales. Las células tumorales con tinción nuclear entre 1-10% para receptores de estrógeno y de progesterona fueron clasificadas como débilmente positivas.

Los casos con una tinción de las células tumorales menor de 10% para HER-2 fueron clasificados como negativos. Cuando la tinción para HER-2 es homogénea y uniforme en la membrana en más del 30% de las células tumorales se consideró positivo para ese marcador. Si sólo 10-30% de las células tumorales tiñen para HER-2 la tinción es incompleta y el caso fue clasificado como indefinido.

El informe final de la consulta de patología fue revisado para obtener la información de cada caso y así clasificar los tumores. Los tumores fueron clasificados en la categoría molecular correspondiente de acuerdo a los resultados de las pruebas inmunohistoquímicas para los receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y HER-2. Estas categorías están resumidas en la tabla siguiente:

Tabla 3.1: Inmunofenotipificación para la categoría molecular utilizando ER, PR y el estado de HER-2.

| | Luminal A | Luminal B | HER-2 | Triple Negativo |
|-------|-----------|-----------|-------|-----------------|
| ER | + | + | - | - |
| PR | + | + | - | - |
| HER-2 | - | + | - | - |

Aquellos casos que no pudieran ser ubicados en una de las categorías previamente estipuladas fueron clasificados como indefinidos y se incluyeron en el análisis univariable.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes:

1) Los casos de cáncer de mama en mujeres para los cuales se clasificaron las proteínas de los receptores hormonales, receptores de estrógeno, receptores de progesterona y de la oncoproteína HER-2, en el Laboratorio de Immunoperoxidasas de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, cuyo referido fue realizado entre el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre del 2010. Los casos de cáncer de mama consultados incluyen aquellos diagnosticados en la Administración de Servicios Médicos de Puerto Rico (ASEM) y aquellos provenientes de diferentes grupos patológicos alrededor de la isla.

2) Mujeres mayores de 18 años al momento de diagnóstico.

3.7 Derechos humanos y confidencialidad

La confidencialidad de la información es importante en la investigación con sujetos humanos. La información fue recopilada de los archivos del Laboratorio de Immunoperoxidasas de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico y de los expedientes clínicos de los casos. El manejo de la información siguió las más estrictas medidas para garantizar la confidencialidad de la misma. La revisión de los expedientes clínicos cumplió con los criterios de HIPPA establecidos por los médicos que permitieron la utilización de información del paciente para propósito de investigación bajo el compromiso de confidencialidad.

La información provista fue utilizada exclusivamente para los propósitos establecidos previamente en el protocolo de la investigación. Ninguna información fue divulgada a terceras personas. El manejo de los datos fue realizado en estricta confidencialidad para proteger la integridad de la información identificadora de los casos de cáncer de mama incluidos en este estudio. El análisis y los resultados del estudio fueron conducidos y presentados de forma agrupada para evitar la identificación individual de los participantes. El estudio fue aprobado por el Comité de Derechos Humanos (IRB, por sus siglas en inglés) del Recinto de Ciencias Médicas el 14 de febrero de 2011. Se incluye en el apéndice #1 la carta de aprobación.

3.8 Variables de estudio

3.8.1 Evento de interés

El evento de interés bajo estudio es el diagnóstico de cáncer de mama clasificado de acuerdo al subtipo molecular del tumor. Esta es una variable nominal de cuatro categorías:

Luminal A: Casos ER positivo, PR positivo y HER-2 negativo.

Luminal B: Casos ER positivo, PR positivo y HER-2 positivo.

Triple Negativos: Casos ER negativo, PR negativo y HER-2 negativo.

Sobre expresión de HER-2: Casos ER negativo, PR negativo y HER-2 positivo.

Para el análisis bivariado y multivariado se agrupó esta variable en dos categorías ya que teníamos un tamaño de muestra reducido. Las dos categorías son las siguientes:

Luminal: Casos ER positivo, PR positivo.

No-Luminal: Casos ER negativo, PR negativo.

3.8.2 Variable independiente principal

La exposición principal en este estudio es el índice de masa corporal (IMC). Esta fue determinada a través de la razón del peso en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros de la participante, información que fue obtenida del expediente médico de la paciente. La fórmula para el cálculo del IMC es la siguiente:

$$IMC = \left(\frac{\text{peso (kg)}}{\text{estatura}^2 (\text{m}^2)} \right) * 703$$

El IMC se clasifica de la forma siguiente:

- 1- Bajo peso o peso normal: IMC igual o menor a 24.9 kg/m²
- 2- Sobrepeso: IMC entre 25.0 kg/m² y 29.9 kg/m²
- 3- Obesidad: IMC igual o mayor a 30.0 kg/m²

3.8.3 Variables de confusión y otras variables de interés

Variable sociodemográfica

A) Edad de la paciente: Variable cuantitativa continua definida como el número de años cumplidos al momento del diagnóstico. La unidad de medición fueron años. Esta

variable se midió de forma continua, la misma fue agrupada en categorías homogéneas en la sección de análisis para facilitar la interpretación de resultados.

Otras variables de interés.

A) Año del diagnóstico: Variable continua definida como la fecha exacta del diagnóstico de cáncer de mama. Esta fecha es un criterio para la selección de casos.

B) Terapia de remplazo hormonal. Esta es una variable nominal categórica, la cual se agrupó en: (0) No ha utilizado terapia hormonal; (1) Ha utilizado terapia hormonal.

C) Paridad: Número de nacimientos vivos. Variable categórica la cual se agrupó de la siguiente forma: (0) Nulípara, (1) Un nacimiento vivo, (2) Dos nacimientos vivos, (3) Tres ó más nacimientos vivos.

D) Edad al primer embarazo completo: Variable cuantitativa continua definida como el número de años cumplidos al momento de la primera paridad.

E) Historial familiar de cáncer de mama: Información sobre algún familiar directo que haya padecido cáncer de mama. Se evaluará el historial familiar que se obtendrá de los expedientes, donde se recogerá información acerca de familiares de primera línea (madre, hermanas) que hayan padecido de cáncer de mama. Esta es una variable categórica dicótoma la cual se agrupó en: (0) No tiene historial familiar; (1) Si tiene historial familiar.

F) Tiempo de exposición a estrógeno (en años): Se diseñó un coeficiente con el propósito de determinar el tiempo que cada participante ha estado expuesta a estrógeno a lo largo de la vida.

Este coeficiente está compuesto de tres variables: edad de menopausia, edad de menarquia y número de partos. El tiempo de exposición a estrógeno se cálculo de la siguiente

manera: $((\text{Edad de menopausia} - \text{edad de menarquia}) - ((\text{número de partos} * 9)/12))$.

Luego de calcularse el coeficiente de exposición a estrógeno para cada participante, se categorizó en tertiles para facilitar el análisis.

3.9 Diseño de investigación

Para evaluar los objetivos del estudio, se utilizó un diseño caso-caso. Este tipo de diseño puede ser particularmente útil para descubrir la asociación entre un factor de riesgo y los subtipos moleculares de los tumores, además permite observar la distribución de los factores de riesgo dentro de cada subtipo de cáncer de mama. Es importante resaltar que este estudio no incluye grupo de comparación de mujeres sin cáncer de mama, por lo tanto no podemos evaluar la exposición de interés en términos de la etiología de la enfermedad.

La evaluación de la magnitud de la asociación entre la exposición (IMC) y los subtipos de cáncer de mama fue interpretada como la razón de probabilidades de la exposición para un subtipo dado (luminal), en referencia a otro subtipo de cáncer de mama (no-luminal). De esta forma se estimó la magnitud de la modificación del efecto observado. Este diseño permite observar la magnitud de la heterogeneidad etiológica del

cáncer de mama evaluando la asociación que existe entre los factores de riesgo establecidos y cada subtipo molecular de cáncer de mama por separado. Además el diseño permitió descubrir las diferencias o similitudes existentes entre los factores de riesgo y cada subtipo molecular de cáncer de mama. Este tipo de análisis es un paso importante para definir los perfiles de cada subtipo de cáncer de mama ya que pueden identificar los factores que afectan en mayor o menor escala cada subtipo, al mismo tiempo provee evidencia de primer nivel que ayuda a sustentar la heterogeneidad etiológica de esta malignidad (Martínez et al., 2010).

3.10 Análisis estadístico

Esta sección contiene los métodos estadísticos utilizados para analizar la información recopilada para la investigación.

3.10.1 Base de datos y control de calidad

Se creó una base de datos utilizando el paquete estadístico STATA 11. El banco de datos contiene la información de los archivos del Laboratorio de Inmunoperoxidasa de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico y de los expedientes de las participantes.

Los nombres de las participantes no fueron incluidos en el análisis. Las participantes fueron clasificadas con un número de identificación único. La información de la participante recuperada es la siguiente: edad de la paciente, sexo, tipo de espécimen, diagnóstico, grado del tumor, estatus del receptor de estrógeno, receptor de progesterona, HER-2 y los porcentajes correspondientes. Además se recopiló la estatura, el peso, el historial familiar de cáncer de mama, el uso de terapia de reemplazo hormonal, el número

de hijos, la edad al primer parto y el año del diagnóstico de cáncer de mama. Antes de comenzar el análisis de los datos se evaluó la calidad de los datos seleccionando aleatoriamente 10% del total de los datos en la base de datos. Este procedimiento tuvo como fin identificar los errores en la base de datos que pueden invalidar los resultados observados.

3.10.2 Análisis univariable

Con el programa estadístico STATA 11 se describieron las características de los participantes. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés y otras variables de interés tales como: edad, año de diagnóstico, edad al momento del diagnóstico, historial familiar de cáncer de mama, estado menopáusico, número de hijos, peso, estatura, edad del primer parto, uso de terapia de remplazo hormonal e índice de masa corporal.

Para cada variable antes mencionada se generó una distribución de frecuencias utilizando la siguiente fórmula:

$$p_i = \frac{x_i}{n} \times 100$$

Dónde x_i es el número de participantes con la característica i y n es el número total de participantes (tamaño de muestra). Este tipo de análisis tiene como propósito describir el perfil demográfico de la población bajo estudio y verificar que no existan inconsistencias en los datos.

3.10.3 Análisis bivariante

Este tipo de análisis descriptivo de los datos se realizó con el fin de estimar la magnitud de la asociación entre las diferentes variables y la condición bajo estudio, determinar la comparabilidad de los grupos de estudio e identificar posibles variables de interacción y confusión.

Los datos fueron agrupados en tablas de contingencia para comparar los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama con respecto a las variables independientes de interés; edad al momento del diagnóstico, año de diagnóstico, historial familiar de cáncer de mama, etapa del cáncer, estado menopáusico, edad de menarquia, número de hijos, edad al primer parto, consumo de terapia hormonal, peso y estatura. Por otro lado, se realizaron pruebas estadísticas para determinar la asociación entre la enfermedad (cáncer de mama de subtipo luminal) y la exposición principal (IMC).

Para evaluar la asociación (sin ajustar) entre la enfermedad (casos de cáncer de mama de sub-tipo luminal) y la exposición principal (IMC), la proporción de los casos de cáncer de mama de tipo luminal según la exposición se presentó de la siguiente forma:

Tabla 3.2: Distribución de los casos por subtipo molecular e IMC.

| Exposición | Subtipo | | Total |
|----------------------------------|---------|------------|-------|
| | Luminal | No-luminal | |
| IMC < 24.9 kg/m ² | A | b | a+b |
| IMC: 25 - 29.9 kg/m ² | C | d | c+d |
| IMC ≥ 30 kg/m ² | E | f | e+f |
| | a+c+e | b+d+f | N |

donde:

a= número de casos de cáncer de mama no expuestos ($IMC < 24.9 \text{ kg/m}^2$)
clasificados como luminal.

b= número de casos de cáncer de mama no expuestos ($IMC < 24.9 \text{ kg/m}^2$)
clasificados como no - luminal.

c= número de casos de cáncer de mama expuestos ($IMC: 25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$)
clasificados como luminal.

d= número de casos de cáncer de mama expuestos ($IMC: 25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$)
clasificados como no-luminal.

e= número de casos de cáncer de mama expuestos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) clasificados
como luminal.

f= número de casos de cáncer de mama expuestos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) clasificados
como no-luminal.

$a+c+e$ = número total de casos de cáncer de mama clasificados como luminal.

$b+d+f$ = número total de casos de cáncer de mama clasificados como no-luminal.

$a+b$ = número total de caso con un $IMC < 24.9 \text{ kg/m}^2$.

$c+d$ = número total de casos con un $IMC: 25-29.9 \text{ kg/m}^2$.

$e+f$ = número total de casos con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

n = Tamaño total de la muestra bajo estudio.

Para estimar la magnitud de la asociación entre los casos de subtipo Luminal y la variable independiente principal (IMC) se determinó la razón de productos cruzados (COR) y los límites de confianza al 95% para la razón de productos cruzados (COR). Para determinar si la edad al momento del diagnóstico, el año del diagnóstico, el uso de terapia de reemplazo hormonal, la edad al primer parto, el estado menopáusico de la paciente, el número de hijos, historial familiar de padecimiento de cáncer de mama son variables de confusión se realizó el siguiente proceso operativo: 1) calcular el OR crudo, 2) evaluar términos de interacción, por lo cual evaluamos las interacciones con las variables originales y después la diferencia entre los subtipos moleculares de los casos de estos términos. Debido a que no se hallaron términos significativos de interacción se procedió con el siguiente paso, 3) calcular el OR ajustado por las diferentes variables predictoras (en este caso solo se ajustó por edad), 4) comparar subjetivamente el OR crudo con el OR ajustado, como no observamos diferencia entre el OR crudo y el ajustado, se concluyó que la variable edad no es una variable que confunde la asociación y se interpretó el OR crudo.

Para determinar la significancia estadística entre la variable dependiente (casos subtipo luminal) y la variable independiente principal (IMC) se calculó la prueba estadística de ji-cuadrada (X^2) de Pearson y el valor de p. Se calcularon estadísticas de resumen para las variables continuas, las medias de cada grupo fueron comparadas mediante la prueba de t de Student y aquellas variables categóricas fueron evaluadas mediante la prueba de ji-cuadrada (X^2).

3.10.4 Análisis multivariable

Se realizó un análisis de regresión logística incondicional con el propósito de examinar la relación entre la exposición y cada sub-tipo molecular de cáncer de mama siendo el subtipo molecular la variable dependiente y el IMC la variable dependiente principal, considerando las posibles variables de confusión tales como edad, estado menopáusico, número de hijos, edad del primer parto, uso de terapia de remplazo hormonal e historial familiar de cáncer de mama. Se calcularon los valores de p para evaluar la significancia estadística y probar la heterogeneidad de los OR observados en cada subtipo utilizando análisis de regresión logística restringida sólo a los casos.

Se consideraron como posibles variables de confusión, en el modelo de regresión logística múltiple, aquellas variables que en el análisis bivariado tuvieron un valor de p menor de 0.05.

Se utilizó un modelo de regresión logística incondicional

Donde:

$Y=0$ es el subtipo de cáncer de mama no-luminal (grupo de referencia)

$Y=1$ es el subtipo de cáncer de mama Luminal

La fórmula del modelo de regresión logística incondicional es la siguiente:

$$\ln \frac{Y}{1-Y} = \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \dots + \beta_x$$

Donde: $\beta_0, \beta_1, \beta_2 \dots \beta_x$, representan los coeficientes de regresión para la variable independiente y las variables de confusión

Capítulo 4

Resultados

4.1. Introducción

En este capítulo se presenta los resultados del análisis de los datos realizado para evaluar la relación entre el peso corporal y el cáncer de mama por subtipo molecular. En primer lugar se realizó un análisis univariable con el fin de describir la población bajo estudio en términos de las variables de interés. Además presentamos las estimaciones de las prevalencias de cada subtipo molecular de cáncer de mama en la población de estudio. Luego se realizó un análisis bivariado con el fin de describir la asociación estadística entre los subtipos de cáncer de mama y las características siguientes: edad de la paciente, nivel educativo, seguro de salud, año de diagnóstico, estatura, peso, índice de masa corporal, grado histológico del tumor, consumo de terapia de reemplazo hormonal, paridad, edad de la primera paridad, historial familiar de cáncer de mama, edad de menarquía y edad de menopausia. Finalmente se realizó el análisis multivariable utilizando modelos de regresión logística incondicional para evaluar la asociación entre las categorías de índice de masa corporal y el subtipo luminal de cáncer de mama.

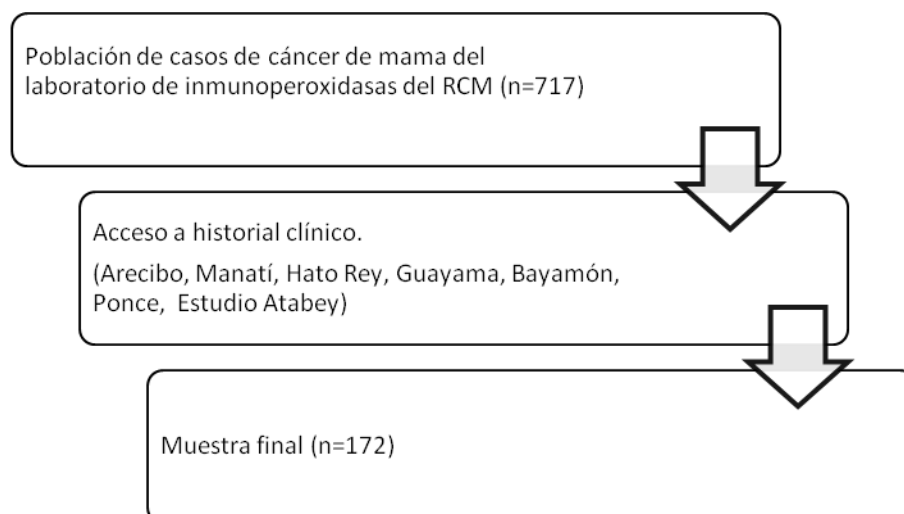
4.2. Descripción de la población estudiada

Los datos utilizados en este estudio fueron obtenidos del Laboratorio de Inmunoperoxidasa de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico y de los expedientes clínicos de las participantes. Se revisaron todos los casos de cáncer de mama

referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasa de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico durante el periodo de enero 2008-diciembre 2010.

Luego, se recogió la información de las variables epidemiológicas de interés. Con este fin se solicitó a los cirujanos de las pacientes acceso a la información de las pacientes en el expediente clínico de estas. De los 717 casos identificados en la lista del Laboratorio de Inmunoperoxidasa sólo se obtuvo el expediente clínico de 172 casos. Una vez identificada la paciente en la lista del Laboratorio de Inmunoperoxidasa, procedimos a identificar el cirujano de esta. Luego se solicitó el expediente clínico al cirujano (Bayamón, Hato Rey, Arecibo, Dorado, Guayama, Ponce). De aquellos cirujanos que accedieron a colaborar en el estudio se evaluó el expediente médico de las pacientes para identificar aquellas que eran elegibles a participar. Solo se incluyeron en el estudio aquellas mujeres en cuyo expediente médico estaba toda la información referente a las variables de interés. El total de la población de estudio fue de 172 casos de cáncer de mama. El proceso de recogido de datos se resume en el diagrama siguiente:

Figura 4.1: Diagrama descriptivo del proceso de recogido de datos.



4.2.1. Características asociadas al diagnóstico.

A continuación se discute las características asociadas al diagnóstico que fueron incluidas en el estudio.

4.2.1.1 Edad al momento de diagnóstico

El promedio de edad de las pacientes con cáncer de mama al momento de diagnóstico fue de 57.2 (11.7) años. Al agrupar la variable edad, se observó que la distribución de los casos aumentaba con la edad aumenta, hasta llegar al grupo de edad de 50-59 años donde se observó una disminución en la cantidad de casos. El grupo de 50-59 años de edad es el grupo donde se encuentra la mayor proporción de las pacientes de cáncer de mama (33.7%), seguido del grupo de 60-69 años (25.0%), 40-49 años (19.2%), >70 años (15.7%), 30-39 años (5.8%) y menores de 30 años de edad (0.6%) (Tabla 4.1).

4.2.1.2. Año de diagnóstico

Luego de analizar el año de diagnóstico de las participantes se pudo observar que la mayor proporción de las pacientes con cáncer de mama en el estudio fueron diagnosticadas durante el año 2009 (43.0%), seguido del año 2010 (38.4%) y por último el año 2008 (18.6%) (Tabla 4.1.).

Tabla 4.1: Distribución de frecuencia de las características asociadas al diagnóstico de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Frecuencia | % |
|---------------------------------------|-------------------|----------|
| Edad al momento de diagnóstico | | |
| <29 | 1 | .6 |
| 30-39 | 10 | 5.8 |
| 40-49 | 33 | 19.2 |
| 50-59 | 58 | 33.7 |
| 60-69 | 43 | 25.0 |
| 70> | 27 | 15.7 |
| Total | 172 | 100 |
| Promedio 57.2 (11.7) años | | |
| Año de diagnóstico | | |
| 2008 | 32 | 18.6 |
| 2009 | 74 | 43.0 |
| 2010 | 66 | 38.4 |
| Total | 172 | 100 |

4.2.2. Características biológicas

4.2.2.1 Tipo histológico de cáncer de mama

Para describir la variable que representa el tipo histológico del tumor al momento de diagnóstico, se utilizó las categorías de “American Joint Committee on Cancer”. De los 172 casos de cáncer de mama, el tipo histológico mas prevalente fue el carcinoma ductal invasivo representando un 77.9% del total de tumores. A este tipo histológico le siguió el carcinoma ductal in-situ, con un 11.1% de los tumores clasificados en este tipo. El tipo de carcinoma lobular invasivo y la categoría donde se agruparon todos los otros tipos histológicos fueron las dos categorías subsiguientes, donde se observó igual proporción de tumores, cada una con 3.5%. Luego le siguió el tipo de carcinoma lobular in-situ con 1.7%. Del total de tumores de cáncer de mama en el grupo de estudio, se desconoce el tipo histológico de 2.3% de éstos. (Tabla 4.2.).

4.2.2.2 Grado de diferenciación del tumor

El grado de diferenciación del tumor es utilizado para describir la extensión del tumor y provee la información necesaria para estimar la severidad del cáncer. Para describir el grado de diferenciación del tumor se utilizó la clasificación combinada de Nottingham con la modificación de Elston Ellis del sistema de clasificación Bloom Richardson (American Joint Committee on Cancer, 2002).

A pesar de la importancia de esta información para el pronóstico del paciente, en un porcentaje considerable de los casos el grado de diferenciación del tumor no aparece en el expediente clínico. El 24.4% de los casos (42 mujeres) no tenía información sobre el grado de diferenciación del tumor. De los casos restantes, el 44.8% (77 mujeres) tiene un tumor moderadamente diferenciado (grado 2) y 19.2% (33 mujeres) presentaron un tumor pobremente diferenciado (grado 3). Mientras que 11.6% (20 mujeres) tiene un tumor que expresa claramente diferenciación celular (grado 1) (Tabla 4.2.).

Tabla 4.2: Distribución de frecuencia de las características biológicas de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Frecuencia | % |
|--|-------------------|----------|
| Tipo histológico | | |
| Carcinoma ductal invasivo (IDC) | 134 | 77.9 |
| Carcinoma ductal in-situ (DCIS) | 19 | 11.1 |
| Carcinoma lobular invasivo (ILC) | 6 | 3.5 |
| Carcinoma lobular in-situ (LCIS) | 3 | 1.7 |
| Otro | 6 | 3.5 |
| Desconocido | 4 | 2.3 |
| Total | 172 | 100 |
| Grado de diferenciación del tumor | | |
| 1 | 20 | 11.6 |
| 2 | 77 | 44.8 |
| 3 | 33 | 19.2 |
| Desconocido | 42 | 24.4 |
| Total | 172 | 100 |
| Receptor de estrógeno | | |
| Negativo | 47 | 27.3 |
| Positivo | 125 | 72.7 |
| Total | 172 | 100 |
| Receptor de progesterona | | |
| Negativo | 63 | 36.6 |
| Positivo | 109 | 63.4 |
| Total | 172 | 100 |
| Sobre-expresión de HER-2 | | |
| Negativo | 121 | 70.4 |
| Positivo | 37 | 21.5 |
| Indefinido | 13 | 7.6 |
| Desconocido | 1 | 0.6 |
| Total | 172 | 100 |
| Clasificación molecular del tumor | | |
| Luminal A | 100 | 58.1 |
| Triple negativo | 21 | 12.2 |
| HER-2+ | 19 | 11.1 |
| Luminal B | 18 | 10.5 |
| Desconocido | 14 | 8.1 |
| Total | 172 | 100 |

4.2.2.3 Receptor de estrógeno y de progesterona

El análisis inmunohistoquímico del tejido del tumor reflejó que 72.7% de los tumores son positivo a receptores de estrógeno mientras que 27.3% dieron negativo a la presencia de receptores de estrógeno en su tejido (Tabla 4.2.). Los tumores de cáncer de mama fueron examinados para determinar la presencia de proteínas receptores de progesterona. Luego del análisis inmunohistoquímico se determinó que 63.4% de los tumores tiene receptores para progesterona, mientras que el 36.6% de los tumores no (Tabla 4.2.).

4.2.2.4 Sobre-expresión de HER-2

Del total de tumores examinados, 70.4% no sobre-expresan HER-2, mientras que 21.5% de los tumores presentan sobre-expresión de HER-2. En 7.6% de los tumores, la prueba para HER-2 dio un resultado indefinido y 0.6% de los tumores de cáncer de mama no tienen en el expediente clínico la información referente a la sobre-expresión de HER-2 del tumor (Tabla 4.2.).

4.2.2.5 Clasificación molecular del tumor

La clasificación molecular de los tumores se basó en el perfil inmunohistoquímico de los tumores de cáncer de mama evaluados en el estudio. Los tumores fueron clasificados en las siguientes categorías: luminal A (ER^+ o PR^+ , $HER-2^-$) y luminal B (ER^+ , PR^+ , $HER-2^+$), triple negativo (ER^- , PR^- , $HER-2^-$) y sobre expresión de HER-2 (ER^- , PR^- , $HER-2^+$).

De los 172 tumores evaluados observamos la mayor proporción de casos en el subtipo luminal A (58.1%), seguido por el subtipo triple negativo (12.2%), 11.1 % de los tumores fueron clasificados en el subtipo que sobre expresa HER-2, mientras que 10.5% de los tumores son luminal B. Del total de tumores 8.1% no pudieron ser clasificados ya que la prueba para HER-2 dio un resultado indefinido ó en el expediente clínico la información referente a la sobre-expresión de HER-2 del tumor no estaba disponible (Tabla 4.2.).

4.2.3. Historial reproductivo de las participantes

4.2.3.1. Uso de terapia hormonal

Del total de participantes, al menos ochenta y dos mujeres (47.7%) no había utilizado terapia de remplazo hormonal a lo largo de la vida, mientras que veintidós mujeres (12.8%) tenían historial de uso de terapia de remplazo hormonal. Se desconoce el historial de uso de terapia hormonal de treinta y siete mujeres (21.5%). Treinta y una mujeres (18.0%) todavía no ha llegado a la menopausia por lo que no utilizan terapia de remplazo hormonal (Tabla 4.3a.).

4.2.3.2. Número de hijos

Esta variable describe el número de gestaciones completas que han tenido las participantes. La mayoría de las participantes ha tenido 3 hijos o más (45.9%), cuarenta y nueve mujeres ha tenido dos hijos (28.5%). Del total, dieciocho mujeres nunca ha tenido hijos (10.5%). De igual forma dieciocho mujeres (10.5%) ha tenido un sólo hijo en toda

su vida. Se desconoce la cantidad de gestaciones completas de 8 de las participantes (4.7%) (Tabla 4.3a.).

4.2.3.3. Historial familiar de cáncer de mama

Del total de participantes, sólo 54 mujeres (31.4%), había tenido algún familiar de primera línea que padeció de cáncer de mama. La mayoría de las participantes, 104 mujeres (60.5%) no tenía historial familiar de cáncer de mama. Se desconoce el historial familiar de cáncer de mama en 14 mujeres (8.14%) (Tabla 4.3a.)

Tabla 4.3a: Distribución de frecuencia del historial reproductivo de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Frecuencia | % |
|---|-------------------|----------|
| Uso de terapia hormonal | | |
| No ha utilizado | 82 | 47.7 |
| Ha utilizado | 22 | 12.8 |
| No aplica | 31 | 18.0 |
| Desconocido | 37 | 21.5 |
| Total | 172 | 100 |
| Número de hijos | | |
| Nulípara | 18 | 10.5 |
| Un nacimiento vivo | 18 | 10.5 |
| Dos nacimientos vivos | 49 | 28.5 |
| Tres nacimientos vivos | 79 | 45.9 |
| Desconocido | 8 | 4.6 |
| Total | 172 | 100 |
| Historial familiar de cáncer de mama | | |
| No tiene historial familiar | 104 | 60.5 |
| Si tiene historial familiar | 54 | 31.4 |
| Desconocida | 14 | 8.1 |
| Total | 172 | 100 |

4.2.3.4. Edad de menarquía

La edad promedio de menarquía de las participantes del estudio fue de 12.3 (1.8) años (Tabla 4.3b.). Además, la mayoría de las participantes experimentaron la menarquía antes de los 13 años de edad (53.5%), mientras que en 35.5% de las participantes la edad de menarquía fue de trece años o más. Se desconoce la edad de menarquía del 11% (19) de las participantes.

4.2.3.5. Edad de menopausia

La edad promedio de la menopausia de las participantes del estudio fue 48.8 (6.1) años (Tabla 4.3b.). La distribución reflejó que el mayor porcentaje (45.4%) de las participantes entró a la menopausia después de los 49 años de edad, cerca del 29.1% de las participantes experimentó la menopausia antes de los 49 años. Se desconoce la edad de menopausia del 25.5% (36) de las participantes. En este análisis se excluyeron aquellas mujeres que no habían alcanzado la menopausia (n=31).

4.2.3.6. Edad de la primera paridad

En promedio la edad de la primera paridad de las participantes fue de 23.5 (6.1) años (Tabla 4.3b.). Se observó que la mayor proporción de las mujeres tuvieron su primer parto antes de los 24 años. Para 11% de los casos se desconoce la edad del primer parto.

Tabla 4.3b: Descripción de las variables asociadas al historial reproductivo de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variables | Frecuencia | % |
|--------------------------------|-------------------|----------|
| Edad de Menarquía | | |
| Menor de 13 años | 92 | 53.5 |
| Mayor o igual a 13 años | 61 | 35.5 |
| Desconocido | 19 | 11.0 |
| Total | 172 | 100 |
| Promedio 12.3 (1.8) años | | |
| Edad de Menopausia | | |
| Menor de 49 años | 41 | 29.1 |
| Mayor o igual a 49 años | 64 | 45.4 |
| Desconocido | 36 | 25.5 |
| Total | 141 | 100 |
| Promedio 48.8 (6.1) años | | |
| Edad de primera paridad | | |
| Menor de 24 años | 83 | 53.9 |
| Mayor o igual a 24 años | 54 | 35.1 |
| Desconocido | 17 | 11.0 |
| Total | 154 | 100 |
| Promedio 23.5 (6.1) años | | |

4.2.4. Medidas físicas de las participantes

4.2.4.1. Peso

El peso promedio de las participantes fue 159.7 (34.7) libras (Tabla 4.4a.).

4.2.4.2. Estatura

La estatura promedio de la población de estudio fue 62.0 (3.43) pulgadas (Tabla 4.4a.).

4.2.4.3. Índice de masa corporal

La exposición principal considerada en este estudio fue el índice de masa corporal (IMC). Esta se determinó a través de la razón del peso en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros de la participante. El índice de masa corporal promedio de las 172 mujeres participantes fue 29.2 (6.14) kg/m^2 (Tabla 4.4a). De acuerdo a la distribución del IMC de las participantes, estas en su mayoría están obesas (39.0%) y sobrepeso (33.7%). Del grupo de estudio 42 mujeres (24.4%) tiene un peso normal y 5 mujeres (2.9%) están bajo peso (Tabla 4.4b).

Tabla 4.4a: Descripción de las medidas físicas de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variab les | Frecuencia | % |
|---|-------------------|----------|
| Peso (lb) | | |
| Promedio | 159.7 (34.7) | |
| Estatura (pulgadas) | | |
| Promedio | 62.0 (3.43) | |
| Índice de masa corporal (kg/m²) | | |
| Bajo peso (IMC < 18.5 kg/m ²) | 5 | 2.9 |
| Normal (IMC 18.5 – 24.9 kg/m ²) | 42 | 24.4 |
| Sobrepeso (IMC 25.0 – 29.9 kg/m ²) | 58 | 33.7 |
| Obesidad (IMC ≥ 30.0 kg/m ²) | 67 | 39.0 |
| Total | 172 | 100 |
| Promedio | 29.2 (6.1) | |

4.3. Análisis bivariab

4.3.1. Características asociadas al diagnóstico.

Como parte del análisis estadístico, se comparó la distribución de las características con potencial de confusión de las variables asociadas al diagnóstico. A continuación se presenta las comparaciones realizadas para los subtipos de cáncer de mama (luminal y no-luminal). Estas comparaciones fueron realizadas tomando en consideración las variables asociadas al diagnóstico que fueron descritas en la sección anterior. Entre las variables asociadas al diagnóstico se consideró la edad al momento de diagnóstico y el año de diagnóstico de las participantes.

4.3.1.1 Edad al momento de diagnóstico

Al evaluar la edad al momento de diagnóstico, observamos que el grupo de mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal, son en promedio 2 años menores que aquellas mujeres clasificadas en el grupo de cáncer de mama no-luminal. Aunque esta diferencia observada no alcanzó significancia estadística (Tabla 4.5a.).

Tabla 4.5a: Descripción de las características asociadas al diagnóstico de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Luminal (n=129) | No-Luminal (n=43) | Valor p |
|-------------------|-----------------|-------------------|---------|
| | Promedio (d. s) | Promedio (d. s) | |
| Edad participante | 56.7 (11.6) | 58.7 (11.9) | 0.35 |

4.3.1.2. Año de diagnóstico

Por otro lado, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los casos por año de diagnóstico de acuerdo al subtipo molecular. La mayor cantidad de casos de cáncer de mama luminal se diagnosticaron en el 2009 (45%), mientras que para los casos no-luminales el año de mayor diagnóstico fue el 2010 (55.8%) (Tabla 4.5b.).

Tabla 4.5b: Distribución de las características asociadas al diagnóstico de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Luminal | No Luminal | Valor p |
|---------------------------|-----------|------------|---------|
| | N (%) | N (%) | |
| Año de diagnóstico | | | |
| 2008 | 29 (22.5) | 3 (7.0) | 0.01 |
| 2009 | 58 (45.0) | 16 (37.2) | |
| 2010 | 42 (32.5) | 24 (55.8) | |
| Total | 129 (100) | 43 (100) | |

4.3.2. Características biológicas

4.3.2.1 Tipo histológico de cáncer de mama

En términos de los diferentes tipos histológicos de cáncer de mama, se encontró que las diferencias mayores entre las proporciones de las pacientes por subtipo molecular fue en las pacientes con cáncer de mama ductal invasivo tipo (IDC: luminal= 75.6% vs. no-luminal= 92.7%) y el carcinoma ductal in-situ (DCIS: luminal= 13.4% vs. no-luminal= 4.9%). Estas diferencias alcanzaron significancia estadística ($p=0.07$) (Tabla 4.6.).

4.3.2.2 Grado de diferenciación del tumor

En el caso específico de esta variable, observamos diferencias relevantes entre las proporciones de pacientes en ambos grupos (luminal y no-luminal). Se encontró que para el 79.6% de las pacientes del subtipo luminal, los tumores presentaban claramente diferenciación celular de grado 1 o de grado 2. Sin embargo, una menor proporción de las pacientes del subtipo no-luminal presentó este mismo grado de diferenciación tumoral (62.2%). En contraste, se encontró que el tumor pobremente diferenciado era más

frecuente en las pacientes del subtipo no-luminal, que para aquéllas con cáncer de mama de subtipo luminal (37.8% y 20.4% respectivamente). Las diferencias encontradas el grado de diferenciación tumoral por subtipo molecular fueron estadísticamente significativas ($p=0.04$). (Tabla 4.6.).

Tabla 4.6: Distribución de las características biológicas del tumor de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 ($n=172$).

| Variable | Luminal | No Luminal | Valor p |
|--|------------|------------|---------|
| | N (%) | N (%) | |
| Tipo histológico | | | |
| Carcinoma ductal invasivo (IDC) | 97 (75.6) | 38 (92.7) | 0.07 |
| Carcinoma ductal in-situ (DCIS) | 17 (13.4) | 2 (4.9) | |
| Otros | 14 (11.0) | 1 (2.44) | |
| Total | 127 (100)† | 41 (100)† | |
| Grado de diferenciación del tumor | | | |
| 1 ó 2 | 74 (79.6) | 23 (62.2) | 0.04 |
| 3 | 19 (20.4) | 14 (37.8) | |
| Total | 93 (100) | 37 (100) | |

† Los casos para los cuales se desconoce el tipo histológico y el grado de diferenciación del tumor fueron excluidos de este análisis.

4.3.3. Historial reproductivo de las participantes

4.3.3.1. Uso de terapia hormonal

Al comparar el uso de terapia de remplazo hormonal se encontró que este varía de acuerdo al subtipo de cáncer de mama. Todas las pacientes clasificadas con el subtipo no-luminal informaron no haber utilizado terapia de remplazo hormonal a lo largo de su vida, mientras que el 25% de las pacientes con cáncer de mama luminal informaron haber utilizado terapia de remplazo hormonal. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.03$) (Tabla 4.7a.).

4.3.3.2. Número de hijos

Luego de comparar el número de hijos de las participantes notamos que la mayor proporción de mujeres tanto para el subtipo luminal como para el no-luminal había tenido más de tres hijos. La proporción de mujeres con cáncer de mama de subtipo no-luminal es mayor (62.3%) que la proporción de mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal (42.6%). Sin embargo esta diferencia observada no alcanzó significancia estadística ($p=0.10$) (Tabla 4.7a.).

4.3.3.3. Historial familiar de cáncer de mama

Al comparar el historial familiar de las participantes se encontró que en los subtipos luminal y no-luminal, la distribución por historial familiar fue similar para cada subtipo. Tiene historial familiar: 35.0% vs. 31.6%, y no tiene historial familiar: 65.0% vs. 68.4%; $p=0.70$. (Tabla 4.7a.).

4.3.3.4. Tiempo de exposición a estrógeno

Luego de comparar el tiempo que las participantes estuvieron expuestas a estrógeno, observamos que existe diferencia entre los grupos. En su mayoría las participantes estuvieron expuestas a estrógeno entre 29.75 a 37.75 años, sin embargo la proporción de mujeres en esta categoría es mayor para el subtipo de cáncer de mama no-luminal (53.9%) en comparación con los casos luminales (48.4%) (Tabla 4.7a.).

Tabla 4.7a. Distribución de las variables sobre historial reproductivo de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Luminal | No Luminal | Valor p |
|---|-----------|------------|---------|
| | N (%) | N (%) | |
| Uso de terapia hormonal | | | 0.003 |
| No ha utilizado | 58 (72.5) | 24 (100) | |
| Ha utilizado | 22 (27.5) | 0 (0) | |
| Total* | 80 (100) | 24 (100) | |
| Número de hijos | | | 0.10 |
| Nulípara | 14 (11.5) | 4 (9.52) | |
| Un nacimiento vivo | 16 (13.1) | 2 (4.76) | |
| Dos nacimientos vivos | 40 (32.8) | 9 (21.4) | |
| Tres nacimientos vivos o más | 52 (42.6) | 27 (62.3) | |
| Total* | 122 (100) | 42 (100) | |
| Historial familiar de cáncer de mama | | | 0.70 |
| No tiene historial familiar | 78 (65.0) | 26 (68.4) | |
| Si tiene historial familiar | 42 (35.0) | 12 (31.6) | |
| Total* | 120 (100) | 38 (100) | |
| Tiempo de exposición a estrógeno | | | 0.04 |
| < 29.75 años | 28 (30.1) | 2 (7.7) | |
| 29.75 - 37.75 años | 45 (48.4) | 14 (53.9) | |
| ≥ 37.75 años | 20 (21.5) | 10 (38.5) | |
| Total* | 93 (100) | 26 (100) | |

* Los casos para los cuales se desconoce el número de hijos, uso de terapia de remplazo hormonal, el historial familiar de cáncer de mama y el tiempo de exposición a estrógeno fueron excluidos de este análisis.

4.3.3.5. Edad de menarquía, edad de primera paridad y edad de menopausia.

En las mujeres con cáncer de mama cuya información sobre la edad de menarquía (n=153), la edad de primera paridad (n=137) y la edad de menopausia (n=136) era conocida, no se observaron diferencias significativas en el promedio de edad de menarquía y de edad de primera paridad entre los grupos de estudio (luminal y no-luminal). Sin embargo se observó que en promedio las mujeres con cáncer de mama de subtipo no luminal son 3.5 años mayores al llegar a la menopausia en comparación con aquellas mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal. Luminal: 48.0 (5.82) años vs. no-luminal: 51.5 (6.44) años; p=0.02. (Tabla 4.7b).

Tabla 4.7b. Descripción de las variables relacionadas al historial reproductivo de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Luminal Promedio (d.e) | No-Luminal Promedio (d.e) | Valor p |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Edad de Menarquía (n=153) | 12.3 (1.83) | 12.2 (1.64) | 0.78 |
| Edad de la Primera paridad (n=137) | 23.9 (5.76) | 22.6 (7.15) | 0.31 |
| Edad de Menopausia (n=105) | 48.0 (5.82) | 51.5 (6.44) | 0.02 |

4.3.4. Medidas antropométricas de las participantes

En la tabla 4.8a se presenta la distribución de las participantes de acuerdo al subtipo de cáncer de mama (luminal y no-luminal) y a sus medidas físicas (peso, estatura, IMC). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medidas antropométricas y el subtipo molecular de las participantes.

Tabla 4.8a. Descripción de las antropométricas de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Luminal (n=129) Promedio (d.e.) | No-Luminal (n=43) Promedio (d. e.) | Valor p |
|-------------------------|---|--|----------------|
| Peso | 159.4 (36.5) | 160.5 (29.1) | 0.87 |
| Estatura | 62.1 (3.47) | 61.8 (3.33) | 0.56 |
| Índice de Masa Corporal | 29.1 (6.31) | 29.7 (5.64) | 0.29 |

4.3.4.1. Asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

Al evaluar el índice de masa corporal (IMC) como medida continua no se encontró diferencias estadísticamente significativa entre el valor promedio de esta medida en cada subtipo de cáncer de mama. Sin embargo cabe resaltar que la distribución de las participantes en cada categoría del IMC varía por subtipo molecular, ya que una mayor proporción de mujeres con cáncer de mama (46.5%) no-luminal están obesas en comparación con la proporción de mujeres obesas con cáncer de mama luminal (36.4%) (Tabla 4.8b).

En la tabla 4.8b. se presenta la distribución del índice de masa corporal (IMC) y los subtipos moleculares de cáncer de mama (luminal y no-luminal). Al evaluar los resultados se encontró que las mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal tienen 17% (OR=1.17, IC 95%: 0.46-2.96) mayor posibilidad de estar sobrepeso en comparación con las mujeres con cáncer de mama de subtipo no-luminal. Sin embargo, las mujeres con subtipo luminal tienen 28% (OR=0.72, IC 95%: 0.31-1.69) menor posibilidad de estar obesas en comparación con las mujeres con cáncer de mama de subtipo no-luminal.

Tabla 4.8b. Descripción de las medidas físicas de los casos de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Variable | Luminal (n=129) | No Luminal (n=43) | Valor p |
|------------|-----------------|-------------------|---------|
| | N (%) | N (%) | |
| IMC | | | 0.47 |
| Normal | 36 (27.9) | 11 (25.6) | |
| Sobrepeso | 46 (35.7) | 12 (27.9) | |
| Obesidad | 47 (36.4) | 20 (46.5) | |
| Total | 129 (75.0) | 43 (25.0) | |

4.4 Análisis multivariable

4.4.1 Evaluación de posibles variables de confusión e interacción.

A pesar de que luego de realizar el análisis bivariante observamos que ninguna de las variables de estudio resultó estar asociada significativamente ($p < 0.05$) a los subtipos moleculares de cáncer de mama, se incorporó la variable edad en el modelo de regresión logística, dado que la edad es una variable importante que es incluida como variable de ajuste en la mayor parte de los estudios que evalúan la asociación entre índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama mencionados en la revisión de literatura.

4.4.2 Análisis de interacción.

Se evaluó el efecto modificador potencial de la variable edad en la relación entre los subtipos moleculares de cáncer de mama y el índice de masa corporal mediante la prueba de razón de verosimilitud de los modelos (la figura 4.1 muestra los dos modelos que se evaluaron para realizar la prueba de razón de verosimilitud). El valor de p de la prueba ji-cuadrada ($p=0.87$) muestra que no existen términos significativos de interacción.

Figura 4.2: Modelos para evaluar interacción

Modelo Completo:

$$\text{Cáncer de mama (subtipo luminal)} = \beta_o + \beta_{(IMC)} + \beta_{(EDAD)} + \beta_{(IMC*EDAD)}$$

Modelo Incompleto:

$$\text{Cáncer de mama (subtipo luminal)} = \beta_o + \beta_{(IMC)} + \beta_{(EDAD)}$$

Luego de observar que no existen términos de interacción significativos (valor- $p=0.87$) se evaluó el potencial de confusión de la variable edad utilizando la diferencia entre el OR_{crudo} y el OR_{ajustado} . La variable edad no fue identificada como una variable potencial de confusión ya que al incluir esta variable en el modelo, esta no afectó la estimación ni la magnitud de la asociación (Tabla 4.9).

Tabla 4.9. Asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama ajustado por edad referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Índice de masa corporal | Subtipo Luminal | |
|---------------------------|-----------------|-----------|
| | OR | IC 95% |
| 0 = Bajo peso/peso normal | 1.00 | - |
| 1 = Sobrepeso | 1.21 | 0.48-3.09 |
| 2 = Obesidad | 0.71 | 0.30-1.68 |

4.4.3 Asociación entre el índice de masa corporal y el cáncer de mama evaluado por subtipo molecular.

En el modelo final fueron incluidas las siguientes variables: índice de masa corporal y subtipo molecular de cáncer de mama. La Tabla 4.10 resume el modelo final usado para estimar la magnitud de la asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama (luminal y no-luminal).

Tabla 4.10. Asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la UPR-RCM en el periodo del 2008-2009 (n=172).

| Índice de masa corporal | Subtipo Luminal | |
|---------------------------|-----------------|-----------|
| | OR | IC 95% |
| 0 = Bajo peso/peso normal | 1.00 | - |
| 1 = Sobrepeso | 1.17 | 0.46-2.96 |
| 2 = Obesidad | 0.72 | 0.30-1.69 |

Se utilizó el subtipo luminal como el grupo de referencia de las categorías de los casos y la categoría de bajo peso/ peso normal como categoría de referencia para la exposición. Se puede concluir que en este estudio, las mujeres con subtipo luminal tienen 17% (OR=1.17; IC95%: 0.46-2.96) mayor posibilidad de estar en sobrepeso (IMC: 25.0 kg/m² - 29.9 kg/m²). Sin embargo, las mujeres de subtipo no-luminal tienen 139% (OR=0.72; IC95%:0.30-1.69) mayor posibilidad de ser obesas (IMC \geq 30.0 kg/m²), en comparación con las mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal. Estas observaciones deben tomarse con cautela pues aunque nos permiten explorar la dirección de la asociación observada en este estudio en comparación a la de otros estudios con tamaño de muestra mayor, las mismas no alcanzaron significancia estadística.

Capítulo 5

Discusión

5.1 Introducción

En este capítulo se discute los hallazgos de mayor relevancia encontrados en esta investigación. Particularmente se comparan los mismos con los resultados de otros estudios relacionados al cáncer de mama y los marcadores moleculares. A demás de describir las limitaciones del estudio este capítulo incluye algunas recomendaciones basadas en los resultados, con el propósito de fomentar investigaciones futuras.

5.2 Discusión y conclusión

La población de estudio consistió en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, que fueron referidas por el patólogo al Laboratorio de Inmunoperoxidasas de la Universidad de Puerto Rico, Escuela de Medicina desde el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre del 2010.

5.2.1 Variables asociadas al diagnóstico

Se encontró que la mediana de la edad de las mujeres con cáncer de mama al momento de diagnóstico fue 57 años, consistente con la mediana de edad al momento de diagnóstico de cáncer de mama en Puerto Rico informada por Figueroa-Vallés y colegas (2010), en el informe titulado “Cáncer en Puerto Rico 2004”. Según ese informe, la mediana de edad al momento de diagnóstico para mujeres con cáncer de mama en Puerto Rico es de 59 años.

Por otro lado, con el propósito de comparar los datos con los datos informados por Ortiz-Ortiz y colegas (2010), se agrupó la variable edad en los siguientes grupos: menores de 40 años, 40-64, y 65 años o más. En el presente estudio se observó que el grupo de 40-64 años de edad mostró la mayor proporción de casos de cáncer de mama (66.2%) dato que es consistente con lo informado por Ortiz-Ortiz y colegas (2010), donde observaron que de igual forma, en Puerto Rico la mayor proporción de casos incidentes de cáncer de mama (56.2%) se diagnóstica en mujeres de 40-64 años de edad.

5.2.2 Características biológicas

El análisis inmunohistoquímico del tejido del tumor de los casos de cáncer de mama en este estudio reflejó que 72.7% de los tumores son positivos a los receptores de estrógeno, 63.4% de los tumores son positivos a los receptores de progesterona y 70.4% de los tumores no sobre-expresan HER-2. Yang y colegas (2010) analizaron los datos de 34 estudios que participaron en El Consorcio de la Asociación de Cáncer de Mama (BCAC, por sus siglas en inglés), donde el 76% tenían expresión positiva a los receptores de estrógeno, 65% de los tumores eran positivos a receptores de progesterona y 81% de los casos no sobre-expresan HER-2. El BCAC consistió de 35,568 casos de cáncer de mama donde el 92% eran mujeres de descendencia europea. A pesar de las diferencias étnicas la distribución de los marcadores biológicos fue similar en la expresión de estrógeno y progesterona aunque no así, en los receptores que expresan HER-2.

Por otro lado, en el estudio de Gaudet y colegas (2011), evaluaron la asociación entre los subtipos moleculares y los factores de riesgo para cáncer de mama en mujeres menores de 56 años. Los autores determinaron el estado de los marcadores moleculares en 953 tumores, de estos 53% eran positivos a receptores de estrógeno, 50.1% de los

tumores eran positivo a receptores de progesterona y 78.8% de los casos no sobre-expresan HER-2. Al comparar los resultados de este estudio con los de otros investigadores observamos que en el estudio de Yang y colegas (2010), encontraron una distribución de los marcadores moleculares similar a la de este estudio. Por otro lado, en el estudio Gaudet y colegas (2011), la mayoría de los tumores de cáncer de mama de las participantes fueron positivos a receptores de estrógeno, positivo a receptores de progesterona y negativo a sobre-expresión de HER-2. Aunque esta distribución difiere a la observada en nuestro estudio, podría ser explicada por la diferencia en la edad de diagnóstico en nuestro estudio de investigación, donde sólo el 44% de las mujeres son menores a 56 años.

5.2.2.1 Prevalencia de subtipos moleculares de cáncer de mama

Uno de los objetivos de este estudio fue estimar la distribución de los subtipos moleculares de cáncer de mama en la población de estudio. La clasificación molecular de los tumores se basó en el perfil inmunohistoquímico de estos. Los tumores fueron clasificados en las siguientes categorías: luminal A (ER^+ o PR^+ , $HER-2^-$), luminal B (ER^+ , PR^+ , $HER-2^+$), triple negativo (ER^- , PR^- , $HER-2^-$) y sobre expresión de HER-2 (ER^- , PR^- , $HER-2^+$).

En el estudio de Kwan y colegas (2009), los investigadores informaron la prevalencia de cada subtipo molecular de cáncer de mama por grupo étnico. La del subtipo luminal A fue 67.9%, el subtipo luminal B (11.6%), el subtipo triple negativo (11.3%) y la del subtipo que sobre-expresa HER-2 fue 3.7%. La distribución por grupo étnico demostró que en las mujeres hispanas, la prevalencia del subtipo luminal A fue de 68.5%, la prevalencia del subtipo luminal B fue 14.2%, la prevalencia del subtipo triple

negativo fue 10.7% y la del subtipo que sobre-expresa HER-2 fue 6.6%. En el grupo de mujeres afro-americanas las prevalencias por subtipo de cáncer de mama fueron las siguientes: luminal A: 59.4%, luminal B: 9.0%, triple negativo: 28.4% y el subtipo que sobre-expresa HER-2: 3.2%. Para las mujeres blancas las prevalencias por subtipo de cáncer de mama se distribuyeron de la siguiente manera: luminal A: 75.3%, luminal B: 11.1%, triple negativo: 10.5% y el subtipo que sobre-expresa HER-2: 3.1%.

Por otro lado, los resultados del presente estudio muestran que en los 172 tumores evaluados para los cuales la información sobre los marcadores moleculares estaba completa, se observó la distribución siguiente por subtipo molecular: luminal A: 58.1%, luminal B: 10.5%, triple negativo: 12.2% y el subtipo que sobre expresa HER-2: 11.1%.

Tabla 5.1: Comparación de la prevalencia observada del cáncer de mama por subtipo molecular entre el estudio de Kwan y colegas y este estudio.

| Subtipo Molecular | Prevalencias según estudio de Kwan et al. 2009 | | | | Prevalencia en este estudio |
|--------------------------|---|----------|-----------------|---------|------------------------------------|
| | Total | Hispanas | Afro-americanas | Blancas | |
| Luminal A | 67.9% | 68.5% | 59.4% | 75.3% | 58.1% |
| Luminal B | 11.6% | 14.2% | 9.0% | 11.1% | 10.5% |
| Triple negativo | 11.3% | 10.7% | 28.4% | 10.5% | 12.2% |
| Her-2+ | 3.7% | 6.6% | 3.2% | 3.1% | 11.1% |

Al comparar los resultados de Kwan y colaboradores (2009), con los de este estudio observamos que en ambos la mayoría de los casos eran del subtipo molecular luminal A. Aunque la mayor proporción de los casos de cáncer de mama en hispanas fueron clasificados en el subtipo luminal A, el porcentaje de casos en esa categoría difiere entre los dos estudios (68.5% en el estudio de Kwan y colaboradores (2009) vs 58.1% en este estudio). Otro hallazgo importante es que la prevalencia del subtipo que sobre-expresa HER-2 en nuestro estudio (11.1%) fue mayor que la prevalencia reportada para

cada etnia en el estudio de Kwan y colegas (3.1% en mujeres blancas, 3.2% en mujeres afro-americanas y 6.6% en mujeres hispanas). Recomendamos que se desarrollen investigaciones sobre el subtipo que sobre-expresa HER-2 ya que este es uno de los subtipos de cáncer de mama de rápido crecimiento y peor pronóstico.

5.2.3 Índice de masa corporal

El índice de masa corporal es la variable principal de este estudio. El índice de masa corporal (IMC) promedio de las 172 mujeres participantes fue 29.2 (6.14) kg/m². De acuerdo a la distribución del IMC en este estudio, en su mayoría las participantes están obesas (39.0%) o con sobrepeso (33.7%), mientras que 24.4% tienen un peso normal y 2.9% están bajo peso.

Con el propósito de tener un parámetro de comparación para la distribución del IMC observado en este estudio, se analizó la distribución del IMC de las mujeres mayores de 18 años que participaron del Estudio Continuo de Salud (ECS) para los Municipios de Puerto Rico en el año 2003. El ECS es una encuesta transversal representativa de la población de Puerto Rico en la cual analizaron la distribución del IMC de 12,322 mujeres. La información referente al peso y la estatura de las participantes fue auto reportada, lo que disminuye la precisión de la estimación del IMC de las participantes. En el ECS el índice de masa corporal promedio de las mujeres participantes fue menor (26.5 (6.68) kg/m²) que el índice de masa corporal promedio observado en nuestras participantes (29.2 (6.14) kg/m²).

El ECS es una encuesta realizada en la población general y las mujeres de nuestro estudio son mujeres diagnosticadas con cáncer de mama. Se esperaba que las mujeres en

el ECS tuvieran menor peso que las mujeres en el ECS, pues incluye una población heterogénea con mujeres sanas y con otras enfermedades. El promedio del Índice de Masa Corporal de los casos de cáncer de mama del estudio Atabey, estudio caso-control representativo de la población del área metropolitana de Puerto Rico es 29.7 (5.83) kg/m². Este promedio de IMC es similar al promedio observado en el presente estudio.

5.2.4 Asociación entre los factores de riesgo para cáncer de mama y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

El tamaño de la muestra en este estudio se redujo de 717 a 172 casos de cáncer de mama, como se explicó anteriormente. Los casos de mama fueron agrupados en dos subtipos moleculares; 75% eran de subtipo luminal (ER⁺ o PR⁺) y 25% de subtipo no luminal (ER⁻, PR⁻). El grupo luminal incluye los subtipos luminal A y luminal B, mientras que en la categoría de los no-luminales están el subtipo triple negativo y el subtipo que sobre-expresa HER-2.

En Puerto Rico no se ha realizado estudios epidemiológicos que describan la asociación entre los factores de riesgo conocidos para cáncer de mama y los subtipos moleculares de cáncer de mama. Los resultados de este estudio demostraron que la distribución de los factores de riesgo para cáncer de mama varía por subtipo molecular. Los subtipos de cáncer de mama fueron diferentes significativamente en: edad de menopausia y el grado de diferenciación del tumor. En el análisis bivariable, la edad de la menopausia demostró que las mujeres con cáncer de mama de subtipo no-luminal tienen una mayor posibilidad (385%) de alcanzar la menopausia después de los 49 años (OR=0.26; IC95%: 0.08-0.82).

Phipps y colegas (2011), evaluaron la asociación entre el cáncer de mama y los subtipos moleculares de 155, 723 mujeres participantes en el estudio titulado “Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en ingles). En ese estudio Phipps y colaboradores utilizaron una clasificación para los subtipos moleculares diferente a la usada en nuestro estudio. Phipps y colegas (2011), clasificaron los casos en dos subtipos; ER⁺ y triple negativo y realizaron un estudio caso-control. La clasificación ER⁺ es similar a la clasificación luminal que se utiliza en este estudio, sin embargo el subtipo no-luminal en este estudio está compuesto por casos triple negativos y casos que sobre-expresan HER-2. Por tal razón la clasificación por subtipo del estudio de Phipps y colegas no es comparable con los de este estudio. Sin embargo, podemos comentar sobre la dirección de la asociación entre el historial reproductivo de las participantes y los subtipos moleculares. En el estudio de Phipps y colegas (2011), la edad de menopausia esta positivamente asociada (OR=1.13; IC95%:1.00-1.27) con el riesgo de tener cáncer de mama de subtipo ER⁺ en comparación con el subtipo triple negativo.

De igual forma, en este estudio, el grado de diferenciación del tumor se asoció con los subtipos moleculares de cáncer de mama. Observamos que las mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal tienen menor posibilidad (OR=0.42; IC95%:0.18-0.97) de que el cáncer de mama tenga una diferenciación de grado 3 en comparación con las mujeres del subtipo no-luminal. Los resultados de este estudio coinciden con los hallazgos de Yang y colegas (2007), donde observaron la distribución de los factores de riesgo de cáncer de mama por subtipo molecular en un estudio caso-control en una población de 3,306 mujeres polacas. En ese estudio Yang y colegas (2007), observaron que en el subtipo luminal A (subtipo que en nuestro estudio está clasificado dentro de la

categoría luminal) incluyó la menor frecuencia de tumores pobremente diferenciados (grado 3), mientras que el subtipo que sobre-expresa HER-2 y el subtipo basal se asociaron con la frecuencia más alta de tumores pobremente diferenciados (grado 3) ($P < 0.0001$).

5.2.5 Asociación entre el índice de masa corporal y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

El objetivo principal de este estudio fue describir y evaluar la relación entre el sobrepeso y obesidad y el subtipo luminal de cáncer de mama en la población de estudio. En este estudio, las mujeres con subtipo luminal tienen 17% (OR=1.17; IC95%: 0.46-2.96) mayor posibilidad de estar en sobrepeso (IMC: 25.0 kg/m² - 29.9 kg/m²). Sin embargo, las mujeres de subtipo no-luminal tienen 139% (OR=0.72; IC95%:0.30-1.69) mayor posibilidad de ser obesas (IMC \geq 30.0 kg/m²), en comparación con las mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal. Estas observaciones deben tomarse con cautela pues aunque nos permiten explorar si la dirección de la asociación observada en este estudio es similar a la de otros estudios con tamaño de muestra mayor, las mismas no alcanzaron significancia estadística.

Los estudios de diseño caso-caso que han examinado la relación entre el cáncer de mama por subtipo molecular y el índice de masa corporal son escasos. Millikan y colegas (2007), realizaron un estudio caso-control con base poblacional en mujeres afro-americanas y mujeres blancas, con el propósito de identificar posibles factores de riesgo para los subtipos moleculares de cáncer de mama (luminal A, luminal B, basales, HER-2+ y desconocido). Millikan y colegas (2007), también utilizaron el análisis caso-caso y los investigadores observaron que en comparación con el subtipo luminal A, las mujeres

con subtipo de cáncer de mama basal tenían 40% (OR=1.40; IC95%: 1.00-2.20) mayor posibilidad de estar en sobrepeso (IMC 25.0 kg/m² -29.9 kg/m²) y 30% (OR=1.30; IC95%: 0.80-1.90) mayor posibilidad de ser obesas (IMC \geq 30.0 kg/m²). Estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística.

Otro estudio caso-caso para evaluar la epidemiología de los subtipos moleculares de cáncer de mama fue el de Kwan y colegas (2009), donde analizaron los datos recogidos en dos estudios de cohorte prospectivo. En total obtuvieron datos de 2,544 tumores de cáncer de mama. Según los resultados del estudio, las mujeres con tumor de cáncer de mama de subtipo triple negativo son más propensas a estar en sobrepeso (OR=1.33; IC95%: 0.98-1.81) o ser obesas (OR=1.21; IC95%: 0.74-1.99), en comparación con las de subtipo luminal A. Ninguna de las asociaciones observadas en el estudio de Kwan y colegas (2009) alcanzó significancia estadística.

A pesar de que los estudio de Millikan y colegas (2007) y el de Kwan y colegas (2009), no son completamente comparables con nuestro estudio ya que utilizan categorías diferentes para los subtipos moleculares, podemos de evaluar la concordancia de la asociación observada en nuestro estudio y la de estos dos investigadores. En la Tabla 5.2 se describe los subtipos moleculares del grupo de interés (casos) y la del grupo de referencia en cada estudio, en comparación con la inclusión de subtipos moleculares en este estudio.

Tabla 5.2. Comparación entre las clasificaciones moleculares de los estudios que evalúan la asociación entre el índice de masa corporal y el cáncer de mama por subtipo molecular.

| Estudio | Casos | Grupo de referencia |
|---------------------------|--|--|
| Millikan y colegas (2008) | Basales: ER ⁻ ,PR ⁻ , HER-2 ⁻ | Luminal A: ER ⁺ ,PR ⁺ , HER-2 ⁻ |
| Kwan y colegas (2009) | TN: ER ⁻ ,PR ⁻ , HER-2 ⁻ | Luminal A: ER ⁺ ,PR ⁺ , HER-2 ⁻ |
| Díaz- Santana (2012) | No Lum: ER ⁻ ,PR ⁻ , HER-2 | Luminales: ER ⁺ ,PR ⁺ , HER-2 |

Evaluando la categoría de los casos, en el estudio de Millikan y colegas, Kwan y colegas y en este estudio (Díaz-Santana y colegas) observamos que todos los estudios incluyen tumores moleculares ER⁻, PR⁻. De igual forma en el grupo de referencia observamos que todos los estudios incluyen los subtipos moleculares ER⁺, PR⁺. Por lo tanto, aunque las categorías moleculares de los tres estudios no son idénticas, podemos comparar nuestros resultados con esos estudios debido a que los subtipos moleculares sólo difieren en el HER-2.

En el estudio de Millikan y colegas, las mujeres con cáncer de mama de subtipo basal tienen mayor posibilidad (OR=1.40; IC95%: 1.00-2.20) de estar en sobrepeso en comparación con el subtipo luminal A. Este dato contradice lo observado en nuestro estudio (OR=0.85; IC95%: 0.34-2.16). Sin embargo, en el estudio de Millikan y colegas, las mujeres con cáncer de mama de subtipo basal, tienen mayor posibilidad (OR=1.30; IC95%: 0.80-1.90) de estar obesas en comparación con el subtipo luminal A y este hallazgo es similar a lo observado en nuestro estudio (OR=1.39; IC95%: 0.59-3.27).

En el estudio de Kwan y colaboradores (2009), las mujeres cáncer de mama triple negativo tienen mayor posibilidad (OR=1.33; IC95%: 0.98-1.81) de estar en sobrepeso en comparación con el subtipo luminal A, este dato contradice lo observado en nuestro estudio (OR=0.85; IC95%: 0.34-2.16). Sin embargo, las mujeres con cáncer de mama de subtipo triple negativo tienen mayor posibilidad de estar obesas (OR=1.04; IC95%: 0.75-1.45) en comparación con el subtipo luminal A, esto coincide con los resultados observados en nuestro estudio (OR=1.39; IC95%: 0.59-3.27).

Una posible explicación para la diferencia observada en la dirección y la magnitud de la asociación en la categoría de sobrepeso podría ser que la composición étnica de la población de estudio difiere en cada investigación. Por ejemplo, en el estudio de Millikan y colegas (2008) sobre muestrearon mujeres afro-americanas (etnia que la cual se observa mayor prevalencia del subtipo triple negativo) en nuestro estudio la población de estudio consistió en su totalidad de mujeres hispanas.

Además, la metodología utilizada para obtener las medidas antropométricas fue diferente en cada estudio. En el estudio de Millikan y colegas (2008) pesaron y midieron a cada participante para estimar el IMC, mientras que en nuestro estudio y en el de Kwan y colegas (2009) estas medidas fueron auto-reportadas.

En este estudio evaluamos el IMC utilizando las categorías establecidas por la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés), con el propósito de hacer comparables nuestros es resultados con los de otros investigadores. Sin embargo, al evaluar distintos puntos de corte para IMC observamos diferencias en la magnitud y dirección de la relación entre el sobrepeso y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

La adecuación de los puntos de corte del IMC según WHO utilizados para determinar el sobrepeso y la obesidad en nuestra población de estudio, podría ser cuestionada para evaluar la relación entre peso y altura y cáncer de mama.

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que supone un riesgo para la salud (OMS, 2012) por lo cual utilizando como parámetro el índice de masa corporal, la Organización Mundial de la Salud ha establecido unos puntos de corte para identificar el sobrepeso y la obesidad en el adulto, tanto a nivel individual como poblacional. Estas categorías son: sobrepeso ($25.0 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 29.9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($\text{IMC} \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$).

Con el propósito de evaluar los puntos de corte para el IMC, en nuestra población, se analizó la distribución del IMC de las mujeres mayores de 18 años que participaron del Estudio Continuo de Salud (ECS) de Puerto Rico en el año 2003 y la distribución del IMC en los controles del estudio Atabey, el cual es un estudio caso-control representativo de la población del área metropolitana de Puerto Rico. Luego se dividió en tertiles las distribuciones del IMC en cada estudio y se utilizaron esos valores como puntos de corte para realizar las comparaciones entre estas categorías del IMC y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

Las categorías creadas a base del ECS (población general) fueron las siguientes:

Categoría 1: $\text{IMC} \leq 22.5 \text{ kg/m}^2$

Categoría 2: IMC de 22.6 kg/m^2 a 29.8 kg/m^2

Categoría 3: $\text{IMC} \geq 29.8 \text{ kg/m}^2$

Las categorías creadas a base del estudio Atabey fueron las siguientes:

Categoría 1: $IMC \leq 26.0 \text{ kg/m}^2$

Categoría 2: IMC de 26.1 kg/m^2 a 35.2 kg/m^2

Categoría 3: $IMC \geq 35.2 \text{ kg/m}^2$

Utilizando las categorías creadas a base de los tertiles del IMC de las participantes del Estudio Continuo de Salud se observó que las mujeres con subtipo no- luminal tienen 49% (OR=1.49; IC95%: 0.39-5.68) mayor posibilidad de estar en la segunda categoría del IMC (IMC de 22.6 kg/m^2 - 29.8 kg/m^2) y 2.13(OR=2.13; IC95%:0.55-8.17) veces mayor posibilidad de estar en la categoría 3 ($IMC \geq 29.8 \text{ kg/m}^2$), en comparación con las mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal. Estos resultados no alcanzaron significancia estadística.

Al comparar las categorías creadas a base de los tertiles de IMC de las controles del estudio Atabey se observó que las mujeres con subtipo no-luminal tienen 21% (OR=1.21; IC95%: 0.55-2.65) mayor posibilidad de estar en la segunda categoría del IMC (IMC de 26.0 kg/m^2 - 35.2 kg/m^2) y 32% (OR=1.32; IC95%:0.47-3.66) mayor posibilidad de estar en la categoría 3 ($IMC \geq 35.2 \text{ kg/m}^2$), en comparación con las mujeres con cáncer de mama de subtipo luminal. Estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística. Podemos observar que al modificar los puntos de corte para el IMC, la asociación entre el IMC y el subtipo de cáncer se asemeja en magnitud y dirección a los estudios de Kwan y colegas (2009) y Millikan y colegas (2008).

Los objetivos para desarrollar una clasificación estándar para el IMC era el establecer una medida que permita comparar la condición de peso dentro y entre poblaciones, identificar a los individuos y grupos en mayor riesgo de mortalidad y morbilidad por esta condición, establecer prioridades para desarrollar intervenciones de salud a nivel individual y de la comunidad y proporcionar la evidencia científica para evaluar estas intervenciones (WHO, 2000). Sin embargo, estas categorías estándares no tienen la misma validez en poblaciones diferentes.

Existe evidencia creciente que apunta a que la asociación entre el IMC, el porcentaje de grasa corporal y la distribución de la grasa corporal difiere entre poblaciones. Por ejemplo, en algunas poblaciones asiáticas un índice de masa corporal específico refleja un porcentaje mayor de grasa corporal que lo que refleja en la población blanca o europea (Lancet, 2004). Investigadores han comprobado que para manejar de manera más efectiva el problema de obesidad se necesita desarrollar una medida más sensitiva que el IMC para medir el porcentaje de grasa corporal (Goh et al. 2004).

Los puntos de corte establecidos para el índice de masa corporal fueron derivados en gran parte de las estadísticas de mortalidad de las poblaciones europeas y americanas. Sin embargo, diversos estudios llevados a cabo principalmente en las poblaciones asiáticas han desafiado la noción de que las categorías de IMC son igualmente válidas para todas las poblaciones. Se ha establecido que el punto de corte para el IMC específico para obesidad en las poblaciones asiáticas está entre 23.0 kg/m^2 - 27.0 kg/m^2 (Ko et al. 2001; Wang et al. 1994; He et al. 2001; Chang et al. 2003).

Además Herrera y colegas (2009), realizaron un estudio con el propósito de investigar las posibles diferencias étnicas en cuanto a la exactitud de las medidas antropométricas utilizadas para estimar la obesidad como medida de cernimiento en personas de alto riesgo de enfermedad coronaria. Los datos incluidos en el análisis final provienen del Consorcio Latinoamericano de Estudios en la Obesidad, una asociación de estudios sobre la carga, etiología y consecuencias de la obesidad en la región latinoamericana. Obtuvieron información de encuestas de salud de los siguientes seis países: Chile, Colombia, República Dominicana, Perú, Puerto Rico y Venezuela. Ellos informaron que el punto de corte óptimo del índice de masa corporal para el cernimiento de enfermedades cardiovasculares fue 27 kg/m^2 . Además informaron que el punto de corte del IMC para obesidad establecido por WHO (30 kg/m^2) para el cernimiento de enfermedades cardiovasculares, tuvo una sensibilidad de 47% y especificidad de 69% en mujeres y de 28% y 78%, en hombres. Por último, los investigadores informaron que al reducir el punto de corte a 27 kg/m^2 , la sensibilidad se incrementó a 52% (incremento relativo de 85%) y la especificidad se redujo a 56% (reducción relativa del 28%).

A base de estos resultados observados y sin perder de vista el hecho de que el IMC es una estandarización del peso ajustado por la estatura, la utilización del IMC como medida de cernimiento o para evaluar la etiología de ciertas enfermedades en poblaciones específicas, especialmente en Puerto Rico debe tomarse con cautela y se debe considerar la validez de los punto de corte. Otra posible explicación sobre la incongruencia entre nuestros resultados y los observados en otros estudios es el hecho que en nuestro estudio tanto el peso como la estatura fueron auto-reportados y en los otros estudios estos fueron medidos con mayor precisión.

Los resultados de este estudio sugieren que la distribución de los factores de riesgo específicos para cada subtipo de cáncer de mama varía de acuerdo al subtipo molecular, dato que es consistente con el estudio de Millikan y colegas (2008) y Kwan y colegas (2009).

En Puerto Rico no se ha realizado estudios epidemiológicos que evalúen la asociación entre los factores de riesgo específicos por subtipo molecular de cáncer de mama. Es importante fomentar investigaciones que contribuyan en identificar, especialmente aquellos factores modificables, que permitan desarrollar intervenciones de prevención para cada subtipo. Además, en Puerto Rico no se ha desarrollado estudios que evalúen la adecuacidad de los puntos de corte del IMC para sobrepeso y obesidad que te permita identificar la población a riesgo de desarrollar cáncer de mama. Al igual que lo estipulado en las recomendaciones de los expertos de la Organización Mundial de la Salud (Lancet, 2004), cada país debe identificar y definir qué punto de corte para el IMC específico para obesidad y sobrepeso es mas sensitivo y específico en la población para la enfermedad específica.

5.3 Limitaciones

A continuación describimos las limitaciones de la investigación realizada, las cuales pudieron afectar en cierto grado la interpretación de los hallazgos del estudio.

Una de las limitaciones de éste estudio fue el tamaño final de la muestra. Este se redujo por la disponibilidad limitada de los cirujanos para proporcionar los expedientes clínicos de las participantes. Solamente se recopiló información del 24% (172 casos) de

un total de 717 casos. El tamaño de muestra ($n=172$) redujo el poder estadístico del estudio y las posibilidades de análisis fueron limitadas por esta razón.

Hay un sesgo de información inherente al diseño de nuestra investigación. En este estudio se utilizaron los expedientes clínicos como única fuente de información para el recogido de datos. Al evaluar los expedientes clínicos pudimos notar que la información recogida variaba de acuerdo a cada formulario clínico en las diferentes oficinas de los médicos. Además estos expedientes carecían de información necesaria e importante para la investigación. Esto hace que para algunas participantes se obtuvieran datos incompletos, lo que disminuyó la precisión de nuestros hallazgos.

Además, el peso y la estatura, los datos principales para calcular el índice de masa corporal (exposición) en el estudio, fueron auto-reportados para un grupo de las participantes y medidos directamente en otro grupo de participantes lo que disminuye la precisión de la estimación del IMC para cada participante.

Debido al diseño transversal de este estudio podemos estar evaluando casos nuevos y casos prevalentes al mismo tiempo. También podría ocurrir el sesgo temporal llamado causalidad inversa, que ocurre cuando la enfermedad estudiada podría ser responsable de parte de la variación en la exposición estudiada, en este caso la relación con el peso. En este estudio se midió la exposición y la enfermedad al mismo tiempo y cabe la posibilidad de que las mujeres hayan bajado de peso por razón de los síntomas de la enfermedad, por las recomendaciones médicas por razón del diagnóstico, por las reacciones adversas del tratamiento (pérdida de aptito, vómitos y diarreas) o por la característica reacción de depresión al conocer el diagnóstico y el pronóstico de la

condición. Por esto puede observarse una asociación entre el IMC y el subtipo de cáncer de mama modificada producto del efecto de causalidad inversa.

Este estudio evalúa solamente los datos de pacientes de cáncer de mama referidos al Laboratorio de Immunoperoxidasas de la Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico. Los resultados obtenidos pueden limitar las inferencias a la población general de casos de cáncer de mama en Puerto Rico, si el proceso de referido estuviera relacionado con la posibilidad de tener alguno o varios de los subtipos moleculares.

5.4 Recomendaciones

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la relación entre el índice de masa corporal y los subtipos de cáncer de mama. Sin embargo, la información referente al peso, la estatura de las mujeres y las variables relacionadas al historial reproductivo que se obtuvo de los expedientes clínicos varió considerablemente en los expedientes evaluados.

El historial reproductivo y el peso de las mujeres podrían ser importantes en el diseño del tratamiento. Sin embargo, observamos que gran parte de los expedientes carecían de esta información. Además el acceso a los expedientes clínicos de las mujeres con cáncer de mama fue limitado a algunos de los cirujanos de las pacientes que aceptaron participar.

Es necesario, que en la primera visita de la paciente le tomen las medidas antropométricas pertinentes, además de completar el historial en los expedientes clínicos para facilitar el desarrollo de futuras investigaciones. El acceso a los expedientes clínicos es indispensable para desarrollar investigaciones en el área de cáncer de mama y en otras áreas relacionadas, que permitan hacer inferencias a la población general.

Otra recomendación importante sería desarrollar una hoja de historial clínico, que puede ser completada por la paciente de cáncer de mama y que fuera corroborada por el cirujano, patólogo ó ginecólogo. La información completa y precisa sobre el historial reproductivo (por ejemplo: edad de menarquía, edad de menopausia, uso de terapia de remplazo hormonal, año de diagnóstico de cáncer de mama, número de nacimientos vivos, edad del primer parto, historial familiar de cáncer de mama e historial de lactancia entre otros) ayudaría en la investigación de cáncer de mama y de otras enfermedades en las cuales es necesario evaluar el efecto de confusión de las mismas en la relación de causa y efecto.

Recomendamos realizar estudios analíticos utilizando una muestra representativa de la población enfocados en determinar la prevalencia y etiología del cáncer de mama específica para cada subtipo molecular. Por último, es necesario desarrollar investigaciones enfocadas en determinar puntos de cortes para el índice de masa corporal apropiados para la población de Puerto Rico.

Apéndice 1. Carta de Aprobación Comité de Derechos Humanos.



COMITÉ DE DERECHOS HUMANOS (IRB)
INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

UNIVERSIDAD DE PUERTO RICO, RECINTO DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSITY OF PUERTO RICO, MEDICAL SCIENCES CAMPUS

OFICINA DEL RECTOR
OFFICE OF THE CHANCELLOR



Date: February 14, 2011

Protocol Number: 0750211

Principal Investigator: Cruz M. Nazario Delgado

Department / Division: School of Public Health - Epidemiology

Sponsor:

Title: *Body mass index and breast cancer by molecular subtypes in a group of breast cancer patients in Puerto Rico.*

Thank you for your response to requests from a prior review of your application. This type of response qualifies for expedite review under federal regulations. This is to confirm that your application is now fully approved. A progress report (continuing review) is due in one year and/ or at the end of the study.

This action involves:

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> New proposal/project | <input type="checkbox"/> Adverse Events |
| <input type="checkbox"/> Waiver of Consents | <input type="checkbox"/> Serious Adverse Events |
| <input type="checkbox"/> Continuing Review of Previously Approved Protocol | <input type="checkbox"/> Enrollment Closed |
| <input type="checkbox"/> Protocol Amendment # | <input type="checkbox"/> Data Analysis |
| <input type="checkbox"/> Amendment # | <input type="checkbox"/> Follow up |

The following documents were reviewed under this submission:

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Protocol | <input checked="" type="checkbox"/> Authorization Letter |
| <input type="checkbox"/> Abstract | <input type="checkbox"/> Letter to Participants |
| <input type="checkbox"/> Assent Document | <input type="checkbox"/> Informative Sheet |
| <input type="checkbox"/> Informed Consent Document | <input type="checkbox"/> New Study Personnel |
| <input type="checkbox"/> Letter of Amendment | <input type="checkbox"/> FDA #1572 |
| <input type="checkbox"/> Survey Instrument | <input type="checkbox"/> Progress Report |
| <input type="checkbox"/> Package Insert | <input type="checkbox"/> Site Visit Report |
| <input type="checkbox"/> Advertisement | <input type="checkbox"/> Letter of Amendment |
| <input checked="" type="checkbox"/> Human Subject Certified | <input type="checkbox"/> Audit Report |
| <input checked="" type="checkbox"/> Curriculum Vitae | <input checked="" type="checkbox"/> HIPAA Identifiers |
| <input checked="" type="checkbox"/> HIPAA Certified | <input type="checkbox"/> Others: |
| <input type="checkbox"/> Investigator Brochure | |

In compliance with federal regulations the approval for this study is valid through **February 02, 2012**. For additional information please contact Human Research Subjects Protection Office at 787-758-2525 Exts. 2510 to 2515; e-mail ophi.rcm@upr.edu.

Cordially


Maria del Rosario González, MD
Chairperson IRB
bog

1. Research must be conducted according to the proposal that was approved by the IRB.
2. Changes to the protocol or its related consent document must be approved by the IRB prior to implementation.
3. All serious or unexpected adverse events/drug reactions should be reported.
4. Each subject should receive a copy of the consent document, if appropriate.
5. Records must be retained for at least three years.
6. Any future correspondence should include the IRB identification number provided and the study title.

PO Box 355067, San Juan, Puerto Rico 00935-5067 • Tel. / Phone 787-282-0010, 787-282-0016

Patrón con Igualdad de Oportunidad en el Empleo M/M/V/I
Equal Employment Opportunity Employer M/W/V/M

Referencias

- Adami, H. O., Signorello, L. B., & Trichopoulos, D. (1998). Towards an understanding of breast cancer etiology. *Seminars in Cancer Biology*, 8(4), 255-262.
- Al-Tamimi, D. M., Bernard, P. S., Shawarby, M. A., Al-Amri, A. M., & Hadi, M. A. (2009). Distribution of molecular breast cancer subtypes in middle eastern-saudi arabian women: A pilot study. *Ultrastructural Pathology*, 33(4), 141-150.
doi:10.1080/01913120903183135
- Althuis, M. D., Fergenbaum, J. H., Garcia-Closas, M., Brinton, L. A., Madigan, M. P., & Sherman, M. E. (2004). Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 13(10), 1558-1568.
- Amaro, H., & de la Torre, A. (2002). Public health needs and scientific opportunities in research on latinas. *American Journal of Public Health*, 92(4), 525-529.
- Aulmann, S., Penzel, R., Schirmacher, P., & Sinn, H. P. (2007). Lobular carcinoma in situ (LCIS): Risk factor and precursor of invasive lobular breast cancer. [Lobulares Carcinoma in situ (LCIS): Risikofaktor und Vorlaufer invasiver lobularer Mammakarzinome] *Verhandlungen Der Deutschen Gesellschaft Fur Pathologie*, 91, 208-213.

- Ballard-Barbash, R., Forman, M. R., & Kipnis, V. (1999). Dietary fat, serum estrogen levels, and breast cancer risk: A multifaceted story. *Journal of the National Cancer Institute*, *91*(6), 492-494.
- Bauer, K. R., Brown, M., Cress, R. D., Parise, C. A., & Caggiano, V. (2007). Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer registry. *Cancer*, *109*(9), 1721-1728. doi:10.1002/cncr.22618
- Bernstein, L., & Ross, R. K. (1993). Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*, *15*(1), 48-65.
- Berry, D. A., Cirrincione, C., Henderson, I. C., Citron, M. L., Budman, D. R., Goldstein, L. J., et al. (2006). Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *295*(14), 1658-1667. doi:10.1001/jama.295.14.1658
- Bertucci, F., Finetti, P., Cervera, N., Esterni, B., Hermitte, F., Viens, P., et al. (2008). How basal are triple-negative breast cancers? *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, *123*(1), 236-240. doi:10.1002/ijc.23518
- Botha, J. L., Bray, F., Sankila, R., & Parkin, D. M. (2003). Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, *39*(12), 1718-1729.

Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. collaborative group on hormonal factors in breast cancer.(1996). *Lancet*, 347(9017), 1713-1727.

Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. collaborative group on hormonal factors in breast cancer.(1997). *Lancet*, 350(9084), 1047-1059.

Breast. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002:223-240.

Brenton, J. D., Carey, L. A., Ahmed, A. A., & Caldas, C. (2005). Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(29), 7350-7360. doi:10.1200/JCO.2005.03.3845

Brinton, L. A., Potischman, N. A., Swanson, C. A., Schoenberg, J. B., Coates, R. J., Gammon, M. D., et al. (1995). Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Causes & Control : CCC*, 6(3), 199-208.

Brown, M.L., and K. R. Yabroff. Economic Impact of Cancer in the United States. In: Schottenfeld, M., and J. F. Fraumeni, editors, *Cancer Epidemiology and Prevention* (3rd ed.). New York: Oxford University Press (2006) pp. 202-214.

- Buell, P. (1973). Changing incidence of breast cancer in japanese-american women. *Journal of the National Cancer Institute*, 51(5), 1479-1483.
- Carey, L. A., Dees, E. C., Sawyer, L., Gatti, L., Moore, D. T., Collichio, F., et al. (2007). The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 13(8), 2329-2334. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1109
- Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A., Dressler, L. G., Cowan, D., Conway, K., et al. (2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the arolina breast cancer study. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 295(21), 2492-2502. doi:10.1001/jama.295.21.2492
- Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Behavioral Risk Factor SurveillanceSystem survey Data. Atlanta, Georgia: US Department of Health and HumanServices, Centers for Disease Control and Prevention.
- Chan, M. F., Dowsett, M., Folkard, E., Bingham, S., Wareham, N., Luben, R., et al. (2007). Usual physical activity and endogenous sex hormones in postmenopausal women: The European prospective investigation into cancer-norfolk population study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(5), 900-905. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0745
- Chang, C. J., Wu, C. H., Chang, C. S., Yao, W. J., Yang, Y. C., Wu, J. S., et al. (2003). Low body mass index but high percent body fat in taiwanese subjects: Implications of obesity

cutoffs. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 27(2), 253-259.

doi:10.1038/sj.ijo.802197

Chanrion, M., Fontaine, H., Rodriguez, C., Negre, V., Bibeau, F., Theillet, C., et al. (2007).

A new molecular breast cancer subclass defined from a large scale real-time quantitative RT-PCR study. *BMC Cancer*, 7, 39. doi:10.1186/1471-2407-7-39

Chen, W. Y., Manson, J. E., Hankinson, S. E., Rosner, B., Holmes, M. D., Willett, W. C., et

al. (2006). Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Archives of Internal Medicine*, 166(9), 1027-1032. doi:10.1001/archinte.166.9.1027

Chuba, P. J., Hamre, M. R., Yap, J., Severson, R. K., Lucas, D., Shamsa, F., et al. (2005).

Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: Analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(24), 5534-5541.

doi:10.1200/JCO.2005.04.038

Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, E., et al. (2005).

Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*, 366(9503), 2087-2106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7

Clemons, M., & Goss, P. (2001). Estrogen and the risk of breast cancer. *The New England*

Journal of Medicine, 344(4), 276-285. doi:10.1056/NEJM200101253440407

- Colditz, G. A., H.J. Baer, and R.M. Tamimi. Breast Cancer. In: Schottenfeld, D., and J. F. Fraumeni, Jr., editors, *Cancer Epidemiology and Prevention* (3rd ed.). New York: Oxford University Press (2006) pp. 995-1012
- Colditz, G. A. (2005). Estrogen, estrogen plus progestin therapy, and risk of breast cancer. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 11(2 Pt 2), 909s-17s.
- Colditz, G. A., Rosner, B. A., Chen, W. Y., Holmes, M. D., & Hankinson, S. E. (2004). Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(3), 218-228.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2001). Familial breast cancer: Collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 358(9291), 1389-1399. doi:10.1016/S0140-6736(01)06524-2
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002). Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360(9328), 187-195. doi:10.1016/S0140-6736(02)09454-0
- Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K. I., Hanna, W. M., Kahn, H. K., Sawka, C. A., et al. (2007). Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 13(15 Pt 1), 4429-4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045

- Dos Santos, I. (1999). Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. Lyon, Francia: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer.
- Dressler, W. (1993). Health in the African American community: Accounting for health inequalities. *Medical Anthropology Quarterly*, 73, 25–345.
- Enger, S. M., Ross, R. K., Paganini-Hill, A., & Bernstein, L. (1998). Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 7(5), 365-369.
- Ernster, V. L., Barclay, J., Kerlikowske, K., Wilkie, H., & Ballard-Barbash, R. (2000). Mortality among women with ductal carcinoma in situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Archives of Internal Medicine*, 160(7), 953-958.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2001.
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Retrieved from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 11/november/2011.

- Figueroa-Vallés NR, De la Torre-Feliciano T, Ortiz-Ortiz KJ, Pérez-Irizarry J, Torres-Cintrón M (eds). *Cancer in Puerto Rico, 2004*. Puerto Rico Central Cancer Registry. San Juan, PR 2010
- Fonseca, R., Hartmann, L. C., Petersen, I. A., Donohue, J. H., Crotty, T. B., & Gisvold, J. J. (1997). Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Internal Medicine*, *127*(11), 1013-1022.
- Friedenreich, C. M., & Cust, A. E. (2008). Physical activity and breast cancer risk: Impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British Journal of Sports Medicine*, *42*(8), 636-647. doi:10.1136/bjism.2006.029132
- Henderson B, Pike M, Bernstein L, Ross R. Breast Cancer In: Schottenfeld D, Fraumeni J Jr (Eds.). (1996). *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York, Oxford University Press. pp. 1022-39.
- Gammon, M. D., Schoenberg, J. B., Britton, J. A., Kelsey, J. L., Coates, R. J., Brogan, D., et al. (1998). Recreational physical activity and breast cancer risk among women under age 45 years. *American Journal of Epidemiology*, *147*(3), 273-280.
- Garcia-Closas, M., & Chanock, S. (2008). Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *14*(24), 8000-8009. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0975

- Garcia-Closas, M., Hall, P., Nevanlinna, H., Pooley, K., Morrison, J., Richesson, D. A., et al. (2008). Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genetics*, 4(4), e1000054. doi:10.1371/journal.pgen.1000054
- Gaudet, M. M., Press, M. F., Haile, R. W., Lynch, C. F., Glaser, S. L., Schildkraut, J., et al. (2011). Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Research and Treatment*, 130(2), 587-597. doi:10.1007/s10549-011-1616-x
- Goh, V. H., Tain, C. F., Tong, T. Y., Mok, H. P., & Wong, M. T. (2004). Are BMI and other anthropometric measures appropriate as indices for obesity? A study in an asian population. *Journal of Lipid Research*, 45(10), 1892-1898. doi:10.1194/jlr.M400159-JLR200
- Goldhirsch, A., Wood, W. C., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., Senn, H. J., et al. (2007). Progress and promise: Highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18(7), 1133-1144. doi:10.1093/annonc/mdm271
- Habel, L. A., & Stanford, J. L. (1993). Hormone receptors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15(1), 209-219.

- Hadjisavvas, A., Loizidou, M. A., Middleton, N., Michael, T., Papachristoforou, R., Kakouri, E., et al. (2010). An investigation of breast cancer risk factors in cyprus: A case control study. *BMC Cancer*, *10*, 447. doi:10.1186/1471-2407-10-447
- Haffty, B. G., Yang, Q., Reiss, M., Kearney, T., Higgins, S. A., Weidhaas, J., et al. (2006). Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *24*(36), 5652-5657. doi:10.1200/JCO.2006.06.5664
- Harris, L. N., Broadwater, G., Lin, N. U., Miron, A., Schnitt, S. J., Cowan, D., et al. (2006). Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease: Results from CALGB 9342. *Breast Cancer Research : BCR*, *8*(6), R66. doi:10.1186/bcr1622
- He, M., Tan, K. C., Li, E. T., & Kung, A. W. (2001). Body fat determination by dual energy X-ray absorptiometry and its relation to body mass index and waist circumference in hong kong chinese. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *25*(5), 748-752. doi:10.1038/sj.ijo.0801612
- Herrera, V. M., Casas, J. P., Miranda, J. J., Perel, P., Pichardo, R., Gonzalez, A., et al. (2009). Interethnic differences in the accuracy of anthropometric indicators of obesity in screening for high risk of coronary heart disease. *International Journal of Obesity (2005)*, *33*(5), 568-576. doi:10.1038/ijo.2009.35

- Ho, G. Y., Figueroa-Valles, N. R., De La Torre-Feliciano, T., Tucker, K. L., Tortolero-Luna, G., Rivera, W. T., et al. (2009). Cancer disparities between mainland and island puertoricans. *Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health*, 25(5), 394-400.
- Hsieh, C. C., Trichopoulos, D., Katsouyanni, K., & Yuasa, S. (1990). Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 46(5), 796-800.
- Huang, W. Y., Newman, B., Millikan, R. C., Schell, M. J., Hulka, B. S., & Moorman, P. G. (2000). Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *American Journal of Epidemiology*, 151(7), 703-714.
- Hulka, B. S. (1997). Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers. *Progress in Clinical and Biological Research*, 396, 17-29.
- Hunt, L. M., Schneider, S., & Comer, B. (2004). Should "acculturation" be a variable in health research? A critical review of research on US hispanics. *Social Science & Medicine (1982)*, 59(5), 973-986. doi:10.1016/j.socscimed.2003.12.009
- Hunter, D., & Willett, W. (1993). Re: Dietary fat and breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(21), 1776-1777.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., & Thun, M. J. (2007). Cancer statistics, 2007. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 57(1), 43-66.

- Kanavos, P. (2006). The rising burden of cancer in the developing world. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 17 Suppl 8, viii15-viii23. doi:10.1093/annonc/mdl983
- Kelsey, J. L., Gammon, M. D., & John, E. M. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15(1), 36-47.
- Khan, S. A., Rogers, M. A., Khurana, K. K., Meguid, M. M., & Numann, P. J. (1998). Estrogen receptor expression in benign breast epithelium and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(1), 37-42.
- Khandwala, H. M., McCutcheon, I. E., Flyvbjerg, A., & Friend, K. E. (2000). The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocrine Reviews*, 21(3), 215-244.
- Ko, G. T., Tang, J., Chan, J. C., Sung, R., Wu, M. M., Wai, H. P., et al. (2001). Lower BMI cut-off value to define obesity in hong kong chinese: An analysis based on body fat assessment by bioelectrical impedance. *The British Journal of Nutrition*, 85(2), 239-242.
- Kreike, B., van Kouwenhove, M., Horlings, H., Weigelt, B., Peterse, H., Bartelink, H., et al. (2007). Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Research : BCR*, 9(5), R65. doi:10.1186/bcr1771

- Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Maring, B., Kutner, S. E., Fulton, R. S., et al. (2009). Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research : BCR*, *11*(3), R31. doi:10.1186/bcr2261
- Lacey, J. V., Jr, Kreimer, A. R., Buys, S. S., Marcus, P. M., Chang, S. C., Leitzmann, M. F., et al. (2009). Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial cohort. *BMC Cancer*, *9*, 84. doi:10.1186/1471-2407-9-84
- Lacroix, M., Toillon, R. A., & Leclercq, G. (2004). Stable 'portrait' of breast tumors during progression: Data from biology, pathology and genetics. *Endocrine-Related Cancer*, *11*(3), 497-522.
- Lahmann, P. H., Hoffmann, K., Allen, N., van Gils, C. H., Khaw, K. T., Tehard, B., et al. (2004). Body size and breast cancer risk: Findings from the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*. *Journal International Du Cancer*, *111*(5), 762-771. doi:10.1002/ijc.20315
- LeRoith D 1993 Insulin-like growth factors. *Ann NY Acad Sci*: 692:1–9
- LeRoith D 1997 Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 336: 633–640
- Li, C. I., Malone, K. E., Saltzman, B. S., & Daling, J. R. (2006). Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer*, *106*(10), 2104-2112. doi:10.1002/cncr.21864

Ma, H., Bernstein, L., Pike, M. C., & Ursin, G. (2006). Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: A meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research : BCR*, 8(4), R43.

doi:10.1186/bcr1525

Ma, H., Wang, Y., Sullivan-Halley, J., Weiss, L., Marchbanks, P. A., Spirtas, R., et al. (2010). Use of four biomarkers to evaluate the risk of breast cancer subtypes in the women's contraceptive and reproductive experiences study. *Cancer Research*, 70(2), 575-587. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3460

Maambo, E. & Iofee, O. (2009) Molecular Classification and Prognostication of Breast Cancer. *Pathology Case Review*,14(4), 129-132.

MacMahon, B., Cole, P., Lin, T. M., Lowe, C. R., Mirra, A. P., Ravnihar, B., et al. (1970). Age at first birth and breast cancer risk. *Bulletin of the World Health Organization*, 43(2), 209-221.

MacMahon, B., Trichopoulos, D., Brown, J., Andersen, A. P., Cole, P., deWaard, F., et al. (1982). Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *International Journal of Cancer*. *Journal International Du Cancer*, 30(4), 427-431.

Martin, L. J., Melnichouk, O., Guo, H., Chiarelli, A. M., Hislop, T. G., Yaffe, M. J., et al. (2010). Family history, mammographic density, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(2), 456-463. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0881

Martinez, M. E., Cruz, G. I., Brewster, A. M., Bondy, M. L., & Thompson, P. A. (2010). What can we learn about disease etiology from case-case analyses? Lessons from breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(11), 2710-2714.

Maughan, K. L., Lutterbie, M. A., & Ham, P. S. (2010). Treatment of breast cancer. *American Family Physician*, 81(11), 1339-1346.

McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews.Cancer*, 8(3), 205-211. doi:10.1038/nrc2325

McTiernan, A., Wu, L., Chen, C., Chlebowski, R., Mossavar-Rahmani, Y., Modugno, F., et al. (2006). Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 14(9), 1662-1677. doi:10.1038/oby.2006.191

Millikan, R. C., Newman, B., Tse, C. K., Moorman, P. G., Conway, K., Dressler, L. G., et al. (2008). Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 109(1), 123-139.

Morimoto, L. M., White, E., Chen, Z., Chlebowski, R. T., Hays, J., Kuller, L., et al. (2002). Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: The women's health initiative (united states). *Cancer Causes & Control : CCC*, 13(8), 741-751.

Morris, G. J., Naidu, S., Topham, A. K., Guiles, F., Xu, Y., McCue, P., et al. (2007). Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed african-american and

caucasian patients: A single-institution compilation compared with the national cancer institute's surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer*, 110(4), 876-884.
doi:10.1002/cncr.22836

Nasca, P. and Pastides, H. (2008) Fundamentals of Cancer Epidemiology. Sudbury, MA: Jones and Barlett Publishers.

National Cancer Institute (NCI). *Breast Cancer*. National Cancer Institute. (2010). Available at <http://cancer.gov/cancertopics/types/breast>. Accessed November 15, 2010.

National Cancer Institute. (2011). Breast Cancer. Retrieved on October 17, 2011, Available at: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page4>

National Cancer Institute (NCI). *Cancer Trends Progress Report-2005 Update*. National Cancer Institute. (2005). Available at: http://progressreport.cancer.gov/doc_detail.asp?pid=1&did=2005&chid=25&coid=226&mid=. Accessed December 23, 2010.

National Cancer Institute. (2010). Lo que usted necesita saber sobre el cáncer del Seno. Retrieved on August 16, 2011, from: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/necesita-saber/seno.pdf>

National Cancer Institute. (2010). SEER Glossary of Statistical Terms. Retrieved on June 15, 2011, from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

National Institutes of Health (2011). Breast Cancer. Recuperado el 03 de agosto de 2010, de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000913.htm>

- Nielsen, T. O., Hsu, F. D., Jensen, K., Cheang, M., Karaca, G., Hu, Z., et al. (2004). Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 10(16), 5367-5374. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0220
- Ortiz-Ortiz, K., Figueroa Vallés, N., Pérez J., Torres-Cintrón, M., Torre, T. (2010). *Revista Puertorriqueña de Medicina y Salud Pública*.pp.19-27.
- Ortiz-Ortiz, K. J., Perez-Irizarry, J., Marin-Centeno, H., Ortiz, A. P., Torres-Berrios, N., Torres-Cintrón, M., et al. (2010). Productivity loss in puerto rico's labor market due to cancer mortality. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 29(3), 241-249.
- Pampallona S, Stjernsward J. Palliative Medicine-A Global Perspective. In: Dyle D, Hanks GWC, McDonald N, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. New York, NY: Oxford University Press, Inc.; 1999: 1227-1246
- Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Che´rif M, et al. (eds). *Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention*. IARC Scientific Publications No. 153. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2003.
- Parkin DM (1994) Cancer in Developing countries. *Cancer Surveys* 19/20:519-561
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(2), 74-108.
- Payne, S. J., Bowen, R. L., Jones, J. L., & Wells, C. A. (2008). Predictive markers in breast cancer--the present. *Histopathology*, 52(1), 82-90. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02897.x

Peppercorn, J., Perou, C. M., & Carey, L. A. (2008). Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: Divide and conquer. *Cancer Investigation*, 26(1), 1-10. doi:10.1080/07357900701784238

Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-752. doi:10.1038/35021093

Phipps, A. I., Buist, D. S., Malone, K. E., Barlow, W. E., Porter, P. L., Kerlikowske, K., et al. (2011). Family history of breast cancer in first-degree relatives and triple-negative breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*, 126(3), 671-678. doi:10.1007/s10549-010-1148-9

Phipps, A. I., Buist, D. S., Malone, K. E., Barlow, W. E., Porter, P. L., Kerlikowske, K., et al. (2011). Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes & Control : CCC*, 22(3), 399-405. doi:10.1007/s10552-010-9709-0

Phipps, A. I., Chlebowski, R. T., Prentice, R., McTiernan, A., Stefanick, M. L., Wactawski-Wende, J., et al. (2011). Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 20(3), 454-463. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0974

- Phipps, A. I., Chlebowski, R. T., Prentice, R., McTiernan, A., Wactawski-Wende, J., Kuller, L. H., et al. (2011). Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *103*(6), 470-477. doi:10.1093/jnci/djr030
- Phipps, A. I., Malone, K. E., Porter, P. L., Daling, J. R., & Li, C. I. (2008). Body size and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple-negative breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *17*(8), 2078-2086. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0206
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, *353*(16), 1659-1672. doi:10.1056/NEJMoa052306
- Pollak, M. N., Huynh, H. T., & Lefebvre, S. P. (1992). Tamoxifen reduces serum insulin-like growth factor I (IGF-I). *Breast Cancer Research and Treatment*, *22*(1), 91-100.
- Potter, J. D., Cerhan, J. R., Sellers, T. A., McGovern, P. G., Drinkard, C., Kushi, L. R., et al. (1995). Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa women's health study: How many kinds of breast cancer are there? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *4*(4), 319-326.

- Rakha, E. A., Ellis, I. O., & Reis-Filho, J. S. (2008). Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 21(8), 1060-1; author reply 1061-2. doi:10.1038/modpathol.2008.67
- Rakha, E. A., El-Rehim, D. A., Paish, C., Green, A. R., Lee, A. H., Robertson, J. F., et al. (2006). Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 42(18), 3149-3156. doi:10.1016/j.ejca.2006.08.015
- Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Green, A. R., Lee, A. H., Robertson, J. F., & Ellis, I. O. (2007). Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 109(1), 25-32. doi:10.1002/cncr.22381
- Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Green, A. R., Paish, E. C., Powe, D. G., Gee, J., et al. (2007). Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(30), 4772-4778. doi:10.1200/JCO.2007.12.2747
- Ratnasinghe, L. D., Modali, R. V., Seddon, M. B., & Lehman, T. A. (2010). Physical activity and reduced breast cancer risk: A multinational study. *Nutrition and Cancer*, 62(4), 425-435. doi:10.1080/01635580903441295
- Reis-Filho, J. S., & Tutt, A. N. (2008). Triple negative tumors: A critical review. *Histopathology*, 52(1), 108-118. doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x

- Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, *371*(9612), 569-578. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X
- Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E., Jr, Davidson, N. E., et al. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, *353*(16), 1673-1684.
doi:10.1056/NEJMoa052122
- Rose, D. P., & Vona-Davis, L. (2010). Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, *66*(1), 33-38. doi:10.1016/j.maturitas.2010.01.019
- Ross, J. S., Symmans, W. F., Puztai, L., & Hortobagyi, G. N. (2005). Breast cancer biomarkers. *Advances in Clinical Chemistry*, *40*, 99-125.
- Russo, J., Gusterson, B. A., Rogers, A. E., Russo, I. H., Wellings, S. R., & van Zwieten, M. J. (1990). Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, *62*(3), 244-278.
- Santen, R. J. (2002). To block estrogen's synthesis or action: That is the question. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*(7), 3007-3012.
- Schernhammer, E. S., Holly, J. M., Pollak, M. N., & Hankinson, S. E. (2005). Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American*

Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 14(3), 699-704. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0561

Sener SF. Disease without borders. *CA Cancer J Clin.* 2005, 55:7-9.

Seow, A., Duffy, S. W., McGee, M. A., Lee, J., & Lee, H. P. (1996). Breast cancer in Singapore: Trends in incidence 1968-1992. *International Journal of Epidemiology, 25(1), 40-45.*

Sorlie, T. (2004). Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990), 40(18), 2667-2675.*
doi:10.1016/j.ejca.2004.08.021

Sorlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., et al. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98(19), 10869-10874. doi:10.1073/pnas.191367098*

Sorlie, T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T., Marron, J. S., Nobel, A., et al. (2003). Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(14), 8418-8423. doi:10.1073/pnas.0932692100*

Sorlie, T., Wang, Y., Xiao, C., Johnsen, H., Naume, B., Samaha, R. R., et al. (2006). Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: Gene

expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics*, 7, 127.

doi:10.1186/1471-2164-7-127

Sotiriou, C., Neo, S. Y., McShane, L. M., Korn, E. L., Long, P. M., Jazaeri, A., et al. (2003).

Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(18), 10393-10398. doi:10.1073/pnas.1732912100

Spicer, D. V., & Pike, M. C. (1993). Breast cancer prevention through modulation of endogenous hormones. *Breast Cancer Research and Treatment*, 28(2), 179-193.

Stacey, S. N., Manolescu, A., Sulem, P., Rafnar, T., Gudmundsson, J., Gudjonsson, S. A., et al. (2007). Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nature Genetics*, 39(7), 865-869.

doi:10.1038/ng2064

Stanford, J. L., Szklo, M., & Brinton, L. A. (1986). Estrogen receptors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 8, 42-59.

StataCorp. (2009). Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP.

Stephenson, G. D., & Rose, D. P. (2003). Breast cancer and obesity: An update. *Nutrition and Cancer*, 45(1), 1-16. doi:10.1207/S15327914NC4501_1

Stokes, M. E., Thompson, D., Montoya, E. L., Weinstein, M. C., Winer, E. P., & Earle, C. C. (2008). Ten-year survival and cost following breast cancer recurrence: Estimates from SEER-medicare data. *Value in Health : The Journal of the International Society for*

Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 11(2), 213-220. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00226.x

Stoll, B. A. (2000). Affluence, obesity, and breast cancer. *The Breast Journal*, 6(2), 146-149.

Tang, P., Skinner, K. A., & Hicks, D. G. (2009). Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: Are we ready? *Diagnostic Molecular Pathology : The American Journal of Surgical Pathology, Part B*, 18(3), 125-132. doi:10.1097/PDM.0b013e31818d107b

Tarabeia, J., Baron-Epel, O., Barchana, M., Liphshitz, I., Ifrah, A., Fishler, Y., et al. (2007). A comparison of trends in incidence and mortality rates of breast cancer, incidence to mortality ratio and stage at diagnosis between arab and jewish women in Israel, 1979-2002. *European Journal of Cancer Prevention : The Official Journal of the European Cancer Prevention Organization (ECP)*, 16(1), 36-42. doi:10.1097/01.cej.0000228407.91223.85

Tavassoli FA, Devilce P, eds. WHO Classification of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.

Tischkowitz, M., Brunet, J. S., Begin, L. R., Huntsman, D. G., Cheang, M. C., Akslen, L. A., et al. (2007). Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer*, 7, 134. doi:10.1186/1471-2407-7-134

- Torres-Cintrón, M., Ortiz, A. P., Perez-Irizarry, J., Soto-Salgado, M., Figueroa-Valles, N. R., De La Torre-Feliciano, T., et al. (2010). Incidence and mortality of the leading cancer types in Puerto Rico: 1987-2004. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 29(3), 317-329.
- Ursin, G., Bernstein, L., Lord, S. J., Karim, R., Deapen, D., Press, M. F., et al. (2005). Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *British Journal of Cancer*, 93(3), 364-371.
- Ursin, G., Longnecker, M. P., Haile, R. W., & Greenland, S. (1995). A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 6(2), 137-141.
- US Preventive Services Task Force. (2009). Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(10), 716-26, W-236. doi:10.1059/0003-4819-151-10-200911170-00008
- Van den Brandt, P. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Adami, H. O., Beeson, L., Folsom, A. R., et al. (2000). Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 152(6), 514-527.
- Wakai, K., Suzuki, S., Ohno, Y., Kawamura, T., Tamakoshi, A., & Aoki, R. (1995). Epidemiology of breast cancer in Japan. *International Journal of Epidemiology*, 24(2), 285-291.
- Wang, J., Thornton, J. C., Russell, M., Burastero, S., Heymsfield, S., & Pierson, R. N., Jr. (1994). Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do

whites: Comparisons of anthropometric measurements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60(1), 23-28.

WHO Expert Consultation. (2004). Appropriate body-mass index for asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403), 157-163.
doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3

Willet WC. (1998) Nutritional Epidemiology. New York, Oxford University Press.

Willett, W. C. (2001). Diet and breast cancer. *Journal of Internal Medicine*, 249(5), 395-411.

Yager, J. D., & Davidson, N. E. (2006). Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 354(3), 270-282. doi:10.1056/NEJMra050776

Yang, X. R., Chang-Claude, J., Goode, E. L., Couch, F. J., Nevanlinna, H., Milne, R. L., et al. (2010). Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: A pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. *Journal of the National Cancer Institute*,

Yang, X. R., Sherman, M. E., Rimm, D. L., Lissowska, J., Brinton, L. A., Peplonska, B., et al. (2007). Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(3), 439-443. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0806

Yeole, B. B., & Kurkure, A. P. (2003). An epidemiological assessment of increasing incidence and trends in breast cancer in mumbai and other sites in india, during the last two decades. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 4(1), 51-56.

Yue, W., Wang, J. P., Li, Y., Fan, P., Liu, G., Zhang, N., et al. (2010). Effects of estrogen on breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 127(8), 1748-1757.
doi:10.1002/ijc.25207

Ziegler, R. G. (1997). Anthropometry and breast cancer. *The Journal of Nutrition*, 127(5 Suppl), 924S-928S.