

SIMPOSIO OBESIDAD Y SALUD REPRODUCTIVA

1. Ginecólogo Oncólogo. Demujer, Centro de Oncología de la Mujer. Lima, Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1489-3829>
2. Mastóloga. Demujer, Centro de Oncología de la Mujer. Lima, Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3995-1626>
3. Ginecólogo Oncólogo. Clínica Angloamericana. Facultad de Medicina, Universidad de Piura, Lima-Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4114-0291>

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiamiento: Autofinanciado

Declaración de uso de inteligencia artificial: No se utilizó tecnología relacionada con la inteligencia artificial en la elaboración del presente artículo

Recibido: 10 de febrero 2025

Aceptado: 25 de marzo 2025

Publicación en línea: 31 de marzo 2025

Correspondencia:

Oscar Galdos Kajatt

✉ oscargaldos2015@gmail.com

Citar como: Galdos O, Cárdenas R, Venegas G. Obesidad y cáncer ginecológico. Rev peru ginecol obstet. 2025;71(1). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v71i2746>

Obesidad y cáncer ginecológico Obesity and gynecological cancer

Oscar Galdos Kajatt¹, Roxana Cárdenas de Galdos², Gino Venegas Rodriguez³

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v71i2746>

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud pública creciente y es cada vez más clara su asociación con algunas enfermedades crónicas que incluyen algunos tipos de cáncer, principalmente el cáncer de mama y cáncer de endometrio. En esta revisión analizamos algunos mecanismos de esta relación como son: la aromatización en el tejido graso, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la disfunción inmunológica.

Palabras clave: Cáncer, Obesidad, Cáncer de mama, Cáncer endometrial, Cáncer de ovario (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Obesity is a growing public health problem and its association with some chronic diseases, including some types of cancer, mainly breast cancer and endometrial cancer, is increasingly clear. In this review we analyze some mechanisms of this relationship, such as: aromatization in fatty tissue, insulin resistance, chronic inflammation and immune dysfunction.

Keywords: Neoplasms, Obesity, Breast neoplasms, Endometrial neoplasms, Ovarian neoplasms (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La obesidad está relacionada con varias enfermedades, de hecho, ya es un problema de salud en muchos países y el cáncer no es ajeno a ello, específicamente el cáncer ginecológico⁽¹⁾. Algunos cánceres guardan relación muy estrecha con la obesidad en su etiopatogenia, por un mecanismo hormonal, por inflamación crónica, por disfunción inmunológica o acaso por resistencia a la insulina. En cuanto al aspecto hormonal, la obesidad aumenta los niveles de estrógenos favoreciendo la carcinogénesis de cánceres hormono dependientes, la aromatización en un fenómeno que se da en el tejido graso periférico convirtiendo andrógenos como la androstenediona y testosterona en estrógenos. La inflamación crónica, libera prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias como son la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que favorecen el crecimiento tumoral. La disfunción inmunológica, puede alterar los mecanismos propios de la apoptosis celular. Finalmente, la resistencia a la insulina, conlleva a niveles elevados de insulina y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) que estimulan la proliferación celular.

Los cánceres más asociados con la obesidad son: cáncer de mama (postmenopáusico), cáncer de endometrio, cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer del recto, cáncer de esófago, y cáncer de ovario⁽²⁾. Inclusive, el pronóstico de respuesta al tratamiento y el porcentaje de recurrencia de enfermedad también guardan relación con la presencia o ausencia de obesidad, constituyendo entre otros, un factor de mal pronóstico en muchas neoplasias⁽³⁾.

OBESIDAD Y CÁNCER DE MAMA

El riesgo de desarrollar cáncer de mama se incrementa conforme una población envejece, esto lo vemos claramente con el incremento del promedio de edad de supervivencia de la población, así mismo el estilo de vida guarda gran relación con el riesgo mayor de cáncer de mama. Entre los factores de riesgo para cáncer de mama se encuentra la obe-



idad específicamente en la mujer menopáusica, menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, primer parto después de los 30 años, mayor tasa de abortos, uso prolongado de anticonceptivos orales, terapia hormonal de reemplazo sobre todo sin oposición progestágena. La obesidad como factor de riesgo importante en la predisposición de desarrollar cáncer de mama en comparación con la población de peso normal en la menopausia, siendo este factor controversial en la premenopausia. Si bien los ovarios dejan de producir estrógenos en la menopausia, en la paciente obesa el tejido graso periférico se convierte en una fuente importante de aromatización por incremento de este tejido. La conversión de andrógenos en estrógenos es un proceso que ocurre por aromatización que comprende tres pasos, hidroxilación, oxidación y desmetilación que ocurre en el anillo C19 convirtiéndolo en un anillo fenólico C18, esto ocurre para mantener el equilibrio hormonal. La aromataza que es responsable de esta conversión se encuentra en varios tejidos como glándulas suprarrenales, cerebro, hígado, mamas, ovarios, células de Leydig de testículos, músculos, huesos y tejido graso. Con el incremento del tejido graso se incrementa la aromatización y por tanto los niveles de estrógenos son altos, cosa que ya no debería de ocurrir en la menopausia. Los estrógenos estimulan el crecimiento de células mamarias y por lo tanto se incrementa el riesgo de cáncer de mama.

Por otro lado, el cáncer de mama suele ser diagnosticado en estadios más avanzados en las mujeres obesas con una menor respuesta al tratamiento y menor sobrevida⁽⁴⁾.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio de tipo endometrioides (CEE) es un modelo de relación directa entre obesidad y cáncer⁽⁵⁾. Es la segunda neoplasia relacionada con la obesidad después del cáncer de mama. El cáncer de endometrio es un problema de salud en países de ingresos altos y también se va convirtiendo en una patología cada vez más frecuente conforme aumenta la tasa de obesidad y envejecimiento de la población general. El riesgo de cáncer de endometrio asociado a obesidad, la baja actividad física y dieta inadecuada incrementan este riesgo hasta en un 80%⁽⁶⁾.

El CEE corresponde al ya clásico cáncer de endometrio tipo 1 descrito por Bokhman, básicamente está vinculado a la carga estrogénica sin oposición progestágena y usualmente es un tumor bien o medianamente diferenciado, tiene en promedio muy buen pronóstico de vida por encima del 90%. Esto es característico de mujeres con obesidad, síndrome de ovario poliquístico, nuliparidad, menarquia temprana, menopausia tardía y terapia hormonal de reemplazo más aún sin oposición progestágena. Se asocia a mutaciones en diferentes genes (clasificación molecular), siendo la más común de este grupo PTEN, y también a otras como PIK3CA, K-ras, CTNNB1 (β -catenina), PIK3, ARID1A y la inestabilidad microsatelital (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). En cambio, el cáncer de endometrio tipo II es mucho menos frecuente y de peor pronóstico, no guarda relación con la agresión estrogénica ni con la obesidad (mujeres delgadas), son tumores de alto grado y se asocian a mutaciones frecuentemente al TP53 (90% de los carcinomas serosos), p16, CDH1 (E-cadherina), ERBB2 (HER2/neu) entre otros^(7,8). A la fecha, es de suma importancia referirnos a las mutaciones genéticas que han permitido una clasificación molecular para definir el mejor tratamiento sistémico (quimioterapia o inmunoterapia) o regional cuando sea necesario, de esta manera las pruebas genéticas son parte del manejo actual y pronóstico de esta enfermedad; en esta se distinguen cuatro grupos: POLE, inestabilidad microsatelital (deficiencia en la reparación de los desórdenes), p53 anormal y sin perfil molecular específico⁽⁹⁾. Incluso el estudio molecular permite reclasificar el diagnóstico histológico en algunos casos difíciles durante el estudio anatómico patológico⁽¹⁰⁾.

La obesidad juega una relación importante en la etiología del CEE a través de varios mecanismos. Los mecanismos hormonales estrogénicos de la aromatización de andrógenos en la grasa periférica ya mencionados, permiten en la menopausia la liberación de estrógenos sin oposición progestágena y también es relevante la disminución de la glicoproteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG en inglés) producida en el hígado que permite una mayor proporción de hormonas libres activas conllevando crónicamente a niveles altos de estrógenos con actividad hormonal. Por otro lado, la asociación con la resistencia a la insulina, estimula la producción de estrógenos



con el consecuente incremento de los receptores estrogénicos en el endometrio y la activación del factor de crecimiento similar a la insulina y su receptor (IGF-1 y IGF-1R) promoviendo el desarrollo del cáncer de endometrio. Es posible que los niveles bajos de la 17OH-progesterona y 11-desoxicortisol determinen una mayor agresividad tumoral. Mientras que niveles altos de androstenediona se asocian a mayor riesgo de cáncer de endometrio. Finalmente, el proceso de inflamación crónica juega un rol en muchas enfermedades del ser humano que incluye algunos tipos de cáncer como el CEE, si bien la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la inflamación incrementan el riesgo del cáncer de endometrio, el rol destacado de la inflamación crónica ha sido señalado como de suma importancia. Esto sucede en el estroma y no en el adipocito, en donde es muy probable que la hipoxia celular agrave este proceso^(11,12).

CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario también se ha relacionado, pero lejanamente con la obesidad, y dista mucho de la relación vista con el cáncer de mama y cáncer de endometrio. Algunos estudios sugieren que su relación incluso puede estar vinculada con la obesidad desde la temprana edad^(13,14). Esta relación débil de obesidad y cáncer de ovario se ha documentado incluso por metaanálisis, observándose una relación positiva en la premenopausia no así en la postmenopausia, además se ha vinculado esta relación con los tipos histológicos mucinoso y células claras, pero sin relación con los tipos seroso y endometrioides⁽¹⁵⁾.

Una revisión reciente muestra beneficio de protección del cáncer de ovario con el uso de aspirina. Los mecanismos vinculantes a la relación de estos factores con el cáncer de ovario aún son motivo de mayor estudio⁽¹⁶⁾.

MEDIDAS PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO

En consecuencia, la obesidad se considera un factor que contribuye al aumento de la incidencia de neoplasias ginecológicas como el cáncer de mama, endometrio y ovario⁽¹⁷⁾. La prevención de estas neoplasias se basa en estrategias primarias y secundarias; para el cáncer de mama, la detección temprana mediante mamografía y ultrasonido de mamas es esencial en mujeres a partir de los 40-50 años, dependiendo del riesgo

individual. A esta estrategia se suman los factores modificables, como el mantenimiento de peso saludable, la realización de actividad física regular y la reducción del consumo de alcohol⁽¹⁸⁾. Por otra parte, las mujeres con mutaciones en BRCA1/2 constituyen una población de alto riesgo, en ellas se debe incluir el autoexamen mensual de la mama, examen clínico bianual y mamografías anuales desde los 25-35 años. En algunas de estas mujeres se recomienda la mastectomía profiláctica y el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como el tamoxifeno⁽¹⁹⁾.

En el caso del cáncer de endometrio, el sobrepeso y la obesidad, así como el uso prolongado de estrógenos sin oposición, son factores de riesgo estrechamente vinculables. Al tratarse de factores modificables, la prevención de esta neoplasia incluye el control del peso y el uso adecuado de anticonceptivos hormonales en el tratamiento de condiciones como el síndrome de ovario poliquístico y la misma contracepción⁽²⁰⁾. Dado que esta neoplasia afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas, es fundamental advertirles la importancia de buscar atención médica temprana si experimentan sangrados vaginales. Por otra parte, el cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica más letal debido a su desarrollo mayormente asintomático. La detección temprana se dificulta al no existir un patrón de síntomas específicos y pruebas de tamizaje aplicables a la población general. No obstante, se recomienda que el examen ginecológico anual incluya un ultrasonido transvaginal, sobre todo en mujeres con antecedentes familiares de la enfermedad⁽²¹⁾.

Finalmente existen muchos retos para mitigar el impacto de la obesidad en la salud; se debe promover estilos de vida saludable, alimentación sana, actividad física regular, la intervención de métodos médicos y quirúrgicos son una alternativa cada vez más usada. Estas estrategias deben ser combinadas y adaptadas para reducir la prevalencia de obesidad y por ende disminuir el riesgo de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiang XY, Zheng L, Xiong M, Wang SL, Jin QQ, Yang YT, et al. Body Mass Index and Risk of Female Reproductive System Tumors Subtypes: A Meta-Analysis Using Mendelian Randomization. *Technol Cancer Res Treat.* 2024 Jan-Dec; 23:15330338241277699. DOI: 10.1177/15330338241277699



2. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-135. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
3. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, et al. Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213520. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3520
4. Dehesh T, Fadaghi S, Seyedi M, Abolhadi E, Ilaghi M, Shams P, et al. The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):392. DOI: 10.1186/s12905-023-02543-5
5. Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. Obesity and Endometrial Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016; 208:107-136. DOI: 10.1007/978-3-319-42542-9_7
6. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyrén O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer*. 1999; 82(1):38-42. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19990702)82:1<38:aid-ijc8>3.0.co;2-q
7. Banno K, Nogami Y, Kisu I, Yanokura M, Umene K, Masuda K, et al. Candidate biomarkers for genetic and clinicopathological diagnosis of endometrial cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12123-37. DOI: 10.3390/ijms140612123
8. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. *Nature*. 2013; 497(7447):67-73. DOI: 10.1038/nature12113
9. Walsh CS, Hacker KE, Secord AA, DeLair DF, McCourt C, Urban R. Molecular testing for endometrial cancer: An SGO clinical practice statement. *Gynecol Oncol*. 2023; 168:48-55. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.10.024
10. Galant N, Krawczyk P, Monist M, Obara A, Gajek Ł, Grenda A, et al. Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5893. DOI: 10.3390/ijms25115893
11. Dossus L, Lukanova A, Rinaldi S, Allen N, Cust AE, Becker S, et al. Hormonal, metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort—a factor analysis. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(8):787-99. DOI: 10.1093/aje/kws309
12. Marin AG, Filipescu A, Petca A. The Role of Obesity in the Etiology and Carcinogenesis of Endometrial Cancer. *Cureus*. 2024; 16(4):e59219. DOI: 10.7759/cureus.59219
13. Ding N, Zhan J, Shi Y, Qiao T, Li P, Zhang T. Obesity in children and adolescents and the risk of ovarian cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis. *PLoS One*. 2022; 17(12):e0278050. DOI: 10.1371/journal.pone.0278050
14. Byun D, Hong S, Ryu S, Nam Y, Jang H, Cho Y, et al. Early-life body mass index and risks of breast, endometrial, and ovarian cancers: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 2022; 126(4): 664-672. DOI: 10.1038/s41416-021-01625-1
15. Ellwanger B, Schüler-Toprak S, Jochem C, Leitzmann MF, Baurecht H. Anthropometric factors and the risk of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022; 5(11): e1618. DOI: 10.1002/cnr2.1618
16. Hurwitz LM, Townsend MK, Jordan SJ, Patel AV, Teras LR, Lacey JV Jr, et al. Modification of the Association Between Frequent Aspirin Use and Ovarian Cancer Risk: A Meta-Analysis Using Individual-Level Data From Two Ovarian Cancer Consortia. *J Clin Oncol*. 2022; 40(36): 4207-4217. DOI: 10.1200/JCO.21.01900
17. Hernando-Requejo O, García de Quinto H. La obesidad y su relación con el cáncer. *Nutr. Hosp*. 2024; 41 (3): 52-56. DOI: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.05459>
18. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):485. DOI: 10.3390/cancers15020485
19. Moreno JG, de la Herranz Guerrero P, Ruiz FJ, Guerrero J L, Bohórquez AG, Grau JMS, Menchero JG. Genética del cáncer de mama. *Cirugía Andaluza*. 2021; 32(2), 112-124. DOI: 10.37351/2021322.3
20. Torres-Lobatón A, Barra-Martínez R, Jiménez-Arroyo EP, Portillo-Reyes J, Suárez-Juárez CA, Morgan-Ortiz F. Obesidad y cáncer de endometrio: las repercusiones de un problema de salud pública. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2020; 88(9): 569-574. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i9.4149>
21. Oviedo AA, Vanega GP. Cáncer de ovario. *Revista Médica Siner-gia*. 2021; 6(7): 6. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i7.690>