



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

MASA CORPORAL Y SOBREVIDA EN CÁNCER DE MAMA NO
METASTÁSICO INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS 2010-2012

PRESENTADA POR
CINDY ELIZABETH ALCARRAZ MOLINA

TESIS PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

ASESOR
CINDY ELIZABETH ALCARRAZ MOLINA

LIMA – PERÚ
2020



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**MASA CORPORAL Y SOBREVIDA EN CÁNCER DE MAMA NO
METASTÁSICO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2010-
2012**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADA POR
CINDY ELIZABETH ALCARRAZ MOLINA**

**ASESOR
DR. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

LIMA, PERÚ

2020

JURADO

Presidente: Mtro. Joseph Jesús Sánchez Gavidia

Miembro: Mg. Paola Catherine Montenegro Beltrán

Miembro: Mtra. Ilce Sofía Casanova Olortegui

DEDICATORIA

A Dios; a todos los pacientes con cáncer de mama del Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Silvia Neciosup Delgado, por su apoyo y motivación constante para el logro de mis objetivos. A mi madre, por impulsarme siempre a culminar mis proyectos.

ÍNDICE GENERAL

	Págs.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	01
CAPITULO II: METODOLOGÍA	06
CAPITULO III: RESULTADOS	13
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	41
RECOMENDACIONES	42
FUENTES DE INFORMACIÓN	43
ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) al diagnóstico y la sobrevida en pacientes con cáncer de mama no metastásico (PCMNM) tratadas.

Metodología: Estudio retrospectivo correlacional en PCMNM. Se asoció la sobrevida libre de recurrencia (SLR) y sobrevida global (SG) con el IMC en toda la población y en subgrupos según características clínicas y patológicas.

Resultados: Se evaluaron 1340 pacientes. La mediana de la edad fue 52.4 años [18-93], el 1.1% (n=15) presentaron bajo peso, 25.7 % (n=345) normopeso, 43.4 % (n=581) sobrepeso, 28.1 % (n=376) obesidad y 1.7 % (n=23) obesidad mórbida. Hubo asociación directa entre $IMC \geq 25$ con el estado postmenopausia ($p=0.001$), la expresión de receptores de estrógeno (RE) ($p=0.04$) y/o progesterona (RP) ($p=0.02$); y asociación indirecta con la expresión de CerbB2 ($p<0.05$) y respuesta patológica completa ($p=0.01$). La SG fue menor en aquellos con bajo peso ($p=0.02$). Aquellas con receptores CerbB2 positivo con RE/RP negativos y las postmenopáusicas con bajo peso presentaron menor SG comparado con aquellas con mayor IMC ($p=0.03$ y $p<0.05$, respectivamente). No se encontró diferencia significativa en la SLR entre los niveles de IMC. En el análisis multivariado, el IMC no influyó en la SG ni en la SLR en ningún subgrupo.

Conclusiones: El IMC al diagnóstico se asocia con la sobrevida en PCMNM, aunque no de forma independiente. El IMC de bajo peso está asociado a menor supervivencia.

Palabras clave: cáncer de mama, índice de masa corporal, sobrevida libre de recurrencia, sobrevida global.

ABSTRACT

Aim: to determinate the association between body mass index (BMI) at diagnosis and survival in treated patients with non-metastatic breast cancer.

Methodology: Retrospective and correlational study in non-metastatic breast cancer. The recurrence free survival (RFS) and overall survival (OS) were determined according the BMI in overall patients and subgroups according clinical and pathological characteristics.

Results: 1340 patients were studied. Median age was 52.4 [18-93]. 1.1% were underweight, 26.7% were normal BMI, 73.2 % were overweight, 28.1% were obesity and 29.8% were severe obesity. There was positive association between BMI \geq 25 and postmenopausal status ($p=0.001$), and estrogen/progesterone receptors expression ($p=0.04$ and $p=0.02$; respectively); but a negative association with CerbB2 expression ($p<0.05$) and complete pathological response ($p=0.01$). The OS was lower in patients with low weight ($p=0.02$). The positive CerbB2 and negative hormone receptor breast cancer and postmenopausal with low weight showed lower OS that high BMI women ($p=0.03$ and $p<0.05$, respectively). There was not any significative difference in RFS between the BMI. The BMI not influenced on RFS or OS in any subgroup according the multivariate analysis.

Conclusion: The BMI is associated with the OS in non-metastatic breast cancer patients, although not independently, underweight at diagnosis was a poor prognosis factor in non-metastatic breast cancer patients.

Key words: breast cancer, body mass index, recurrence free survival, overall survival.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Globocan 2018 reportó que el cáncer de mama presenta una tasa de incidencia ajustada a la edad de 54.4 por 100 000 mujeres y 31.3 por 100 000 en países de alto o muy alto y de bajo o mediano índice de desarrollo humano; por lo que, representa una de las neoplasias de mayor morbilidad en la población femenina (1).

En el Perú, el cáncer de mama es la segunda neoplasia con más incidencia y la primera en Lima-metropolitana con una tasa ajustada a la edad de 40.9 por 100 000 mujeres; por ello, constituye uno de los principales problemas de salud relacionado a cáncer en el Perú (2).

Por otro lado, la Organización Mundial de Salud (OMS) considera que la obesidad y el sobrepeso son problemas de salud pública a nivel mundial; ya que su incidencia se ha triplicado desde la segunda mitad de los años 70 y en el año 2016 afectó al 13% de la población mundial adulta; además de presentar una prevalencia de 11% en varones y 15% en mujeres (3).

En la población peruana, según la encuesta nacional de hogares 2009-2010, la prevalencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) fue 41.7% en las mujeres entre las edades de 20-29 años, 65.8% en aquellas entre 30-59 años y 38.4% en las de 60 años o más (4).

Estudios realizados con el objetivo de evaluar la existencia de una relación entre obesidad y ciertos tipos de cáncer han mostrado que esta constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de ciertos tumores malignos como el

adenocarcinoma de próstata y cáncer colorrectal en los varones; así como el de endometrio, ovario y mama en las mujeres (5–7).

Rojas C publicó, en 2009, un estudio de casos y controles, y encontró que el antecedente personal de obesidad y sobrepeso se asoció en forma significativa con un incremento de riesgo de cáncer de mama tanto en mujeres pre y posmenopáusicas (8). Se concluyó que las mujeres con obesidad presentan un riesgo mayor de padecer cáncer de mama después de la menopausia, en comparación con aquellas no obesas.

Este riesgo parece tener su explicación en los altos niveles de estrógenos circulantes. En mujeres obesas posmenopáusicas los niveles de estrógenos son un 50-100% mayor que en las con normopeso (9).

Aunque no está claro si la obesidad es un factor de riesgo para el cáncer de mama, se ha sugerido que la exposición prolongada a la acción de ciertas hormonas, fundamentalmente de estrógenos e insulina en obesas, puede ser un factor decisivo para el desarrollo de cáncer de mama (10).

Previo a la menopausia, el ovario es la fuente principal de estrógenos y en menor nivel el tejido adiposo. Después de la menopausia, estos dejan de producir estrógenos, por lo que el tejido adiposo se convierte en la principal fuente de esta hormona. Así pues, aquellos tejidos que, como el parénquima mamario son muy sensibles a los estrógenos, quedan expuestos a un mayor estímulo entre las mujeres obesas (11).

Esta circunstancia conlleva a un riesgo mayor de desarrollar una neoplasia y a un crecimiento más rápido de los tumores hormono-dependientes, fundamentalmente de los estrógenos (12).

Berclaz G, en 2004, encontró que las pacientes con cáncer de mama e índice de masa corporal normal presentan mejor sobrevida comparado con aquellas con índice de masa corporal en rangos de sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico (13); otros estudios, también han sugerido que la obesidad y el sobrepeso previo o al momento del diagnóstico se asocia con pobre pronóstico (14,15).

Hongchao Pan, en 2014, realizó un estudio en 80 000 mujeres con cáncer de mama temprano, en aquellas con pobre expresión hormonal no se encontró una asociación significativa entre el índice de masa corporal y la mortalidad, mientras que en las pacientes con expresión hormonal importante, la obesidad fue un predictor independiente relacionado a mortalidad en pacientes pre/perimenopáusicas (16).

Widschwendter P, en 2015, realizó un análisis retrospectivo basado en los datos del estudio SUCCESS A, que incluyó 3754 pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo y encontró que la obesidad severa, es decir un índice de masa corporal mayor ≥ 40 , se asoció significativamente a peor pronóstico, especialmente en pacientes con cáncer de mama triple negativo (17).

Al contrario, en otros estudios no se ha observado que el peso y el sobrepeso confieran mayor riesgo de recurrencia o muerte relacionada con cáncer de mama en pacientes premenopáusicas, mientras que en las postmenopáusicas, solo la

obesidad se relaciona con mayor riesgo de muerte asociado al cáncer de mama pero no a la recurrencia (18).

Debido a la alta variabilidad respecto a la asociación entre la masa corporal, evaluado mediante el índice de masa corporal, y el pronóstico del cáncer de mama, el presente estudio tiene por objetivo determinar asociación entre el índice de masa corporal al diagnóstico y la sobrevida en pacientes con cáncer de mama no metastásico, los resultados podrían ayudar para la toma de medidas en salud pública con el objetivo evitar la elevada morbimortalidad de esta neoplasia.

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

2.1 Diseño metodológico

2.1.1 Estudio de tipo

Según la intervención del investigador será observacional; según el alcance, descriptivo-correlacional; según el número de mediciones de la o las variables de estudio, transversal; según el momento de la recolección de datos, retrospectivo.

2.2 Diseño muestral

2.2.1 Población universo

Pacientes mujeres con cáncer de mama diagnosticadas durante 2010-2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

2.2.2 Población de estudio

Pacientes con cáncer de mama y tratadas.

2.2.2 Muestra

Pacientes mujeres con cáncer de mama tipo adenocarcinoma sin enfermedad metastásica diagnosticadas durante 2010-2012 en el INEN con al menos un tratamiento recibido en nuestra institución.

2.2.2.1 Tamaño de la muestra

El tamaño muestral será el número de pacientes que hayan tenido diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama sin evidencia de enfermedad metastásica a la presentación.

2.2.3 Criterios de selección

Inclusión

Pacientes:

- mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama,
- con estudio anatomopatológico confirmatorio de cáncer de mama, con alguna lectura por el servicio de patología del INEN,
- con histología de adenocarcinoma,
- sin enfermedad metastásica al diagnóstico,
- tratados con al menos un tratamiento en el INEN, como tratamiento quirúrgico o quimioterapia o radioterapia,
- que cuenten con peso y talla al diagnóstico del cáncer de mama.

Exclusión

Pacientes:

- que hayan recibido sólo radioterapia en el INEN y no cuenten con información completa de tratamiento previo recibido en otra institución,
- varones con cáncer de mama,
- con tumor *phylloides* de la mama, enfermedad de Paget de la mama y sarcoma de mama.

2.3 Técnica de recolección de datos

Se elaboró una base de datos en Excel 2010, donde se notificó lo siguiente: número de historia clínica, DNI, menopausia, peso y talla al diagnóstico, IMC, lateralidad de la mama afectada, tipo histológico según la clasificación de la OMS vigente para el año de estudio, grado histológico, expresión de receptor de estrógeno por inmunohistoquímica (interpretado según el score de Allred), expresión de receptor de progesterona inmunohistoquímica (interpretado según el score de Allred), expresión de CerbB2 por inmunohistoquímica, SISH (hibridación in situ de plata) o FISH (hibridación in situ fluorescente), estadio clínico según la AJCC séptima versión, tipo de tratamiento quirúrgico, tipo de tratamiento neoadyuvante, respuesta al tratamiento neoadyuvante, tipo de tratamiento adyuvante, fecha de recurrencia, lugar de recurrencia, fecha de último seguimiento, fecha de fallecimiento.

Para el estudio la masa corporal es entendido como índice de masa corporal (IMC), el cual fue calculado según los criterios de la OMS, mediante la siguiente relación: peso en kilogramos entre la talla en metros elevado al cuadrado. Se consideró el grado nutricional según el valor del IMC, con la graduación propuesta por la OMS: bajo peso <18.5 kg, peso normal entre 18.5-24.9, sobrepeso entre 25- 29.9, obesidad ≥ 30 , obesidad grado 1 entre ≥ 30 -34.9, obesidad grado 2 entre ≥ 35 -39.9 y obesidad grado 3 ≥ 40 . El estado nutricional expresado en índice de masa corporal fue evaluado con la talla y peso de los pacientes al momento del diagnóstico.

2.4 Técnicas estadísticas para el procesamiento de la información

Se realizó un análisis descriptivo a través de frecuencias, porcentajes y medidas resumen (promedio y rango). Las diferencias entre los grupos de IMC en relación a características cuantitativas se evaluaron a través de la prueba t de Student para muestras independientes y asociaciones con características cualitativas a través de la prueba Chi-cuadrado. La sobrevida fue evaluada mediante el método Kaplan-Meier. Las curvas de sobrevida fueron comparadas mediante test de Logrank. El análisis univariado y multivariado se realizó a través del modelo de regresión de Cox. Un valor $p < 0.05$ se consideró significativo para una diferencia o asociación.

2.5 Aspectos éticos

El presente estudio es de diseño retrospectivo y se restringió a la recolección de datos de las historias clínicas, a cargo del equipo investigador.

El desarrollo del siguiente trabajo de investigación se rigió según los principios de bioética (no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia), se protegió la confidencialidad de los datos, personas o grupos.

Por otro lado, los autores declaran no tener conflictos de interés ni incompatibilidad no revelada de intereses con sus colaboradores, patrocinadores o participantes en el estudio.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1 Características generales

Durante el periodo de estudio, 2169 pacientes con cáncer de mama fueron diagnosticadas en el INEN, 1340 presentaron enfermedad temprana o localmente avanzada; 180, enfermedad metastásica (M1) y en 398 no se pudo determinar el estado de enfermedad distancia (metástasis) al diagnóstico (MX).

Se incluyeron para el análisis del estudio las 1340 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, sin evidencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, siendo la mediana de edad al diagnóstico, 51 años (rango, 18 a 93 años).

Las características clínicas se detallan en la tabla n.º 1.

Tabla n.º 1. Características clínicas y patológicas

Característica	Frecuencia	%
Estado de menopausia		
Premenopáusicas	586	43.7
Postmenopáusicas	750	56.0
No especificado	4	0.3
T		
T0 (no tumor primario)	4	0.3
T1 (≤ 2 cm)	211	15.7
T2 (> 2 cm y ≤ 5 cm)	534	39.9
T3 (> 5 cm)	268	20.0
T4 (involucra piel o pared torácica)	251	18.7

No especificado	72	5.4
-----------------	----	-----

N

N0 (0)	571	42.6
--------	-----	------

N1 (1-3)	641	47.8
----------	-----	------

N2 (4-9)	58	4.3
----------	----	-----

N3	39	2.9
----	----	-----

No especificado	31	2.3
-----------------	----	-----

Tipo histológico

Ductal	1231	91.9
--------	------	------

Lobulillar	48	3.6
------------	----	-----

Mucinoso	16	1.2
----------	----	-----

Medular	7	0.5
---------	---	-----

Mixto	1	0.1
-------	---	-----

Otros	35	2.6
-------	----	-----

No especificado	2	0.1
-----------------	---	-----

Grado histológico

Grado I	46	3.4
---------	----	-----

Grado II	407	30.4
----------	-----	------

Grado III	810	60.4
-----------	-----	------

No especificado	77	5.7
-----------------	----	-----

Receptores de estrógeno

Positivo	797	59.5
----------	-----	------

Negativo	529	39.5
----------	-----	------

No especificado	14	1.0
-----------------	----	-----

Receptores de progesterona

Positivo	629	46.9
----------	-----	------

Negativo	696	51.9
----------	-----	------

No especificado	15	1.1
-----------------	----	-----

Receptores de CerbB2

Positivo	324	24.2
Dudoso	200	14.9
Negativo	791	59.0
No especificado	25	1.9

Subtipos moleculares

Triple negativo	257	19.2
Hormonales HER2(-)	533	39.8
Hormonales HER2(+)	128	9.6
HER2 puro	195	14.6
No especificado	227	16.9

T: tamaño tumoral, N: compromiso ganglionar, Según TNM de la American Joint Committee on cáncer. HER2: receptor de crecimiento epidérmico humano tipo 2.

El IMC se distribuyó de la siguiente manera: IMC <18.5 (bajo peso) en 1.1 % (n=15), IMC entre 18.5-24.99 (peso normal) en 25.7 % (n=345), IMC mayor igual a 25 y menor a 30 (sobrepeso) en 43.4 % (n=581), IMC mayor igual a 30 y menor de 40 (obesidad) en 28.1 % (n=376) e IMC mayor igual a 40 (obesidad mórbida) en 1.7 % (n=23) (Ver Figura N° 1).

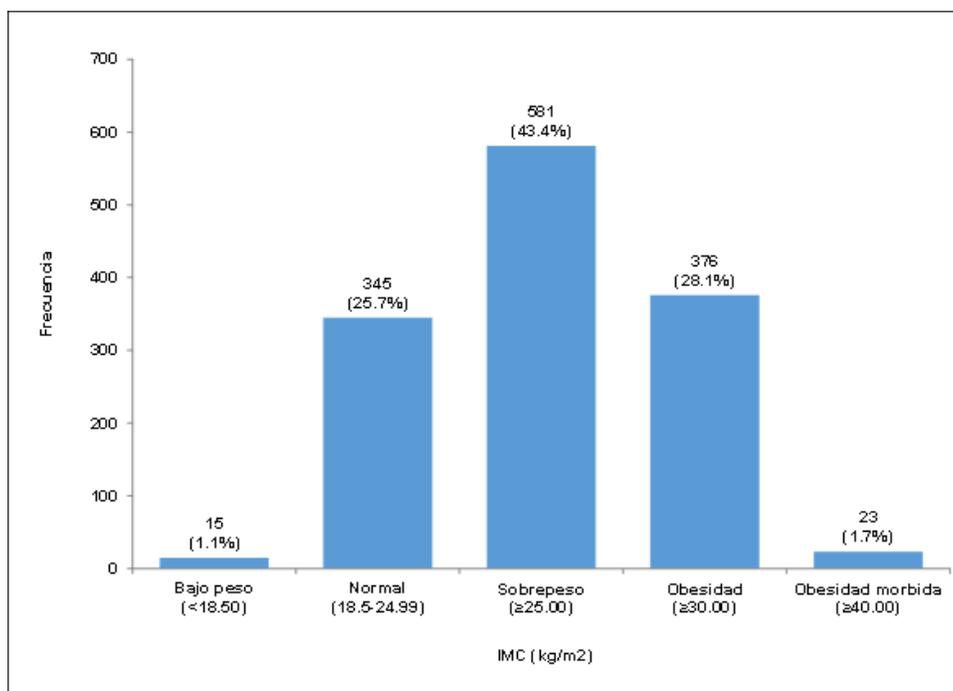


Figura n.º 1. Índice de masa corporal

3.2 Características clínicas según índice de masa corporal

Cuando se evaluó las características de los pacientes con el índice de masa corporal, se encontró, una asociación significativa entre el estado de menopausia y el IMC, presentándose una mayor proporción de pacientes con sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida en el grupo de pacientes postmenopáusicas que en el grupo de premenopáusicas (76.9% y 68.4%, respectivamente) ($p=0.001$).

Así también, se encontró una asociación significativa entre la expresión del receptor de estrógeno y el IMC, una mayor proporción de casos con obesidad y obesidad mórbida en el grupo de mujeres con receptor de estrógeno positivo (32.1% vs 26.5%, respectivamente) ($p=0.04$). Las pacientes con receptor progesterona positiva tuvieron

en mayor proporción sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida comparado con aquellas con receptor de progesterona negativo (76.4% vs 70 %, respectivamente) ($p=0.02$).

Las pacientes con receptor CerbB2 positivo tuvieron una menor proporción de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida comparado con aquellas con receptor CerbB2 negativo o dudoso (76.4% vs 70 %, respectivamente) ($p<0.05$).

Los pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa, en menor porcentaje presentaron sobrepeso, obesidad u obesidad mórbida, comparado con el grupo que no alcanzo respuesta patológica completa (53.6% vs 77.3%, respectivamente) ($p=0.01$).

No se encontró asociación significativa entre el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar, el tipo histológico y la respuesta clínica con el IMC.

3.3 Tratamiento

3.3.1 Tratamiento neoadyuvante

De la población estudiada, 36.4 % ($n=488$) pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante, 3.9 % ($n=52$) recibió radioterapia y 2.1 % ($n=28$) recibió hormonoterapia.

A la evaluación de la respuesta, 4.4 % (59) pacientes presentaron respuesta clínica completa, 21.9 % ($n=293$) alcanzó respuesta parcial, 3.1 % ($n=42$) respuesta clínica estable y 5.1 % ($n=68$) presentó progresión de enfermedad. La evaluación de la respuesta patológica según Miller y Payne, mostró que el 2.1 % ($n=28$) presentó respuesta patológica grado 1, 5.5 % ($n=74$) pacientes, respuesta grado 2, 9.1 % ($n=122$) respuesta grado 3, 4.6 % ($n=61$) con respuesta grado 4 y 2.9 % ($n=39$) respuesta grado 5.

3.3.2 Tratamiento adyuvante

Respecto al tratamiento adyuvante, recibieron quimioterapia adyuvante 53.5% (n=717) pacientes, los tipos tratamiento recibido, incluyeron doxorrubicina y ciclofosfamida (AC) seguido de paclitaxel fue administrado en 65.8 % (n=472), solo AC en 18 % (n=129), paclitaxel en 7 % (n=50), 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC) en 1.8 % (n=13). (Ver Tabla n.º 2)

Radioterapia fue administrado en forma adyuvante en 57.3% (n=768) pacientes. Hormonoterapia adyuvante fue administrado en 49.9 % (n=668), los tipos de hormonoterapia administrado fueron tamoxifeno medicado en 49.3 % (n=329) pacientes, anastrozol en 47.5 % (n=317), letrozol en 1.9 % (n=13), tamoxifeno y análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en 0.6% (n=4), exemestane en 0.4% (n=3) y 0.3% (n=2) recibieron otros tratamientos hormonales adyuvantes. (Ver Tabla n.º 2)

Tabla n.º 2. Tratamiento adyuvante

Tratamiento	Frecuencia	%
Quimioterapia		
Sí	717	53.5
No	472	35.2
No especificado	151	11.3
Esquema adyuvante*		
AC + Paclitaxel	472	65.8
AC	129	18.0
Paclitaxel	50	7.0

FAC	13	1.8
Otros	48	6.7
No especificado	5	0.7
Radioterapia		
Sí	768	57.3
No	390	29.1
No especificado	182	13.6
Hormonoterapia		
Sí	668	49.9
No	412	30.7
No especificado	260	19.4
Tipo de hormona**		
Tamoxifeno	329	49.3
Anastrozol	317	47.5
Letrozol	13	1.9
Tamoxifeno + LHRH	4	0.6
Exemestane	3	0.4
Otros	2	0.3

* En pacientes que recibieron quimioterapia. ** En pacientes que recibieron hormonoterapia. LHRH: Hormona liberadora de la hormona luteinizante.

3.4 Características de la recurrencia

La recurrencia en la mama ipsilateral se presentó en 4.7% (n=63) pacientes, recurrencia en la axila ipsilateral en 52 (3.9%), recurrencia a nivel de tejido celular subcutáneo en 3.7% (n=49) y 2.4% (n=32) presentaron recurrencia a nivel infraclavicular.

Según la recurrencia a distancia, 5.9% (n=79) presentó recurrencia a nivel pulmonar, 5% (n=67) a nivel óseo, 4.3% (n=57) a nivel hepático, 3.8% (n=51) a nivel del sistema

nervioso central, 2.5% (n=33) presentó recurrencia a nivel de ganglios linfáticos, 1.9% (n=25) en pleura, 1.3% (n=17) en mama contralateral, 0.2% (n=3) en ovario, 0.1% (n=3) en peritoneo, 0.1% (n=1) en médula ósea, 0.1% (n=1) en meninges y 0.1% (n=1) en pericardio (Ver Tabla n.º 3).

Tabla n.º 3. Ubicación de las recurrencias por cáncer de mama

Recurrencia	Frecuencia	%
Recurrencia local		
Mama ipsilateral	63	4.7
Axila ipsilateral	52	3.9
tejido celular subcutáneo	49	3.7
Infra clavicular ipsilateral	32	2.4
Recurrencia a distancia		
Pulmón	79	5.9
Hueso	67	5.0
Hígado	57	4.3
Sistema nervioso central	51	3.8
Ganglios linfáticos	33	2.5
Pleura	25	1.9
Mama contra lateral	17	1.3
Ovario	3	0.2
Peritoneo	3	0.2
Médula ósea	1	0.1
Meninges	1	0.1
Pericardio	1	0.1

3.5 Sobrevida

Para la estimación de la sobrevida global, la mediana de tiempo de seguimiento fue 43 meses. En los pacientes con obesidad mórbida no se produjeron fallecimientos, en aquellos con obesidad la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 98.2%, 90.3.% y 84.9%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso fue 97.5%, 92% y 87.9%, respectivamente y en el grupo con bajo peso se estimó 86.7%, 65% y 65%, respectivamente. Los pacientes con bajo peso presentaron menor sobrevida en forma significativa ($p=0.02$) (Ver Figura n.º 2)

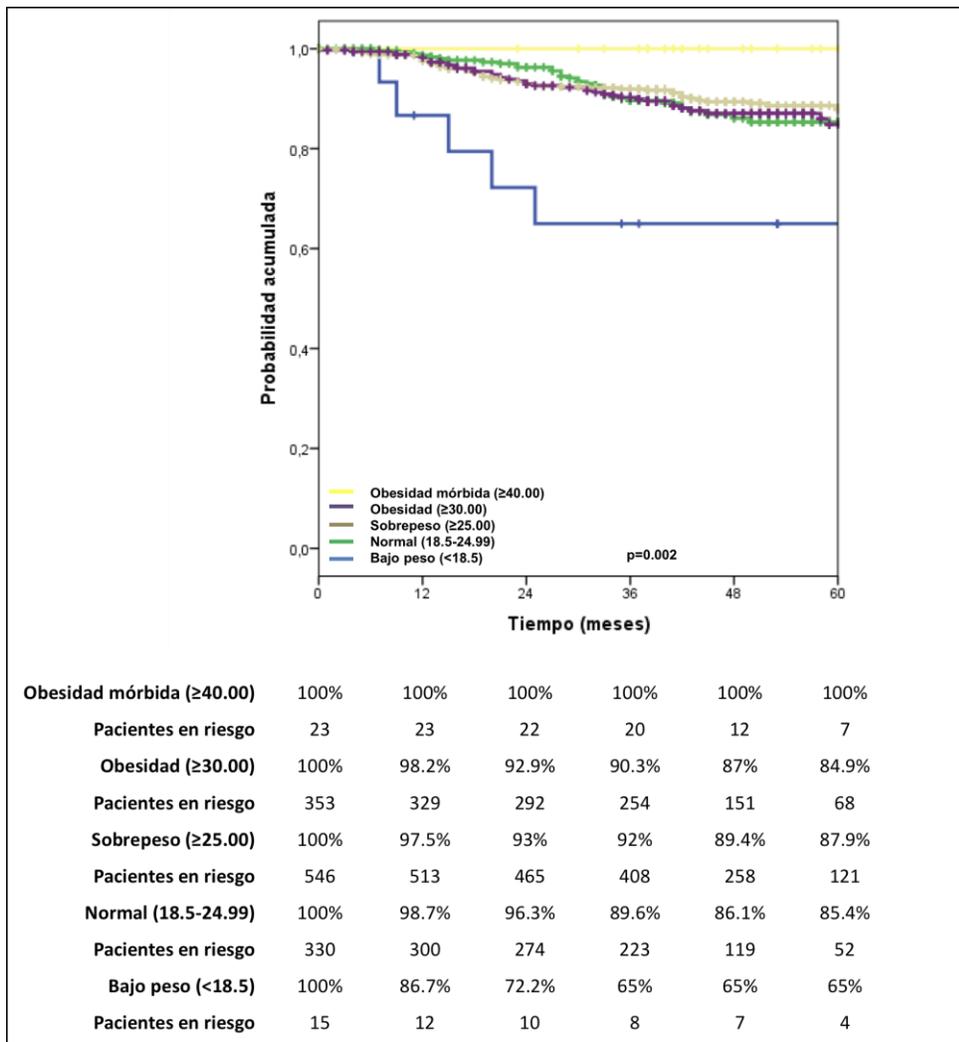


Figura n.º 2. Curvas estimadas de la sobrevida global según nivel de IMC

En el grupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo, en los casos con obesidad mórbida no se produjeron fallecimientos, en aquellos con obesidad la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 96.8%, 78.5% y 75.9%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 93%, 81.7% y 79.7%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 95.5%, 84% y 78%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso no se produjeron decesos. En el grupo de

pacientes con cáncer de mama triple negativo no se encontró diferencias en la sobrevida global según el nivel de IMC.

En el grupo de pacientes con cáncer de mama hormonal (+) HER2 (-), en los casos con obesidad mórbida no se produjeron fallecimientos, en aquellos con obesidad la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 99.4%, 95.9% y 93.8%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 99%, 95% y 92.2%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 100%, 91.3% y 89.5%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso se estimó en 75% y 75% a 1 año y 3 años, respectivamente. En el grupo de pacientes con cáncer de mama hormonal HER2 (-) no se encontró diferencias en la sobrevida global según el nivel de IMC.

En el grupo de pacientes con cáncer de mama hormonal positivo HER2 (+), no hubo casos con obesidad mórbida, en aquellos con obesidad la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 100%, 89.1% y 84.4%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 97.8%, 95.5% y 89%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 97.6%, 89.9% y 86.3%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso no se produjeron decesos. En el grupo de pacientes con cáncer de mama hormonal positivo HER2 (+), no se encontró diferencias en la sobrevida global según el nivel de IMC.

En el grupo de pacientes con cáncer de mama HER2 (+) sin expresión hormonal, no hubo casos con obesidad mórbida, en aquellos con obesidad la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 93.2%, 83.1% y 62.8%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 97.1%, 86.5% y 81.5%, respectivamente; en

aquellos con IMC normal se estimó en 100%, 85.4% y 85.4%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso se estimó en 100%, 33.3% y 33.3%. En el grupo de pacientes con cáncer de mama HER2 (+), sin expresión hormonal se encontró diferencias en la sobrevida global según el nivel de IMC, las pacientes con cáncer de mama HER2 (+) sin expresión hormonal con bajo peso presentan un tiempo de vida inferior (Ver Figura n.º 3).

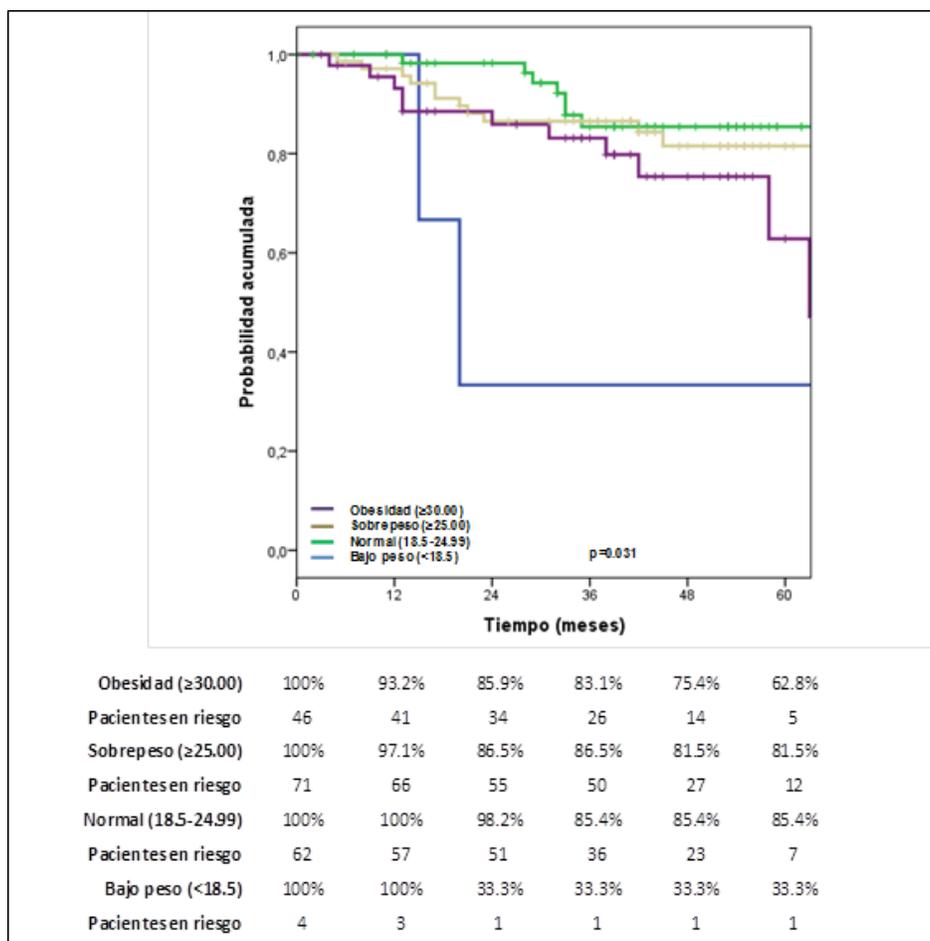


Figura n.º 3. Curvas estimadas de la sobrevida global según nivel de IMC en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) sin expresión hormonal

Sobrevida según estado menopáusico

En las pacientes premenopáusicas la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años se estimó en 98%, 88.3% y 85.3%, respectivamente; y en el grupo de pacientes post menopáusicas se estimó en 97.9%, 92.7% y 87.3%, respectivamente. No se encontró diferencias en la sobrevida global según el estado menopáusico.

En el grupo de pacientes premenopáusicas, los casos con obesidad mórbida no presentaron fallecimientos, en aquellos con obesidad la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 98.5%, 85.4% y 83%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 97%, 89.7% y 88.5%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 99.4%, 88.2% y 82.2%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso se estimó en 80%, 80% y 80%, respectivamente; no se encontró diferencia significativa.

En el grupo de pacientes postmenopáusicas, las pacientes con obesidad mórbida no presentaron fallecimientos, en aquellos con obesidad la sobrevida global a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 98.1%, 93.3% y 86.6%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 98%, 93.7% y 87.6%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 97.9%, 91.3% y 89.4%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso se estimó en 90%, 56.3% y 56.3%, respectivamente. En el grupo de pacientes post menopáusicas se encontró diferencias en la sobrevida global según el nivel de IMC, las pacientes postmenopáusicas con bajo peso presentan un tiempo de vida inferior (Ver Figura n.º 4).

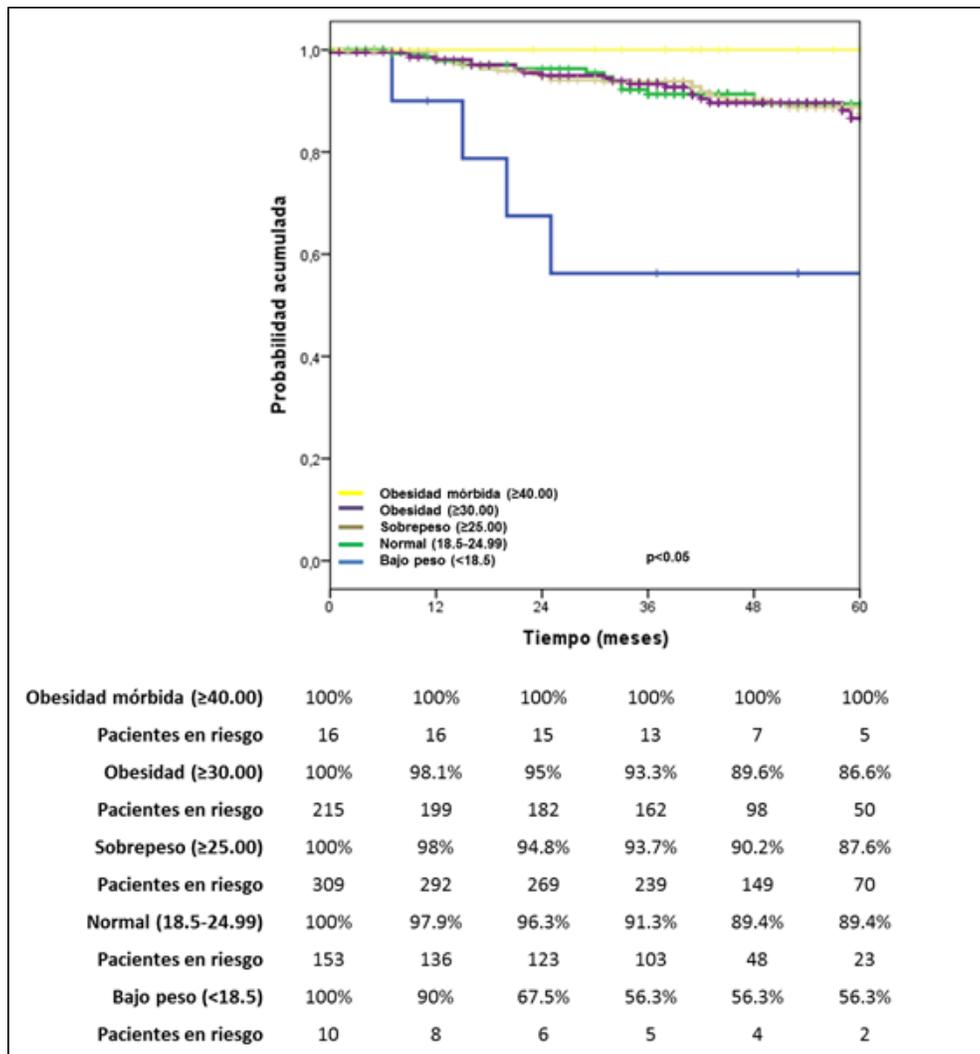


Figura n.º 4. Curvas estimadas de la sobrevida global según nivel de IMC en pacientes postmenopáusicas

Análisis univariado y multivariado

En la Tabla n.º 4 se analiza, a través de la regresión de Cox, el efecto del IMC en la sobrevida global, tanto de manera individual (análisis univariado) y luego de ajustar el efecto de las características como estado menopáusico, tamaño tumoral (T), compromiso ganglionar (N), tipo histológico, grado histológico y subtipo molecular

(análisis multivariado). Se observa que el IMC no influye en la sobrevida, en presencia de estas variables.

Tabla n.º 4. Análisis univariado y multivariado de la regresión de Cox para la sobrevida global

Variable	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
IMC						
Bajo peso	1.00			1.00		
Normal	0.31	0.121-0.781	0.013	0.41	0.122-1.359	0.144
Sobrepeso	0.25	0.101-0.629	0.003	0.42	0.127-1.376	0.151
Obesidad	0.29	0.116-0.739	0.009	0.45	0.136-1.495	0.193
Estado menopáusico						
Premenopáusica	1.00			1.00		
Postmenopáusica	0.74	0.531-1.036	0.079	0.65	0.439-0.953	0.028
T						
T1	1.00			1.00		
T2	1.71	0.747-3.892	0.205	1.42	0.535-3.790	0.480
T3	3.38	1.471-7.760	0.004	2.25	0.818-6.176	0.117
T4	11.68	5.375-25.387	<0.05	7.29	2.767-19.206	<0.05
N						
N0	1.00			1.00		
N1	3.05	1.969-4.735	<0.05	1.49	0.914-2.456	0.109

N2	4.07	1.904-8.678	<0.05	1.03	0.422-2.515	0.947
N3	14.49	7.848-26.784	<0.05	3.85	1.762-8.398	0.001
Tipo histológico						
Ductal	1.00			1.00		
Lobulillar	0.47	0.116-1.895	0.288	0.46	0.061-3.484	0.454
Otros	0.55	0.176-1.736	0.310	0.83	0.197-3.460	0.793
Grado histológico						
GI	1.00			1.00		
GII	2.08	0.278-15.579	0.476	1.08	0.137-8.448	0.943
GIII	6.76	0.944-48.412	0.057	2.01	0.264-15.234	0.501
Subtipos moleculares						
Triple negativo	1.00			1.00		
Hormonales HER2 (-)	0.31	0.196-0.483	<0.05	0.58	0.352-0.940	0.027
Hormonales HER2 (+)	0.52	0.279-0.962	0.037	0.44	0.211-0.917	0.028
HER2 (+) sin expresión hormonal	0.92	0.583-1.461	0.731	0.86	0.515-1.425	0.551

Sobrevida libre de recurrencia

La mediana de tiempo de seguimiento para la sobrevida libre de recurrencia fue 41 meses. En el grupo con obesidad mórbida la sobrevida libre de recurrencia a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 100%, 86.1% y 80%, respectivamente; en el grupo con

obesidad fue 92.3%, 77.6% y 71.8%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso fue 92.2%, 80.4% y 73.4%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 92.9%, 74% y 67.9%, respectivamente; en el grupo con bajo peso fue 78.6%, 64.3% y 55.1%, no se encontró diferencia significativa entre las curvas.

En el grupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo, los pacientes con obesidad mórbida presentaron una sobrevida libre de recurrencia a 1 años, 3 años y 5 años, en 100%, 50% y 50%, respectivamente; aquellos con obesidad, en 79.4%, 57.7% y 55.1%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso, en 85.4%, 65.7% y 61.1%, respectivamente; en aquellos con IMC normal, en 87.1%, 62.5% y 59.7%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso no se produjeron decesos. No se encontró diferencia significativa.

En el grupo de pacientes con cáncer de mama hormonal (+) HER2 (-), los pacientes con obesidad mórbida presentaron una sobrevida libre de recurrencia a 1, 3 y 5 años, en 100%, 93.3% y 84.8%, respectivamente; aquellos con obesidad, en 98%, 89.8% y 87%, respectivamente; los pacientes con sobrepeso, en 97.1%, 90.9% y 86.2%, respectivamente; aquellos con IMC normal en 98%, 88.1% y 76.9%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso en 75% y 75% a 1 y 3 años, respectivamente. No se halló diferencia estadísticamente significativa.

En el grupo de pacientes con cáncer de mama hormonal (+) HER2 (+), no se encontró casos con obesidad mórbida, y en aquellos con obesidad, la sobrevida libre de recurrencia a 1, 3 y 5 años, se estimó en 96.7%, 70% y 61.2%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 95.6%, 88.6% y 78.2%, respectivamente; en

aquellos con IMC normal se estimó en 95.1%, 67% y 60.9%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso no se produjeron recurrencias. En el grupo de pacientes con cáncer de mama hormonal (+) HER2 (+), no se encontró diferencias en la sobrevida libre de recurrencia según el nivel de IMC.

En el grupo de pacientes con cáncer de mama HER2 (+) sin expresión hormonal, no hubo casos con obesidad mórbida, en aquellos con obesidad la sobrevida libre de recurrencia a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 88.1%, 62.8% y 57.5%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 84.3%, 64.6% y 52.5%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 88.1%, 66.2% y 61.2%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso se estimó en 50%, 25% y 25%, respectivamente. En el grupo de pacientes con cáncer de mama HER2 (+), sin expresión hormonal no se encontró diferencias en la sobrevida libre de recurrencia según el nivel de IMC.

En las pacientes premenopáusicas, la sobrevida libre de recurrencia a 1 año, 3 años y 5 años se estimó en 92.5%, 77.4% y 70.7%, respectivamente; y en el grupo de pacientes postmenopáusicas se estimó en 92.3%, 78.2% y 72%, respectivamente. No se encontró diferencias en la sobrevida libre de recurrencia según el estado menopáusico.

En el grupo de pacientes premenopáusicas, en los casos con obesidad mórbida la sobrevida libre de recurrencia a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 100%, 85.7% y 85.7%, respectivamente; en aquellos con obesidad se estimó en 92.3%, 75.9% y 69.7%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 90.6%, 78.6% y 73.6%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 95.2%, 76.3% y

66.4%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso se estimó 80%, 80% y 80%, respectivamente. En el grupo de pacientes premenopáusicas no se encontró diferencias en la sobrevida libre de recurrencia según el nivel de IMC.

En el grupo de pacientes postmenopáusicas, en los casos con obesidad mórbida la sobrevida libre de recurrencia a 1 año, 3 años y 5 años, se estimó en 100%, 86.7% y 77%, respectivamente; en aquellos con obesidad se estimó en 92.2%, 78.5% y 73.1%, respectivamente; en el grupo con sobrepeso se estimó en 93.3%, 81.6% y 73.4%, respectivamente; en aquellos con IMC normal se estimó en 90.2%, 71.2% y 69.9%, respectivamente; y en el grupo con bajo peso se estimó 77.8%, 55.6% y 41.7%, respectivamente. En el grupo de pacientes postmenopáusicas, no se encontró diferencias en la sobrevida libre de recurrencia según el nivel de IMC.

En la Tabla n.º 5 se observa el efecto del IMC en la sobrevida libre de recurrencia, tanto de manera individual (análisis univariado) y luego de ajustar el efecto de las características estado menopáusico, tamaño tumoral (T), compromiso ganglionar (N), tipo histológico, grado histológico y subtipo molecular (análisis multivariado). Se observa que el IMC no influencia en la recurrencia en presencia de estas variables.

Tabla N° 5. Análisis univariado y multivariado de la regresión de Cox para la sobrevida libre de recurrencia

Variable	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
IMC						
Bajo peso	1.00			1.00		
Normal	0.64	0.278-1.456	0.285	0.80	0.288-2.225	0.669
Sobrepeso	0.50	0.219-1.129	0.095	0.68	0.244-1.875	0.453
Obesidad	0.54	0.237-1.238	0.146	0.79	0.283-2.183	0.644
Estado menopáusico						
Premenopáusica	1.00			1.00		
Postmenopáusica	0.95	0.756-1.182	0.622	0.95	0.726-1.236	0.688
T						
T1	1.00			1.00		
T2	1.61	0.986-2.635	0.057	1.80	0.914-3.548	0.089
T3	3.64	2.225-5.937	<0.05	3.40	1.707-6.789	0.001
T4	8.44	5.259-13.537	<0.05	7.01	3.53-13.912	<0.05
N						
N0	1.00			1.00		
N1	2.69	2.038-3.551	<0.05	1.84	1.31-2.59	<0.05

N2	6.59	4.288-10.138	<0.05	1.78	0.979-3.224	0.059
----	------	--------------	-----------------	------	-------------	-------

N3	10.66	6.709-16.927	<0.05	3.25	1.755-6.007	<0.05
----	-------	--------------	-----------------	------	-------------	-----------------

Tipo histológico

Ductal	1.00			1.00		
--------	------	--	--	------	--	--

Lobulillar	0.63	0.280-1.412	0.261	0.34	0.083-1.412	0.138
------------	------	-------------	-------	------	-------------	-------

Otros	0.55	0.260-1.162	0.117	0.57	0.180-1.826	0.346
-------	------	-------------	-------	------	-------------	-------

Grado histológico

GI	1.00			1.00		
----	------	--	--	------	--	--

GII	4.35	1.067-17.728	0.040	1.65	0.397-6.880	0.490
-----	------	--------------	--------------	------	-------------	-------

GIII	7.00	1.740-28.182	0.006	1.56	0.379-6.456	0.536
------	------	--------------	--------------	------	-------------	-------

Subtipos moleculares

Triple negativo	1.00			1.00		
-----------------	------	--	--	------	--	--

Hormonales HER2 (-)	0.27	0.198-0.374	<0.05	0.40	0.282-0.577	<0.05
---------------------	------	-------------	-----------------	------	-------------	-----------------

Hormonales HER2 (+)	0.63	0.427-0.940	0.023	0.67	0.431-1.034	0.070
---------------------	------	-------------	--------------	------	-------------	-------

HER2 (+) sin expresión hormonal	1.01	0.735-1.374	0.977	1.01	0.714-1.423	0.965
---------------------------------	------	-------------	-------	------	-------------	-------

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo por objetivo determinar la asociación entre masa corporal evaluada mediante el índice de masa corporal al diagnóstico y la sobrevida en cáncer de mama no metastásico.

La mediana de edad al diagnóstico, estuvo en relación al mayor porcentaje de mujeres postmenopáusicas en la población estudiada; y el tipo de cáncer de mama más frecuente fue el adenocarcinoma ductal de alto grado, localmente avanzado y con expresión hormonal, lo que está en relación a las características globales del cáncer de mama.

Se observó claramente una mayor proporción de pacientes que presentó un índice de masa corporal en nivel de sobrepeso, seguido de obesidad, lo cual se encuentra en relación a la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las mujeres adultas en el Perú; para el año 2009-2010, según un estudio basado en la encuesta nacional de hogares, las mujeres entre los 30-59 años presentaron una prevalencia de sobrepeso de 41.1% y de obesidad de 24.7% (19).

Respecto a la características que se asociaron con el IMC, las mujeres con cáncer de mama en estado de postmenopausia muestran con más frecuencia mayores niveles de IMC, lo cual tiene su racional en varios estudios que han demostrado que el aumento de la grasa troncular y visceral durante la menopausia, lo que es independiente de los efectos de la edad, se encuentra relacionado con la disminución de los niveles de estrógenos (20,21). En las mujeres postmenopáusicas, existe un incremento

significativo de la estrona, estradiol total y libre, que se asocia con un incremento del IMC (22).

Además, las mujeres con cáncer de mama y expresión del receptor de estrógeno presentaron mayor probabilidad de tener un índice de masa corporal en sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida, asociación que ha sido vista en pacientes con obesidad o incremento de peso en tumores con receptor de estrógeno positivo (23); por ejemplo, las mujeres postmenopáusicas en particular, aquellas obesas con cáncer de mama a menudo presenta receptor de estrógeno positivo, lo cual soporta la asociación entre la obesidad con el incremento de los estrógenos circulantes y el desarrollo tumoral (24). Otro estudio de casos y controles en pacientes con cáncer de mama con diferentes grados de obesidad encontró diferencia significativa entre los niveles de expresión de receptores estrógeno y progesterona entre los pacientes obesos y con peso normal, concluyendo que la obesidad puede jugar un rol significativo en la expresión genética de los receptores de estrógeno, lo que podría afectar la progresión y proliferación de las células de cáncer de mama (25).

En este estudio, las pacientes con receptor CerbB2 positivo tuvieron una menor proporción de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida, un estudio encontró que la disminución de la expresión CerbB2 se asoció con el incremento en quintiles del índice de masa corporal y en el análisis multivariado, y el IMC fue un predictor de la sobreexpresión de CerbB2 en pacientes con cáncer de mama operable mayores de 50 años o en estado postmenopáusico (26).

Existen datos limitados sobre la relevancia del IMC en la respuesta patológica luego de la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, en el presente estudio se observó que las mujeres con respuesta patológica tuvieron menor sobrepeso u obesidad. En relación a ello, la evidencia es poco clara, un metaanálisis que incluyó 324 mujeres con cáncer de mama no metastásico, halló que el IMC no se estableció como factor clínico relevante; solo la invasión linfovascular, el grado histológico 3, el subtipo HER2 mostraron tener valor predictivo y pronóstico en pacientes con cáncer de mama que reciben neoadyuvancia (27). Por otro lado, un estudio realizado en 1169 pacientes con cáncer de mama operable que fueron sometidos a cirugía luego del tratamiento en M. D. Anderson Cancer Center; encontró que un IMC elevado se asoció con malos resultados en la tasa de respuesta patológica completa luego de la neoadyuvancia y además, se asoció con menor supervivencia (28). Un estudio realizado en 307 pacientes chinas con cáncer de mama sometidas a neoadyuvancia en el hospital de Changai, encontró que un IMC alto se asoció con peores resultados en la respuesta patológica luego del tratamiento neoadyuvante. Por lo anterior, se puede concluir que es necesario investigar los mecanismos por los cuales, el índice de masa corporal puede influenciar sobre la respuesta tumoral al tratamiento y de la misma forma debería considerarse un método adecuado para el cálculo correcto de las dosis de tratamiento sistémico en pacientes con IMC elevado (29).

En el presente estudio, se observó que las mujeres con IMC bajo (bajo peso) presentaron menor supervivencia global, y por el contrario las mujeres con sobrepeso y obesidad mostraron mejores tasas de supervivencia global, llamando la atención, que

un mayor IMC se relaciona con mayor sobrevida, aunque cualquier conclusión respecto a la sobrevida en relación al IMC debe tomarse con cautela debido a la poca cantidad de pacientes en el grupo de bajo peso. Esta relación se presentó también en el grupo de mujeres postmenopáusicas y en el de mujeres con cáncer de mama HER 2 (+) sin expresión hormonal.

La evidencia científica de la asociación entre supervivencia e IMC no es categórica y puede estar influenciada a otras variables como el estado hormonal, el tipo histológico, el fenotipo u otras características; hay estudios que, no han demostrado el efecto negativo del IMC en la supervivencia; por ejemplo, un estudio evaluó 15 538 pacientes con cáncer de mama no metastásico en diferentes estadios clínicos de 4 protocolos del NSABP, mostró resultados diversos; solo en el estudio B-30, el incremento del IMC fue significativamente relacionado con la supervivencia, a mayor IMC se evidenció mayor riesgo de muerte o recurrencia; en un análisis aparte, se encontró que la relación fue solo en aquellas con cáncer de mama con expresión del receptor de estrógeno y en el grupo tratado con doxorubicina y ciclofosfamida. Así también, el incremento del IMC durante el tratamiento fue asociado significativamente con la recurrencia, especialmente en cáncer de mama con expresión de receptor de estrógeno (30).

Existe evidencia que muestra que la obesidad y/o obesidad mórbida (IMC >40) empeora el pronóstico en forma significativa en pacientes con cáncer de mama temprano (17). Un metaanálisis que incluyó 213 075 pacientes con cáncer de mama de 22 estudios, encontró que la obesidad se asoció con pobre supervivencia en pacientes con cáncer de mama pre y postmenopáusicas, independientemente del momento de la

medición del IMC (al diagnóstico o durante el tratamiento); así también, el sobrepeso se ha relacionado con una elevada mortalidad especialmente en las mujeres posmenopáusicas (31,32).

Otros estudios han encontrado una asociación significativa entre el IMC con la supervivencia en cáncer de mama, tanto, en el grupo de pacientes con expresión hormonal positiva y en pacientes menopáusicas. Un estudio realizado en 36210 pacientes con ancestro europeo, encontró que el IMC genético se asocia con una menor sobrevida específica por cáncer de mama, los casos de expresión positiva de receptores de estrógeno tuvieron un HR 1.1 (IC 95%, 1.01-1.22, $p=0.03$); y no se encontró asociación en los casos con expresión negativa de receptores de estrógeno HR 1.00 (IC 95%, 0.89-1.13, $p=0.03$) (33). Por otro lado, en el estudio de Li Sun et al., en 2018, mediante un análisis estratificado se encontró que el IMC en sobrepeso se asoció con mayor riesgo de recurrencia y mortalidad dentro de los 5 años del diagnóstico de cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas pero no en las pacientes premenopáusicas, además la obesidad resultó un predictor independiente de peor tasa de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama, independiente del estado menopáusico (32).

En este estudio no se encontró asociación entre el IMC y la recurrencia en cáncer de mama no metastásico; en relación a ello, Biganzoli E. et al., en 2017, encontró una asociación entre el IMC al momento del diagnóstico y la recurrencia a distancia a través del tiempo (dinámica), observándose esta asociación principalmente después de 5 años de seguimiento (34).

Aunque, la evidencia que apoya el peor pronóstico que le confiere el sobrepeso y obesidad al cáncer de mama, se encontró una supervivencia mayor para este grupo de pacientes, que en las de bajo peso; Masaaki Kawai et al., en 2016, en un estudio basado en el registro de cáncer de mama nacional de Japón, encontró que el bajo peso se asocio con mayor riesgo de muerte por todas las causas en la población estudiada (HR 1.41, IC 95% 1.16-1.71) y en el grupo de pacientes postmenopáusicas (HR 1.45, IC 95% 1.15-1.84); mientras que, la obesidad se asoció con mayor riesgo de muerte por cualquier causa y específicamente por cáncer de mama en la población estudiada y en el subgrupo de pacientes postmenopáusicas y en fenotipos con expresión hormonal (35).

Aunque los efectos del IMC sobre el pronóstico del cáncer de mama es aún controversial, entre los posibles mecanismos que expliquen su asociación, son las siguientes: algunos autores reportan que en pacientes postmenopáusicas con IMC elevado, existe un incremento de la producción de estrógeno periférico a través del tejido adiposo y la reducción de la cantidad de globulina de unión a hormonas sexuales; lo cual refuerza la actividad aromatasa y estimula el crecimiento anormal de la glándula mamaria (12,36). En ese sentido, el beneficio de los inhibidores de aromatasa se disminuye en mujeres postmenopáusicas con obesidad (37). Así también las mujeres con IMC elevado pueden presentar incremento de los niveles de insulina, del factor de crecimiento similar a la insulina y de hormonas con potente actividad mitogénica (38). La actividad paracrina de la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa y la generación de un microambiente inflamatorio puede promover el crecimiento tumoral y

la metástasis (39); numerosas citoquinas producidas por las células adiposas pueden promover la progresión del cáncer de mama, inhibiendo la actividad inmune antitumoral y estimulando la actividad angiogénica del cáncer de mama (40). Por lo que, un IMC elevado puede inducir el desarrollo del cáncer de mama y de perjudicar la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, los mecanismos biológicos que pueden explicar el mal pronóstico que otorga el bajo peso a los pacientes con cáncer de mama son: la disminución de las reservas fisiológicas (lo cual puede hacer a los pacientes más vulnerable a los efectos adversos); la menor tolerancia a los tratamientos anticancerígenos con alto riesgo de complicaciones y; además, el bajo peso se asocia a condiciones de malnutrición, desordenes inflamatorios, autoinmunes y disfunción multiorgánica con afectación del sistema inmune. Sin embargo; se debe considerar el bajo peso tiene diferentes categorías, incluyendo personas saludables; por lo que, diversos mecanismos deben ser estudiados (41, 42).

Una de las principales fortalezas de este estudio es la cantidad de pacientes evaluadas, lo cual puede aumentar valor a los resultados; además del tiempo de seguimiento para la evaluación de la sobrevida. Dentro de las debilidades se encuentra el número el importante de casos en los que no se puede tener la información de las variables investigadas. Por otro lado, sería importante estudiar los efectos de la variación del IMC sobre la respuesta al tratamiento y pronóstico.

En este estudio, los resultados mostraron claramente que el bajo peso al momento del diagnóstico es un factor pronóstico en cáncer de mama no metastásico. Esta asociación

debe conducir al clínico a realizar el proceso diagnóstico del estado nutricional y realizar las medidas correctivas para un manejo óptimo e integral del cáncer de mama y la consideración de la importancia de la variación del peso durante la evolución del tratamiento lo cual debería ser evaluado en estudios posteriores.

CONCLUSIONES

1. La masa corporal se correlaciona con la sobrevida en pacientes con cáncer de mama no metastásico.
2. El bajo peso al diagnóstico, expresado como un IMC <18.5 kg se asocia en forma negativa con la sobrevida global en pacientes con cáncer de mama no metastásica.
3. El bajo peso en pacientes con cáncer de mama no metastásico brinda peor pronóstico; especialmente en pacientes con sobreexpresión de CerbB2 sin expresión de receptores hormonales y en postmenopaúsicas.
4. La masa corporal se asocia con características del cáncer de mama no metastásico como por ejemplo: la expresión de receptores hormonales y/o sobreexpresión de CerbB2; así como, con la respuesta al tratamiento oncológico. Sin embargo, no se demostró una asociación independiente.
5. Las pacientes con cáncer mama no metastásico presentan sobrepeso u obesidad con mayor frecuencia, al momento de diagnóstico. Comorbilidad que puede actuar negativamente con la evolución de la enfermedad oncológica.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda, realizar estudios adicionales en una mayor cantidad de pacientes con cáncer de mama considerando los diferentes estadios de enfermedad y evaluar la asociación del IMC con la sobrevida en forma dependiente e independiente.
2. Se debe considerar la evaluación del IMC no solo al momento del diagnóstico, sino también, durante el tratamiento y el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama no metastásico; para así determinar el verdadero impacto del IMC sobre la evolución o fases de manejo de IMC; con el objetivo de modular o corregir la masa corporal en el punto más oportuno.
3. En pacientes con cáncer de mama no metastásico postmenopáusicas en quienes se ha encontrado asociación con el IMC, debe estudiarse el impacto del IMC en la sobrevida y en la respuesta al tratamiento.
4. Debe estudiarse esta relación en un grupo de pacientes seleccionado (según características clínicas o patológicas), idealmente en forma prospectiva y con características homogéneas para determinar el verdadero impacto del IMC en la sobrevida, a fin de abordar con éxito el cáncer de mama en pacientes con alteración del estado nutricional.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
2. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de cáncer de lima metropolitana. incidencia y mortalidad 2010--2012. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2016.
3. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Álvarez-Dongo D, Sánchez-Abanto J, Gómez-Guizado G, Tarqui-Mamani C. [Overweight and obesity: prevalence and determining social factors of overweight in the Peruvian population (2009-2010)]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012 Jul;29(3):303–13.
5. Herrera-Covarrubias D, Coria-Avila GA, Fernández-Pomares C, Aranda-Abreu GE, Denes JM, Hernández ME. La obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2015 Dec 6;32(4):766–76.
6. Bray GA. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr*. 2002 Nov;132(11 Suppl):3451S – 3455S.
7. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García López AP, Álvarez Ferré J, Padilla López CA, Guisado Barrilao R, et al. Obesidad y su implicación en el cáncer

de mama. *Nutr Hosp.* 2011;26(4):899–903.

8. Rojas-Camayo J, Huamaní I. Historia de obesidad como factor asociado al cáncer de mama en pacientes de un hospital público del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2009 Sep 30 [citado 2018 Dec 31];26(3). Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/1386/1380>.

9. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press, Michael F. Estrogens, Progestogens, Normal Breast Cell Proliferation, and Breast Cancer Risk. *Epidemiol Rev*; 1993 Jan 1;15(1):17–30.

10. 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. *Lancet.* 1997 Oct 11;350(9084):1047–59.

11. Bliss JM, Gray R. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet.* 2003 Oct 18;362(9392):1328–9.

12. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Aug 20;95(16):1218–26.

13. Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam C-M, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol*; 2004

Jun;15(6):875–84.

14. Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, Castillo A, Slattery ML, Sternfeld B, et al. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2008 Dec;19(10):1319–28.

15. Bao P-P, Cai H, Peng P, Gu K, Su Y, Shu X-O, et al. Body mass index and weight change in relation to triple-negative breast cancer survival. *Cancer Causes Control*. 2016 Feb;27(2):229–36.

16. Obesity Increases Breast Cancer Mortality in Premenopausal Women With Estrogen Receptor–Positive Disease - The ASCO Post [Internet]. [cited 2019 Jan 2]. Available from: <http://www.ascopost.com/issues/june-10-2014/obesity-increases-breast-cancer-mortality-in-premenopausal-women-with-estrogen-receptor-positive-disease/>

17. Widschwendter P, Friedl TW, Schwentner L, DeGregorio N, Jaeger B, Schramm A, et al. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial. *Breast Cancer Res*. 2015 Sep 18;17:129.

18. Kawai M, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Niikura N, Anan K, et al. Body mass index and survival after diagnosis of invasive breast cancer: a study based on the Japanese National Clinical Database-Breast Cancer Registry. *Cancer Med*. 2016 Jun;5(6):1328–40.

19. Álvarez-Dongo D, Sánchez-Abanto J, Gómez-Guizado G, Tarqui-Mamani C. Sobrepeso y obesidad: prevalencia y determinantes sociales del exceso de peso en la población peruana (2009-2010). *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012 Sep;29:303–13.
20. Wang Q, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C. Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *Am J Clin Nutr*. 1994 Dec;60(6):843–8.
21. Pavón de Paz I, Alameda Hernando C, Olivar Roldán J. Obesidad y menopausia. *Nutr Hosp*. 2006;21(6):633–7.
22. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology*. 2009 Jun;150(6):2537–42.
23. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 2007 Oct 22;167(19):2091–102.
24. Rose DP, Kominou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004 Aug;5(3):153–65.
25. Esfahlan RJ, Zarghami N, Esfahlan AJ, Mollazadeh M, Nejati K, Nasiri M. The Possible Impact of Obesity on Androgen, Progesterone and Estrogen Receptors (ER α and ER β) Gene Expression in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer*. 2011 Nov 14;5:227–37.

26. Van Mieghem T, Leunen K, Pochet N, De Moor B, De Smet F, Amant F, et al. Body mass index and HER-2 overexpression in breast cancer patients over 50 years of age. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Nov;106(1):127–33.
27. Erbes T, Stickeler E, Rücker G, Buroh S, Asberger J, Dany N, et al. BMI and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Study and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer.* 2016 Aug;16(4):e119–32.
28. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, Buzdar AU, Kau S-W, Bondy M, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 1;26(25):4072–7.
29. Chen S, Chen C-M, Zhou Y, Zhou R-J, Yu K-D, Shao Z-M. Obesity or overweight is associated with worse pathological response to neoadjuvant chemotherapy among Chinese women with breast cancer. *PLoS One.* 2012 Jul 25;7(7):e41380.
30. Cecchini RS, Swain SM, Costantino JP, Rastogi P, Jeong J-H, Anderson SJ, et al. Body Mass Index at Diagnosis and Breast Cancer Survival Prognosis in Clinical Trial Populations from NRG Oncology/NSABP B-30, B-31, B-34, and B-38. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Jan;25(1):51–9.
31. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014

Oct;25(10):1901–14.

32. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine*. 2018 Jun;97(26):e11220.

33. Guo Q, Burgess S, Turman C, Bolla MK, Wang Q, Lush M, et al. Body mass index and breast cancer survival: a Mendelian randomization analysis. *Int J Epidemiol*. 2017 Dec 1;46(6):1814–22.

34. Biganzoli E, Desmedt C, Fornili M, de Azambuja E, Cornez N, Ries F, et al. Recurrence dynamics of breast cancer according to baseline body mass index. *Eur J Cancer*. 2017 Dec;87:10–20.

35. Kawai M, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T. Body mass index and survival after diagnosis of invasive breast cancer: a study based on the Japanese National Clinical Database—Breast Cancer Registry. *Cancer* [Internet]. 2016; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.678>

36. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Feb;23(2):83–9.

37. Folkerd EJ, Dixon JM, Renshaw L, A'Hern RP, Dowsett M. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2977–80.

38. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer*.

2003;45(1):1–16.

39. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Jun;13(2):279–92.

40. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017 Sep;67(5):378–97.

41. Bucholz EM, Krumholz HA, Krumholz HM. Underweight, Markers of Cachexia, and Mortality in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Cohort Study of Elderly Medicare Beneficiaries. *PLoS Med*. 2016 Apr;13(4):e1001998.

42. Chen B, Lai J, Guo L, Dai D, Chen R, Wei G, et al. Adverse effects of being underweight on young female breast cancer patients with lymph node metastases [Internet]. Vol. 11, *Journal of Cancer*. 2020. p. 1976–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.7150/jca.38567>

ANEXOS

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Información general

HC:

Nombre:

DNI:

Teléfono:

Fecha de admisión:

Fecha de nacimiento:

Estado menopaúsico:

Antecedente oncológico:

Antecedentes familiares:

Fecha de biopsia:

Peso:

Talla:

IMC:

2. Características clínicas

Tamaño (T): TX, T1, T2, T3, T4

Compromiso ganglionar (N): NX, N1, N2, N3, N4

Respuesta clínica: respuesta completa, respuesta parcial, respuesta estable, progresión de enfermedad, no evaluable

3. Características patológicas

Tipo histológico:

Tipo de compromiso: In situ ___ Invasivo___

Tamaño (T): pTX, pTis, pT1, pT2, pT3, pT4

Compromiso ganglionar (N): pNX, pN1, pN2, pN3, pN4

Respuesta patológica: Miller y Payne (tumor): grado 1, grado 2, grado 3, grado 4, grado 5, pinder (ganglio): grado 1, grado 2, grado 3, grado 4, grado 5

4. Inmunofenotipo:

Expresión de receptor de estrógeno: positivo:_, negativo:_, no determinado

Expresión de receptor de progesterona: positivo:_, negativo:_, no determinado

Expresión de CerbB2: +, ++, +++, no determinado

5. Tipo de tratamiento neoadyuvante:

Recibió tratamiento neoadyuvante: si_, no_

Tipo de tratamiento neoadyuvante: quimioterapia_, radioterapia_,
hormonoterapia_.

6. Tipo de cirugía: conservadora: __, radical: __

7. Tratamiento adyuvante:

Recibió tratamiento adyuvante: si_, no_

Tipo de tratamiento adyuvante: quimioterapia_, radioterapia_, hormonoterapia_,
tratamiento target:

8. Seguimiento y estado:

Fecha de recurrencia:_, lugar de recurrencia:

Fecha de último seguimiento: _

Estado: vivo_, muerto_

Fecha de fallecimiento_