

Original

## Obesidad y niveles séricos de estrógenos; importancia en el desarrollo precoz del cáncer de mama

M.<sup>a</sup> J. Aguilar Cordero<sup>1</sup>, E. González Jiménez<sup>1</sup>, P. García López<sup>2</sup>, J. Álvarez Ferre<sup>3</sup> y C. A. Padilla López<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. <sup>2</sup>Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. <sup>3</sup>Grupo de Investigación CTS-367. Junta de Andalucía. Granada. España.

### Resumen

Numerosos estudios han analizado la posible asociación entre el desarrollo de obesidad, niveles hormonales y su relación con el desarrollo precoz de cáncer de mama. Se llevó a cabo una recogida de datos retrospectiva a partir de las historias clínicas de 524 mujeres de Granada (España) diagnosticadas de cáncer de mama. Los objetivos fueron verificar una asociación entre el estado nutricional y la edad de diagnóstico, así como una posible relación entre el estado nutricional de las pacientes y los niveles séricos de estrógenos. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la obesidad y los niveles de ciertas hormonas como los estrógenos se encuentran íntimamente asociados con el desarrollo precoz del cáncer de mama.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:1156-1159)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5854

Palabras clave: *Obesidad. Cáncer de mama. Edad de diagnóstico. Menarquia. Edad del primer embarazo.*

### OBESITY AND SERIC LEVELS OF STROGENS; THE IMPORTANCE OF EARLY DEVELOPMENT OF BREAST CANCER

#### Abstract

Many studies have analyzed the possible association between the development of obesity and hormone levels, as well as their relation with the early development of breast cancer. As part of this study, we performed a retrospective collection of data from the clinical histories of 524 women in Granada (Spain), who had been diagnosed with breast cancer. The objectives were to verify an association between the nutritional state of the women and their age at breast cancer diagnosis as well as a possible relation between their nutritional state and seric levels of estrogens. The results obtained in this study show that obesity and the levels of certain hormones, such as estrogens, are closely associated with the early development of breast cancer.

(*Nutr Hosp.* 2012;27:1156-1159)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5854

Key words: *Obesity. Breast cancer. Age of diagnostic. Menarche. Age of first pregnancy.*

### Introducción

Numerosos estudios han intentado verificar la existencia de una posible relación entre la obesidad y el desarrollo de ciertos tipos de cáncer<sup>1,2</sup>. Ciertos autores, han puesto de manifiesto cómo la obesidad y los desórdenes metabólicos que de ella derivan constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de ciertos tumores malignos en la mujer como los de endometrio, ovario y mama<sup>3</sup>.

Ahora bien, en el caso del cáncer de mama, cabe plantear además la importancia de la existencia o no de antecedentes familiares de cáncer de mama. Así, en el

estudio desarrollado por Lancaster (2005)<sup>4</sup>, referían que hasta un 18% de las mujeres obesas con cáncer de mama tenían antecedentes familiares de este tipo de cáncer. De acuerdo con Maheu y cols. (2008)<sup>5</sup> y Qiu y cols. (2010)<sup>6</sup> serían las mutaciones de los genes *BRCA-1* y *BRCA-2* las responsables de gran parte de los casos con patrón hereditario familiar.

Se cree que los cambios endócrinos secundarios a la obesidad podrían ser responsables del incremento en la prevalencia de neoplasias mamarias malignas en chicas y mujeres obesas, ello debido fundamentalmente a cambios en el patrón hormonal<sup>7,8</sup>. Según esto y de acuerdo con Veronesi y cols. (2005)<sup>9</sup>, el incremento de adiposidad corporal tan necesario para la llegada de la primera regla así como la elevación de los niveles hormonales que de ello resultan, van a constituir factores de riesgo cruciales para el desarrollo precoz de cáncer de mama entre las chicas. En este sentido, el riesgo de padecer cáncer de mama se multiplica para aquellas chicas que a edades tempranas se muestran obesas<sup>10</sup>.

**Correspondencia:** María José Aguilar Cordero.  
Departamento de Enfermería.  
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.  
Av. Madrid, s/n.  
18071 Granada. España.  
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 13-III-2012.  
Aceptado: 27-III-2012.

Con respecto a la acción de dichas hormonas, se ha descrito una asociación estadísticamente significativa entre niveles séricos elevados de estrógenos en mujeres obesas y el desarrollo precoz del cáncer de mama<sup>11</sup>. Si bien, existen controversias sobre si esta misma cuestión sucede de igual forma con hormonas como la prolactina o la progesterona<sup>12,13</sup>.

Las mujeres obesas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama después de la menopausia comparado con aquellas mujeres no obesas<sup>14</sup>. Esto parece tener su explicación en los altos niveles de estrógenos circulantes en las mujeres obesas<sup>14</sup>. En aquellas mujeres obesas posmenopáusicas los niveles de estrógenos son entre un 50-100% más elevados que entre las mujeres delgadas<sup>15</sup>. No debemos olvidar que antes de la menopausia, los ovarios son la fuente principal de estrógenos aunque también el tejido adiposo. Después de la menopausia, los ovarios dejan de producir estrógenos convirtiéndose pues el tejido adiposo en la principal fuente de esta hormona. Luego aquellos tejidos que como el parénquima mamario son muy sensibles a los estrógenos, quedan expuestos a un mayor estímulo hormonal en las mujeres obesas<sup>16</sup>. Esta circunstancia lleva a un riesgo mayor de desarrollar una neoplasia y en su caso a un crecimiento más rápido de tumores hormono-dependientes, fundamentalmente de los estrógenos, progesterona y prolactina<sup>17</sup>. Teniendo en consideración todo lo anterior, los objetivos en este trabajo fueron verificar una posible asociación entre estados de obesidad en mujeres y su relación con la edad de diagnóstico del tumor mamario. En segundo lugar comprobar la existencia de una relación significativa entre el estado nutricional y niveles séricos de estrógenos, progesterona y prolactina y como ello influye en el desarrollo temprano del cáncer de mama.

## Objetivos

Los objetivos propuestos a alcanzar con el desarrollo de este trabajo fueron los siguientes:

- Verificar la existencia de una correlación significativa entre la edad de diagnóstico del tumor y estados de obesidad en las mujeres.
- Comprobar la existencia de una relación significativa entre el estado nutricional de las pacientes, sus niveles séricos de estrógenos y como sendos factores influyen en un desarrollo precoz del cáncer de mama.

## Muestra

La muestra estaba compuesta por 524 pacientes de sexo femenino, diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama en el Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada, durante el período de Enero de 2009 a Septiembre de 2010.

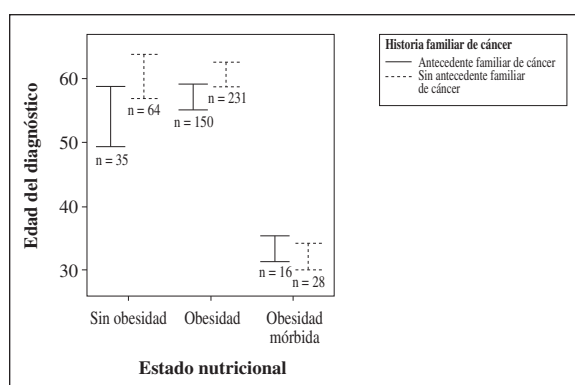


Fig. 1.—Historia familiar de cáncer.

## Metodología

Se llevó a cabo una recogida de datos retrospectiva de todas y cada una de las pacientes por medio de una revisión minuciosa de su historia clínica. El análisis posterior de los datos fue realizado con el programa informático SPSS 15,0 (2000), versión para Windows.

## Resultados

Los resultados obtenidos en este estudio ponen de manifiesto la implicación que factores como la obesidad tienen sobre el desarrollo del cáncer de mama. En la figura 1 se muestra representada la relación existente entre el estado nutricional de las mujeres (normopeso, obesidad y obesidad mórbida) y la edad a la cual fueron diagnosticadas de cáncer de mama, distinguiendo entre aquellas mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y aquellas otras que no los tienen.

Los resultados muestran cómo para aquellas mujeres eutróficas con historia familiar de cáncer de mama (n = 35) su edad de diagnóstico del cáncer se situaba alrededor de los 55 años. Respecto de aquellas otras pacientes con estados de obesidad (n = 150), la edad a la cual era diagnóstico del tumor resultaba ligeramente superior a la encontrada entre el primer grupo, esto es, próxima a los 57 años.

Ahora bien, respecto del grupo de mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama y en situación de normopeso (n = 64), encontramos que su edad de diagnóstico fue muy superior a la descrita entre aquellas pacientes con antecedentes familiares de cáncer. En el caso de las pacientes con obesidad (n = 231), su edad de diagnóstico resultó muy similar a la descrita entre las pacientes eutróficas.

Si bien, las mayores diferencias se encontraron con el grupo de mujeres en situación nutricional de obesidad mórbida, con independencia de si poseían o no antecedentes familiares para cáncer de mama. En el caso de aquellas pacientes con obesidad mórbida y con historia familiar de cáncer de mama (n = 16), la edad media de diagnóstico se situó en torno a los 32 años de

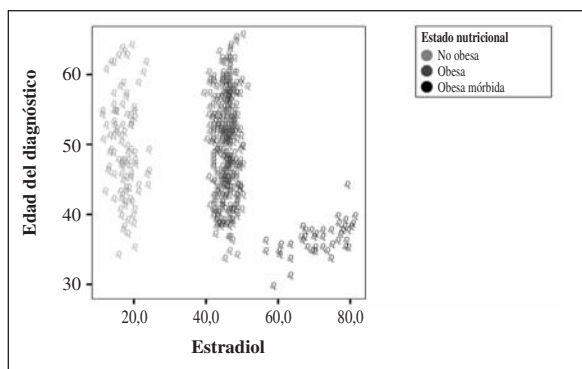


Fig. 2.—Estado nutricional y edad de diagnóstico.

edad. En el caso de aquellas otras pacientes que carecían de antecedentes familiares ( $n = 28$ ), su edad media de diagnóstico se situó muy próxima a la del grupo con antecedentes, esto es, alrededor de los 31 años de edad.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede concluir la existencia de una relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional de las mujeres y la edad a la cual fueron diagnosticadas de cáncer de mama, siendo ( $p < 0,0001$ ). Considerando el factor de antecedentes familiares o no para cáncer y la edad de diagnóstico del tumor, hay que decir que se encontraron igualmente diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,019$ ). Si bien, cabe resaltar que la interacción no resultó significativa entre ambos factores.

Respecto de la variable nivel sérico de estrógenos, los resultados muestran cómo los niveles de esta hormona guardan una estrecha relación con el estado nutricional de las pacientes y con la edad de diagnóstico del tumor (fig. 2). En el grupo de mujeres no obesas, los niveles circulantes de estrógenos eran significativamente más bajos que entre las mujeres obesas. Del mismo modo, el diagnóstico del tumor se realizaba a edades más avanzadas, superando en algunos casos los ochenta años de edad. Respecto de las pacientes obesas, se encontraron niveles de estrógenos circulantes muy superiores a los hallados entre el grupo de mujeres no obesas. Esta circunstancia, venía asociada a su vez, con una edad de diagnóstico del tumor más temprana en todos los casos. Si bien, las mayores diferencias se encontraron en el grupo de mujeres con obesidad mórbida. Estas pacientes mostraron niveles séricos de estrógenos muy elevados así como una edad de

diagnóstico del tumor muy temprana comprendida entre los 20 y los 40 años de edad. No se encontraron interacciones en los factores para Edad de diagnóstico ( $F = 1,1615$ ;  $p = 0,313818$ ) y Estradiol ( $F = 1,7653$ ;  $p = 0,1722$ ).

Centrándonos en el factor obesidad, todas las categorías mostraron diferencias estadísticamente significativas salvo para la variable edad de diagnóstico, en la que la significación era atribuible al grupo de obesas mórbidas. Asimismo, para esta variable se observaron diferencias en el factor historia. Para el resto de variables, el factor historia familiar de cáncer resultó significativo. Estos resultados se muestran más claramente en la tabla I.

## Discusión

De acuerdo con nuestros resultados, estados de obesidad en mujeres se asocian a una edad más temprana de diagnóstico de cáncer mamario. Estos resultados contrastan con los obtenidos en otros estudios desde los que se señala que valores elevados de índice de masa corporal disminuyen el riesgo de cáncer mamario<sup>18,19,20</sup>.

Otros autores como Van den Brandt y cols., 2000<sup>21</sup>; Holmberg y cols., 2005<sup>22</sup> y David y cols., 2010<sup>23</sup>, coinciden al encontrar una asociación directa y significativa entre la obesidad y el cáncer mamario. Esta relación podría tener su explicación en la teoría por la cual se concede a los estrógenos una potencial capacidad carcinogénica a través de la continua estimulación del crecimiento tisular mamario<sup>24</sup>. Luego el efecto de la obesidad sobre el desarrollo cada vez más precoz de cáncer de mama en mujeres, podría tener su fundamento en el subsiguiente incremento de los niveles de estrógenos circulantes, especialmente de estradiol<sup>25</sup>. Que la obesidad constituye un factor de riesgo estrechamente relacionado con la edad de diagnóstico del cáncer de mama supone un hecho que trasciende de otros factores como pueden ser la existencia o no de antecedentes familiares para cáncer de mama. A pesar de la indudable importancia de los antecedentes familiares de cáncer y con ello del componente genético en esta neoplasia, en nuestro estudio resultaron ser la obesidad y los niveles elevados de estrógenos los factores más implicados en el desarrollo precoz del cáncer de mama<sup>26</sup>. En cualquier caso, y con independencia de los hallazgos descritos resulta indispensable continuar

**Tabla I**  
*Historia familiar de cáncer y obesidad*

<i>Historia familiar de cáncer</i>	<i>No obesa</i>	<i>Obesa</i>	<i>Obesidad mórbida</i>	<i>Respuesta</i>	<i>Factor obesidad</i>	<i>Factor historia</i>
Sí	54,1 (13,7)	57,2 (12,3)	33,3 (3,6)	Edad de Diagnóstico	F = 1788,1 P < 0,0001	F = 9,9464 p = 0,0017
No	60,5 (14,0)	60,8 (14,5)	32,1 (5,3)			
Sí	18,2 (6,1)	45,3 (2,9)	70,0 (9,2)	Estradiol	F = 3518,9 P < 0,0001	F = 0,7893 p = 0,3747
No	17,2 (2,8)	45,8 (2,6)	71,4 (7,5)			

profundizando y analizando las múltiples causas y factores de potencial implicación en el cáncer de mama.

## Referencias

1. Remesar X, Rafecas I, Alemany M, Fernández López JÁ. La obesidad ¿factor de riesgo para el cáncer? *Nutrición y Obesidad* 2000; 3: 194-201.
2. Bray G. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *Journal of Nutrition* 2002; 132: 3451-3455.
3. David J, Pharoah P. Risk Factors for Breast Cancer. A Reanalysis of Two Case-control Studies From 1926 and 1931. *Epidemiology* 2010; 21: 566-72.
4. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, Gondry J. Do there still exist risk factors for the breast cancer? *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39 (9): 486-490.
5. Lancaster DR. Coping with Appraised Breast Cancer Risk Among Women with Family Histories of Breast Cancer. *Research in Nursing & Health* 2005; 28, 144-158.
6. Maheu C, Thorne S. Receiving Inconclusive Genetic Test Results: An Interpretive Description of the BRCA1/2 Experience. *Research in Nursing & Health* 2008; 31, 553-562.
7. Qiu L, Yao L, Xue K, Zhang J, Mao Ch, Chen B, Zhan P, Yuan H, Hu Xi-Ch. BRCA2 N372H polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 44.903 subjects. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 487-490.
8. Hines LM, Risendal B, Slattery ML, Baumgartner KB, Giuliano AR, Sweeney C. Comparative analysis of breast cancer risk factors among hispanic and non-hispanic white women. *Cancer* 2010; 1: 3215-3223.
9. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Rollison DE, Dorgan JF, Brinton LA, Overvad K, Kaaks R, Trichopoulou A, Clavel-Chapelon F, Panico S, Duell EJ, Peeters PH, Rinaldi S, Fentiman IS, Dowsett M, Manjer J, Lenner P, Hallmans G, Baglietto L. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *British Journal Cancer* 2011; 105 (5): 709-722.
10. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365 (9472): 1727-1741.
11. Lonning PE, Haynes BP, Straume AH, Dunbier A, Helle H, Knappskog S, Dowsett M. Exploring breast cancer estrogen disposition: the basis for endocrine manipulation. *Clin Cancer Research* 2011; 17 (15): 4948-4958.
12. Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids* 2011; 76 (8): 812-815.
13. Fernandez I, Touraine P, Goffin V. Prolactin and human tumourogenesis. *J Neuroendocrinol* 2010; 22 (7): 771-777.
14. Lange CA, Yee D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health* 2008; 4 (2): 151-62.
15. Yoshimoto N, Nishiyama T, Toyama T, Takahashi S, Shiraki N, Sugiura H, Endo Y, Iwasa M, Fujii Y, Yamashita H. Genetic and environmental predictors, endogenous, hormones and growth factors, and risk of estrogen receptor positive breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 2011; 26 [Epub ahead of print].
16. Li XJ, Wei B, Chen HJ, Zhang Z, Zhang HY, Bu H. Heat-induced antigen retrieval in immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in breast cancer tissues. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2011; 40 (6): 406-408.
17. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362 (9382): 419-427.
18. Faupel-Badger JM, Sherman ME, Garcia Closas M, Gaudet MM, Falk RT, Andaya A, Pfeiffer RM, Yang XR, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Vonderhaar BK, Figueroa JD. Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *British Journal Cancer* 2010; 103 (7): 1097-1102.
19. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (3): 270-282.
20. Tehard B, Clavel-Chapelon F. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 156-163.
21. Sonnenschein E, Toniolo P, Terry MB, Bruning PF, Kato I, Koening KL. Body fat distribution and obesity in preñad postmenopausal breast cancer. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 1026-1031.
22. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al: Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514-527.
23. Holmberg E, Anderson H, Lundell M, Karlsson P: The impact of reproductive factors on breast cancer risk the feasibility of using Swedish population-based registers to account for the effect of confounding in cohort studies. *Canc Causes Contr* 2005; 16: 235-243.
24. David J, Pharoah P: Risk Factors for Breast Cancer. A Reanalysis of Two Case-control Studies From 1926 and 1931. *Epidemiol* 2010; 21: 566-572.
25. James RE, Lukanova A, Dossus L, Becker S, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, Engel P, Clavel-Chapelon F, Chang-Claude J, Vrieling A, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Rodríguez L, Buckland G, Sánchez MJ, Amiano P, Ardanaz E, Bueno-de-Mesquita B, Ros MM, van Gils CH, Peeters PH, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Allen NE, Romieu I, Siddiq A, Cox D, Riboli E, Kaaks R. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor – positive and –negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (10): 1626-1635.
26. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-333.
27. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Álvarez Ferre J, Padilla López C.A.; Mur Villar N; García López P.A; Valenza Peña MC. Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2010; 25 (6): 954-958.