



ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínico-tumorales de las pacientes diabéticas con cáncer de mama

Clinical and tumoral characteristics of diabetic patients with breast cancer

Yarelis de Armas Hernández¹, Mónica Hernández Frómata¹, Roilandys Peñate Delgado², Kenia Roque Acanda¹, Ivel Zaldívar Garit¹, Lucía Germán Flores³

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario "1 de Enero". Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 31 de julio de 2021

Aceptado: 4 de octubre de 2021

Publicado: 30 de octubre de 2021

Citar como: de Armas Hernández Y, Hernández Frómata M, Peñate Delgado R, Roque Acanda K, Zaldívar Garit I, Germán Flores L. Características clínico-tumorales de las pacientes diabéticas con cáncer de mama. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(5): e5236. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5236>

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama presenta una alta incidencia; sus características y asociación a otras comorbilidades suscita el interés de la comunidad científica

Objetivo: identificar la relación entre características clínico, tumorales y moleculares con la diabetes mellitus en pacientes con cáncer de mama.

Métodos: se realizó un estudio observacional, analítico y transversal en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Centro de Atención al Paciente Oncológico "Tercer Congreso" en el período comprendido entre 2016-2021. El universo estuvo constituido por 116 pacientes. La información se extrajo de las historias clínicas.

Resultados: se identificó asociación entre la edad de 50 años o más, la presencia de hipertensión arterial y el antecedente de cardiopatía isquémica con la presencia de diabetes mellitus ($p < 0,05$). Se encontró predominio de pacientes con tumores entre 2 y 5 cm (59,48 %), con mayor incidencia en las diabéticas (90 %). La presencia de diabetes mellitus se asoció al tamaño del tumor ($p < 0,001$), ganglio linfático metastásico ($p < 0,001$), y los subtipos receptores de estrógeno y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. En las pacientes diabéticas la media de diámetro mayor tumoral fue de $2,45 \pm 0,7$, superior a las no diabéticas.

Conclusiones: en las pacientes con cáncer de mama, la presencia de diabetes mellitus se asoció al tamaño del tumor, los ganglios linfáticos metastásicos, así como a subtipos moleculares relacionados al receptor de estrógeno y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Las pacientes diabéticas presentaron un diámetro mayor tumoral superior.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Diabetes Mellitus; Receptor de Estrógeno; Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: breast cancer has a high incidence; its characteristics and association with other comorbidities arouse the interest of the scientific community.

Objective: to identify the relationship among clinical, tumoral and molecular characteristics with diabetes mellitus in patients with breast cancer.

Methods: an observational, analytical and cross-sectional study was conducted in patients with breast cancer attended Tercer Congreso Cancer Treatment Center in the period 2016-2021. The target group consisted of 116 patients. The information was collected from the medical records.

Results: an association was identified between the ages of 50 or older, the presence of hypertension and a history of ischemic heart disease with the incidence of diabetes mellitus ($p < 0,05$). There was a predominance of patients with tumors between 2 and 5 cm (59,48 %), with a higher prevalence in diabetic women (90 %). The presence of diabetes mellitus was associated with tumor size ($p < 0,001$), metastatic lymph node ($p < 0,001$), with estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 subtypes. In diabetic patients the mean tumor diameter was $2,45 \pm 0,7$, higher than in non-diabetic patients.

Conclusions: in patients with breast cancer, the presence of diabetes mellitus was associated with tumor size, metastatic lymph nodes, as well as with molecular subtypes related to estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2. Diabetic patients had a larger tumor diameter.

Keywords: Breast Neoplasms; Diabetes Mellitus; Receptors, Estrogen; Biomarkers.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la sociedad moderna; entre ellas, el cáncer de mama constituye la de mayor incidencia en féminas. El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular que han aumentado su capacidad reproductiva.⁽¹⁾

En el año 2012, el cáncer de mama representó el 25 % de los cánceres femeninos en todo el mundo, solo superado por el carcinoma de pulmón al considerar ambos sexos en conjunto. Alrededor del 19 % de los cánceres de mama se diagnostican a los 30-49 años y el 37 % a los 50-64 años, hecho que puede suponer un aumento con el envejecimiento.⁽²⁾

En América, cada año se producen 462 000 casos nuevos y casi 100 000 muertes por cáncer de mama. En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 27 % de los nuevos casos y el 16 % de las muertes por cáncer. Se espera que para el 2030 se produzca un aumento del cáncer de mama en las Américas, con unos 572 000 casos nuevos y unas 130 000 muertes.⁽³⁾

En Cuba, la tasa de mortalidad por tipo de cáncer más elevada en ambos sexos, corresponde a los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón, seguida de la tasa de mortalidad por tumores malignos del intestino, excepto el recto, y de las vías urinarias. En 2019 se registraron 1 718 defunciones por cáncer de mama en mujeres cubanas, con una incidencia de 30,5 por cada 100 000 habitantes superior a la de 2018 donde se registró una tasa de 28,2.⁽⁴⁾ Una serie cronológica de 23 años de pacientes menores de 45 años con diagnóstico de cáncer de mama en la provincia de Pinar del Río, sitúa esta afección como un problema de salud territorial en dicha región.⁽⁵⁾

La causa o causas que producen un cáncer de mama todavía no están aclaradas, sin embargo, se han identificado numerosos factores de riesgo asociados. La mayor parte de los ellos se relaciona con los antecedentes reproductivos que modulan la exposición hormonal durante la vida. Entre ellos se han identificado la edad, historia personal de enfermedad proliferativa benigna de la mama, historia familiar de cáncer de mama en un familiar de primer grado, portar mutaciones de genes, factores reproductivos que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos, la exposición a radiaciones ionizantes y otros. Existen otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, donde en la actualidad se investiga su asociación e influencia en el cáncer de mama.^(1,6)

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico de etiología múltiple; caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas por defectos en la secreción o en la acción de la insulina o en ambas.⁽⁷⁾ Según el anuario estadístico de salud, se reportó en 2019 una prevalencia de 66,7 por cada 1 000 habitantes, donde en Pinar del Río fue de 64,9 por cada 1 000 habitantes. De igual forma se reportó un exceso de mortalidad para el sexo femenino por DM, reportándose 1306 defunciones. En Pinar del Río se reportaron 62 defunciones independientes del sexo por DM.⁽⁴⁾

Existe una creciente evidencia que sugiere que, un mecanismo deficiente del metabolismo de la glucosa puede comportarse como factor de riesgo para el desarrollo de varios tipos de cáncer, y se relaciona a una evolución tórpida y terapias anticancerígenas deficientes.^(8,9) Se ha reportado que la presencia de diabetes puede incrementar del 20-28 % el riesgo de presentar cáncer de mama, y que cerca del 16 % de las pacientes con cáncer de mama tienen DM.

Dada la alta incidencia tanto del cáncer de mama como de la diabetes mellitus, y la creciente mortalidad por ambas causas, resulta necesario la realización de estudios sobre la asociación de ambas enfermedades. De igual forma, es necesario identificar cómo influye la DM en la evolución del cáncer de mama. Por ello se desarrolló la presente investigación con el objetivo de identificar la relación entre características clínico, tumorales y moleculares con la diabetes mellitus en pacientes con cáncer de mama.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Centro de Atención al Paciente Oncológico "Tercer Congreso" en el período comprendido entre 2016-2021. El universo estuvo constituido por las femeninas con cáncer de mama, seleccionándose 116 mediante muestreo intencional no probabilístico.

Se incluyeron aquellas pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama a las cuáles fue posible aplicar receptor de estrógeno, progestágeno y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) y que recibieron tratamiento quirúrgico. Se excluyeron aquellas pacientes con diagnóstico de metástasis a distancia, historial previo de cáncer en otra localización o aquellas diagnosticadas durante el embarazo y el puerperio. Se establecieron dos

grupos de acuerdo al antecedente de diabetes mellitus; un grupo de 30 pacientes diabéticas y otro de 86 pacientes no diabéticas.

Las pacientes fueron seleccionadas de la base datos de Cáncer de Mama del del centro. La información se extrajo de las historias clínicas, con el uso de un formulario de recolección de datos. Se recolectaron variables como la edad, antecedentes patológicos personales, presencia de obesidad, diámetro mayor del tumor, presencia de ganglios linfáticos metastásicos, grado de diferenciación, presencia de receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER).

Para el estudio de los ganglios linfáticos metastásicos, se tomó como:

- N0: no se detectan metástasis en los ganglios linfáticos (tras resear ≥ 10 ganglios linfáticos).
- N1: presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares (niveles I y II) ipsilaterales al tumor, ganglios móviles (N1mi: micrometástasis [diámetro 0,2-2 mm]).
- N2: presencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares (niveles I y II) ipsilaterales al tumor; ganglios fijos entre sí o respecto a las estructuras adyacentes (N2a) o en los ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales (si los ganglios axilares no están afectados) (N2b).
- N3: presencia de metástasis en los ganglios axilares del nivel III (infraclaviculares) (N3a) o en los ganglios mamarios internos ipsilaterales al tumor (si los ganglios axilares de los niveles I y II están afectados) (N3b) o en los ganglios supraclaviculares ipsilaterales (N3c).

Referente a los grados de diferenciación histológica:

- I: Bien diferenciado.
- II: Moderadamente diferenciado.
- III: Poco diferenciado.
- IV: Indiferenciado.

Los datos obtenidos fueron depositados en una base de datos y analizado en el software SPSS 21.0. Se empleó estadística descriptiva, mediante frecuencias absolutas, relativas porcentuales y desviación estándar. Se empleó U de Mann-Whitney para variables ordinales y prueba corregida de Chi cuadrado para variables categóricas. Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución normal de la variable diámetro mayor del tumor. Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

La investigación fue aprobada por el comité de ética y el consejo científico de la institución. Todos los datos obtenidos se utilizaron con fines estrictamente profesionales, se respetó la confidencialidad de los pacientes; así como los principios de la bioética y ética en la investigación.

RESULTADOS

La edad media $55 \pm 11,7$ años, con predominio de pacientes con 50 años de edad o más (71,60 %). Se identificó asociación entre la edad de 50 años o más, la presencia de hipertensión arterial y el antecedente de cardiopatía isquémica con la presencia de DM ($p < 0,05$). (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de pacientes con cáncer de mama según características clínicas y presencia de diabetes mellitus tratados en el Centro de Atención al Paciente Oncológico "Tercer Congreso", 2016-2021

Características clínicas	Con DM (n=30)		Sin DM (n=86)		Total (n=116)		p
	No	%	No	%	No	%	
Edad ≥ 50	27	90	56	65,12	83	71,55	<0,01
Hipertensión arterial	24	80	23	26,74	47	40,51	<0,01
Cardiopatía izquémica	6	20	6	6,98	12	10,34	0,044
Obesidad	12	40	47	54,65	59	50,86	0,271

Se encontró predominio de pacientes con tumores entre 2 y 5 cm (59,48 %), donde en los pacientes con DM se presentó en el 90 %. Con respecto a los ganglios linfáticos metastásicos predominaron los N0 (69,83 %), sin embargo, en los pacientes diabéticos se encontró un mayor porcentaje de pacientes con N1 (50 %). Predominó el grado histológico I (46,55 %), tanto en los diabéticos (50 %) como en los no diabéticos (45,35 %). Se encontró asociación entre la presencia de DM y el tamaño del tumor y ganglio linfático metastásico ($p < 0,001$). (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de la muestra según características tumorales consideradas.

Características tumorales	Con DM (n=30)		Sin DM (n=86)		Total (n=116)		p
	No	%	No	%	No	%	
Tamaño del tumor (cm)							
<2	3	10	42	48,84	45	38,79	<0,001*
2-5	27	90	42	48,84	69	59,48	
>5	0	0	2	2,32	2	1,73	
Ganglios linfáticos metastásicos							
N0	9	30	72	83,72	81	69,83	<0,001*
N1	15	50	9	10,47	24	20,69	
N2	6	20	5	5,81	11	9,48	
Grado histológico							
I	15	50	39	45,35	54	46,55	0,423
II	12	40	30	34,88	42	36,21	
III	3	10	17	19,77	20	17,24	

Al analizar los subtipos moleculares, el RE se presentó en el 74,14 % de los pacientes, con mayor presencia en las diabéticas (90 %). El subtipo HER no se presentó en las pacientes diabéticas.

El subtipo triple negativo se presentó en el 13,79 %, con mayor incidencia en las pacientes sin DM (15,11 % vs 10 %). Se encontró asociación entre la presencia de DM y los subtipos moleculares RE y HER. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de pacientes según marcadores moleculares y presencia de diabetes mellitus

Marcadores moleculares	Con DM (n=30)		Sin DM (n=86)		Total (n=116)		p
	No	%	No	%	No	%	
RE	27	90	59	68,6	86	74,14	0,021
RP	15	50	49	56,98	64	55,17	0,508
HER	0	0	22	25,58	22	18,96	0,005
RE/RP	15	50	48	55,81	63	54,31	0,582
RE/RP/HER	0	0	6	6,98	6	5,17	0,137
Triple negativo	3	10	13	15,11	16	13,79	0,484

En las pacientes no diabéticas la media fue de $1,93 \pm 0,9$ cm; mientras que en las pacientes diabéticas la media fue de $2,45 \pm 0,7$ cm. (Fig. 1)

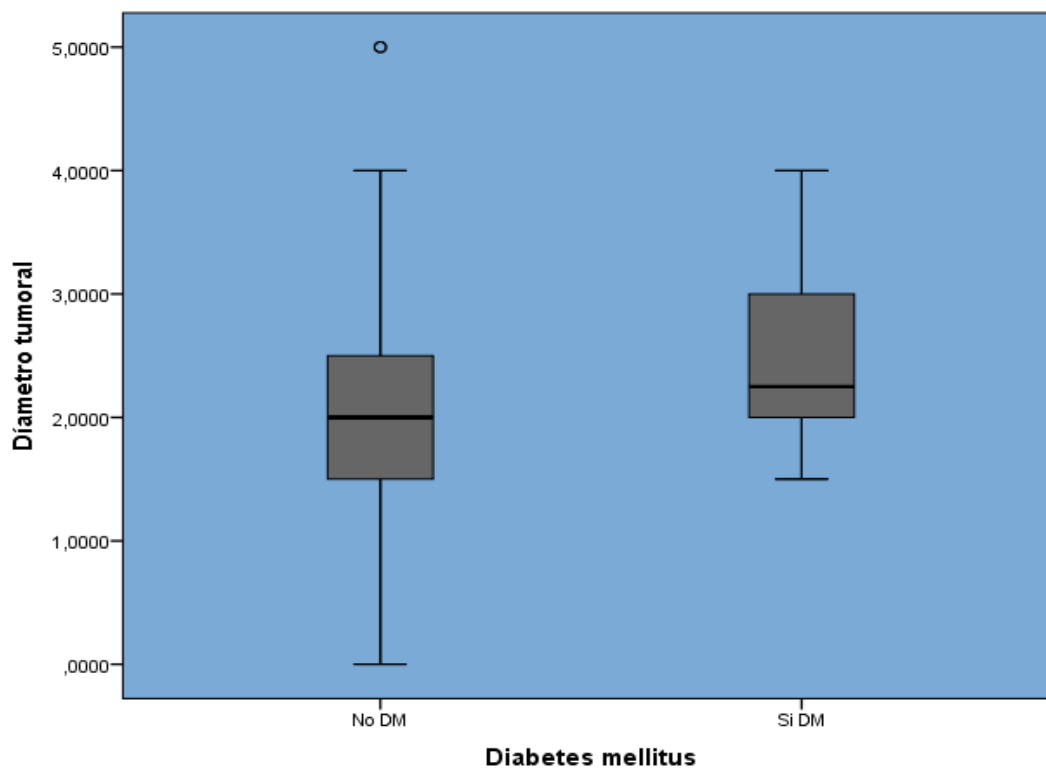


Fig. 1 Dispersión del diámetro mayor tumoral según la presencia de diabetes mellitus cm.

DISCUSIÓN

La DM constituye una pandemia en la sociedad actual. La comunidad científica estudia su interrelación con otras enfermedades, al comportarse como enfermedad y factor de riesgo para otras como las cardiopatías isquémicas y la hipertensión arterial. Un estudio realizado por Ayala y col., encontró que el 51,8 % de sus pacientes con cáncer de mama presentó hipertensión arterial y el 14,7 % DM. La presente investigación presentó resultados inferiores en cuanto a la hipertensión arterial pero mayor en cuanto a presencia de DM.⁽¹⁰⁾

La incidencia del cáncer de mama y las tasas de mortalidad aumentan con la edad; alrededor del 95% de los casos nuevos ocurren en mujeres de 40 años o más. Las tasas de incidencia de cáncer de mama en Estados Unidos aumentan después de la menopausia y es más alto en las categorías de edad avanzada.⁽¹¹⁾ Un estudio realizado por Park y col.,⁽¹²⁾ encontró predominio de pacientes mayores de 50 años, con una mayor edad en diabéticos. Similares resultados fueron identificados en el presente estudio.

En el estudio de Han y col.,⁽¹³⁾ se sugiere que la edad, el comienzo de la menstruación temprano o la menopausia tardía, los antecedentes familiares y factores genéticos, enfermedad mamaria benigna previa, radiación, obesidad, anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal y diabetes mellitus, están asociados con un alto riesgo de cáncer de mama. La hipertensión, una enfermedad crónica común y un factor de riesgo importante para la enfermedad vascular cerebral cardíaca y la enfermedad renal crónica, también se ha implicado como un factor de riesgo para el cáncer de mama. Factores como edades mayores de 50 años y la presencia de hipertensión arterial igualmente en la presente se asociaron a la existencia de DM.

Un estudio realizado por Lukman Anwar y col.,⁽¹⁴⁾ reportó predominio de pacientes con tumores mayores de 5 cm (66,5 %), y asociación estadística significativa entre el tamaño del tumor y la presencia de enfermedades metabólicas, entre ellas la diabetes mellitus. Aunque la presente investigación reportó predominio de tumores de menor tamaño, coincide con la presencia de asociación entre el tamaño del tumor y la presencia de DM.

La evidencia científica y clínica no solo sugiere una fuerte relación entre diabetes y el riesgo de cáncer; sino que se asocia a su progresión. Se considera que la diabetes funciona como disparador de procesos metabólicos y señalizaciones mitogénicas que inhiben la apoptosis en las células cancerígenas. De igual forma, la DM se asocia con alteraciones lipídicas, lo cual a su vez influye en crecimiento tumoral.⁽¹⁵⁾

Maffuz-Aziz y col.,⁽¹⁶⁾ encontraron predominio de pacientes con estadio ganglionar N0 (46,2 %), resultado que coincide con la presente. Sin embargo, ese estudio realizado en México encontró predominio de pacientes con grado histológico II y III, lo cual difiere de lo encontrado en la presente, donde se encontró mayor incidencia del grado histológico I.

Los avances de la biología molecular han permitido descubrir nuevos marcadores que ya se han incorporado a la práctica clínica y que brindan una importante información acerca del comportamiento biológico del tumor y la posible respuesta a la radio o quimioterapia y, por lo tanto, orientan la terapéutica a implementarse. En este aspecto, el uso de un panel de marcadores tumorales, proporciona información más certera que la que puede suministrar un solo factor.

Los marcadores tumorales son indicadores bioquímicos de la presencia de un tumor. Incluyen antígenos de superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas y hormonas. En la práctica clínica el término se utiliza referido a moléculas que pueden ser detectadas en plasma, fluidos corporales, tumores sólidos, células tumorales circulantes, ganglios linfáticos y médula ósea. Se utilizan especialmente para establecer el diagnóstico, pronóstico y estadio de la neoplasia, detectar la presencia de metástasis ocultas y recidivas, monitorearla respuesta al tratamiento y en algunos casos, sirven para realizar muestreos en la población

La heterogeneidad en el cáncer de mama se debe a la amplia variedad en la expresión de genes. El cáncer de mama puede clasificarse basado en la señal molecular que deja la expresión o ausencia de receptores. La expresión de uno o la combinación de receptores de estrógeno, receptor de progesterona y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano determina la susceptibilidad de los tratamientos y las conductas terapéuticas a seguir.⁽¹⁵⁾

La resistencia a la insulina presente en la DM, promueve la liberación de estrógeno y testosterona en las mujeres; estos esteroides sexuales pueden ser causales en la relación entre DM y cáncer de mama. De ahí que se ha identificado como un factor de riesgo independiente que predispone al desarrollo de cáncer de mama.⁽¹⁰⁾

Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de Autoría

YAH y KRA: se encargaron de la conceptualización. Se encargó de la administración.

YAH, MHF, RPD y LGF: participaron en la investigación.

YAH, KRA, IZG y LGF: se encargaron del análisis formal.

KRA e IZG: se encargaron de la supervisión. Todos los autores participaron en la redacción - borrador original y la redacción - revisión y edición.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5236

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santalla Bertrán A. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica. - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica[©] [Internet]. 2019 [citado 06/06/2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
2. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. El cáncer de mama en el siglo XXI: de la detección precoz a los nuevos tratamientos. Radiología [Internet]. 2017 [citado 06/06/2021]; 59(5): 368-79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033833817301017>
3. The World Bank Group Indicators [Internet]. [citado 06/06/2021]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>

4. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario estadístico [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 06/06/2021]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
5. Cabrera Rodríguez CA, Cabrera Nogueira GG, Marquez Remedio LE, Correa Martínez L, Mendive Martínez JL, Cabrera Rodríguez CA, et al. Cáncer de mama en mujeres pinareñas menores de 45 años, serie cronológica de 23 años. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2019 [citado 06/06/2021]; 23(6): 827-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942019000600827&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
6. Villegas Valverde CA, Frontela Noda M, García Figueredo I. Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2016 [citado 06/06/2021]; 27(3): 80-90. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532016000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Hechavarría Naranjo S, Achiong Estupiñán F, Méndez Gómez H, Vega Rico O, Díaz Piñera A, Rodríguez Salvá A, Londoño Agudelo E. Caracterización clínica epidemiológica de la diabetes mellitus en dos áreas de salud. Municipio Cárdenas. 2017. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 [citado 06/06/2021]; 41(4): [aprox. 10 pp.]. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3155/4378>
8. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2018 [citado 06/06/2021]; 6(6):E6-E15. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30150-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30150-5/fulltext)
9. Maskarinec G, Jacobs S, Song-Yi P, Haiman ChA, Setiawan VW, Wilkens LR, Le Marchand L. Type II Diabetes, Obesity, and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2017 [citado 06/06/2021]; 26(6): 854-61. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-16-0789>
10. Ayala León SJ, Cabral F, Escalaa G, Cabral L, Ayala León M, Gauna C. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de mama ¿Existe correlación con las referencias internacionales? Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int [Internet]. 2020 [citado 06/06/2021]; 7(1): 66-76. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S2312-38932020000100066&script=sci_abstract&tlng=es
11. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2019 [citado 06/06/2021]; 1152: 9-29. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-030-20301-6_2
12. Park YMM, Bookwalter DB, O'Brien KM, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. A prospective study of type 2 diabetes, metformin use, and risk of breast cancer. Annals of Oncology [Internet]. 2020 [citado 06/06/2021]; 32(3): 351-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.008>
13. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep [Internet]. 2017 [citado 06/06/2021]; 7(44877): [aprox. 10 pp.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357949/>

14. Lunkman Anwar S, Cahyono R, Prabowo D, Surya Avanti W, Choridah L, Kus Dwianingsih E, et al. Metabolic comorbidities and the association with risks of recurrent metastatic disease in breast cancer survivors. BMC Cancer [Internet]. 2021 [citado 06/06/2021]; 21(2021):590. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08343-0>
15. Mathews Samuel S, Varghese E, Varghese S, Büsselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. Cancer Treatment Review [Internet]. 2018 [citado 06/06/2021]; 70: 98-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.004>
16. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Cirugía y Cirujanos [Internet]. 2017 [citado 06/06/2021]; 85(3): 201-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-caracteristicas-clinicopatologicas-del-cancer-mama-S000974111630069X>