



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D "Dr. Eduardo Liceaga"
SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA**

**IMPACTO DEL INDICE DE MASA CORPORAL E INTENSIDAD DE DOSIS SOBRE LA
RESPUESTA PATOLÓGICA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE
AVANZADO. TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN EL SERVICIO
DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, "DR. EDUARDO LICEAGA"
O.D. EN EL PERIODO 2011-2014.**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA.**

**PRESENTA:
DR. JOAQUIN ARTURO AMADOR GUSTI.**

**PROFESOR TITULAR:
DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON.**

**ASESOR DE TESIS:
DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON.**

MEXICO, D.F 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A mi esposa por apoyarme en forma incondicional, durante esta etapa de mi vida, ya que significo mi más grande impulso para lograr llevar a término mi residencia.

A mis padres, ya que gracias a ellos he llegado hasta donde estoy el día de hoy, con su apoyo incondicional durante toda mi vida y en los momentos más difíciles de mi vida no dejándome flaquear.

A mis maestros. Que gracias a ellos logre esta etapa de mi vida en el mejor ambiente de profesionalismo, integridad y alto nivel académico.

DEDICATORIA.

A mi familia, por todo el apoyo incondicional que me han brindado por estar a mi lado durante este camino de formación. Con su apoyo incondicional.

A mis maestros ya que sin ellos no sería posible haber llegado hasta el final de mi formación.

RESUMEN.

Objetivo

Determinar el impacto del IMC y la intensidad de dosis en la tasa de respuestas patológicas de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama localmente avanzado, tratados con quimioterapia neoadyuvante.

Material y Métodos

Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, del Período: Enero 2011 hasta Diciembre 2014. Sitio: Oncología HGM. Sujetos: Expedientes de pacientes tratadas en el servicio de Oncología Médica del HGM de enero 2011 hasta Diciembre 2014. Recursos: Aportados por los investigadores. Estadística: Descriptiva. Pruebas de independencia multivariada y frecuencias. Inferencial. Chi-cuadrada para muestras independientes. Significancia estadística: Prefijada en $p < 0.05$. Ética: El proyecto se somete a los Comités de Ética e Investigación del HGM.

Resultados.

Se encontró relación entre el índice de masa corporal, glucosa y colesterol antes de iniciar tratamiento y la intensidad de dosis con la tasa de respuesta patológica completa, siendo determinante un IMC $< 25 \text{ mt}$ ($p: 0.0001$), glucosa antes de iniciar el tratamiento $< 100 \text{ mg/dl}$ (0.005), colesterol total $< 200 \text{ mg}$ ($p: 0.056$) y una intensidad de dosis $> 90\%$ (0.053) para mayor tasa de respuesta patológica.

Conclusión.

El índice de masa corporal $< 25\text{mt}$ determina mayor cantidad de respuestas patológicas. Los niveles elevados de glucosa y colesterol total guardan relación con el IMC y la tasa de respuesta patológica inferior. La intensidad de dosis $>90\%$ determina mayor tasa de respuestas patológicas sin importar el subtipo molecular.

INDICE

I-	INTRODUCCION.	1-3
II-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	4
III-	JUSTIFICACION.	5
IV-	OBJETIVOS.	6
V-	HIPOTESIS.	7
VI-	MARCO TEORICO.	8-20
VII-	MATERIAL Y METODOS.	21,22
VIII-	RESULTADOS.	23,24
IX-	DISCUSION.	25
X-	CONCLUSIONES.	26
XI-	BIBLIOGRAFIA.	27-29
XII-	ANEXOS.	30-32

INTRODUCCION.

La obesidad y el cáncer de mama constituyen dos patologías de extremada prevalencia en la actualidad y con un alto impacto en la sociedad. Numerosas investigaciones han intentado establecer una asociación entre ambos procesos, circunstancia que aún continúa en entredicho.

Por lo que cabe plantear, además, la importancia de los antecedentes familiares de cáncer de mama. De ese modo, en el estudio de casos y controles realizado en nuestro país por Martín-Moreno y colaboradores (1993), referían que hasta un 18% de las mujeres obesas con cáncer de mama tenían antecedentes familiares de este tipo de cáncer. De acuerdo con Ford (1994) y Jemström y colaboradores (1999), serían las mutaciones de los genes *BRCA-1* y *BRCA-2* las causantes de gran parte de los casos con patrón hereditario familiar.

Según Veronesi y colaboradores (2005), la edad de la menarca constituye otro factor de riesgo fundamental en este tipo de tumores. Si se tiene en cuenta que la menarca ha de ir necesariamente precedida de un incremento de la adiposidad corporal, se observa que el exceso de adiposidad, tan necesario para el inicio de la menstruación, constituye un factor de riesgo de padecer cáncer de mama. Por lo tanto, el riesgo de padecer cáncer de mama se multiplica para aquellas pacientes con sobrepeso y obesidad mórbida.

Se cree que los cambios endocrinos que tienen lugar en la obesidad podrían ser los causantes del incremento de la prevalencia de neoplasias mamarias en las mujeres obesas. Se realizó un estudio en el año 2010

sobre grasa corporal y mala alimentación en mujeres con cáncer de mama. Este estudio muestra una amplia prevalencia de sobrepeso y obesidad y una cantidad excesiva de grasa corporal y abdominal tras el diagnóstico de cáncer de mama.

Con respecto a la acción de las hormonas, se ha descrito una importante asociación entre valores elevados de estrógenos circulantes (característico de sujetos obesos) y ciertas neoplasias, como el cáncer de endometrio o el de mama. Por otro lado, se ha detectado un incremento de la prevalencia de cáncer de mama entre mujeres obesas con independencia de la edad. Aunque no está claro que la obesidad sea 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 mujeres obesas, puede ser un factor decisivo.

Hasta hoy se encuentra una clara asociación de pacientes diabéticas y obesas con disminución en la supervivencia global, que ha sido considerado debido a factores como el estrés oxidativo, el mal control glucémico, infecciones asociadas, mala respuesta autoinmune que podrían determinar los niveles altos de insulina en sangre así como leptina. Sin embargo se encuentra en controversia si es que el índice de masa corporal y la diabetes realmente impactan en la tasa de respuesta clínica, patológica y radiológica que pudiera determinar más recaídas y disminución de la sobrevida global.

Se han postulado algunas teorías, ya que los estudios hasta hoy llevados a cabo no aislaron algunos factores importantes como el control metabólico determinado por la toxicidad del tratamiento citotóxico, la nutrición no vigilada que también se observa transgredida en pacientes

con toxicidad gastrointestinal y la disminución “empírica” del médico tratante determinada por la gran dosis calculada en forma ponderal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la actualidad, son numerosos los estudios desarrollados con objeto de verificar la existencia de una relación entre estados de obesidad y ciertos tipos de cáncer. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de ambos procesos y su elevado impacto social, resulta importante e interesante profundizar en su etiología, con objeto de identificar una posible relación causa-efecto entre ambos procesos. Según se desprende de diferentes estudios, la obesidad constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de ciertos tumores malignos como el adenocarcinoma de próstata y cáncer colorrectal en los varones y el de endometrio, ovario y mama, fundamentalmente en mujeres.

Por lo que al encontrar diferentes tasas de respuesta entre las mujeres de nuestra población, con incrementa el número de pacientes con recaídas, consideramos de vital importancia determinar el impacto del índice de Masa Corporal y el síndrome metabólico en la tasa de respuestas patológicas, clínicas y radiológicas de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama del Hospital General de México tratados con quimioterapia neoadyuvante.

Pasa así obtener una ventana de oportunidad y desarrollar un plan de acción e impactar en el factor de riesgo para mala respuesta o número de recaídas en nuestra población.

JUSTIFICACION.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estima que en 2014 murieron 819 000 mujeres por cáncer de mama y, aunque este cáncer está considerado como una enfermedad de países desarrollados, la mayoría (69%) de las defunciones por esa causa se registran en los países en vías de desarrollo (OMS, Carga Mundial de Morbilidad, 2014).

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas normalizadas por edad de hasta 99,4 por 100 000 en América del Norte, América de Central y Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas, pero en aumento.

Las tasas de supervivencia del cáncer mamario varían mucho en todo el mundo, desde el 80% o más en América del Norte, Suecia y Japón, pasando por un 60% aproximadamente en los países de ingresos medios, como el nuestro, hasta cifras inferiores al 40% en los países de ingresos bajos (Coleman et al., 2008). Las bajas tasas de supervivencia observadas en los países poco desarrollados pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad ya muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento.

Por lo que es de considerar la importancia de mejorar las tasas de respuesta a los tratamientos, incidiendo en factores que son fácilmente evitables, entre ellos la obesidad, hiperglucemia y dislipidemia.

OBJETIVOS.

I- OBJETIVO GENERAL:

Determinar el impacto del Índice de Masa Corporal y la intensidad de dosis en la tasa de respuestas patológicas de los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama localmente avanzado, tratados con quimioterapia neoadyuvante.

II- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Evaluar la respuesta clínica, patológica y radiología de los pacientes con Cáncer de mama tratados con terapia neoadyuvante con respecto a su índice de masa corporal y su asociación con los diferentes subgrupos moleculares.

Determinar si la intensidad de dosis se encuentra en estrecha relación con la tasa de respuestas clínicas, radiológicas y patológicas de los pacientes con Cáncer de mama tratados con terapia neoadyuvante y su asociación con los diferentes subgrupos moleculares.

Conocer la asociación entre síndrome metabólico y la tasa de respuesta clínica, patológica y radiológica de pacientes con cáncer de mama previamente tratados con terapia neoadyuvante y su asociación con los diferentes subgrupos moleculares.

HIPOTESIS.

Hipótesis:

El índice de masa corporal normal (<25mts) y la intensidad de dosis (>90%) determinan mayores tasas de respuesta patológicas, clínicas y radiológicas en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con neoadyuvancia.

Hipótesis nula:

El índice de masa corporal normal (<25mts) y la intensidad de dosis (>90%) NO determinan mayores tasas de respuesta patológicas, clínicas y radiológicas en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con neoadyuvancia.

Hipótesis Alternativa.

El síndrome metabólico se encuentra en estrecha relación con la tasa de respuestas patológicas, clínicas y radiológicas completas en los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante.

MARCO TEORICO.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de nuevos casos de cáncer de mama y afecta directamente en la supervivencia de los pacientes que han sido diagnosticados. Estudios recientes fueron revisados con MEDLINE, PUBMED, CLINICAL KEY y UP TO DATE. Conduciendo la investigación hacia efectos de la obesidad y sobrepeso en las respuestas clínicas y patológicas de pacientes portadoras de cáncer de mama tratadas con terapia neoadyuvante.

Desde 1980, la obesidad se ha duplicado a nivel mundial, en 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos, en 2014, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas, la mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal, en 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso.

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2).

La definición de la OMS es la siguiente:

- Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso.
- Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, puesto que es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarla a título indicativo porque es posible que no se corresponda con el mismo nivel de grosor en diferentes personas.

Las OMS cuenta con la estadística mundial

En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos.

En general, en 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos.

En 2014, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso.

La prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos entre 1980 y 2014.

En 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años de edad tenían sobrepeso. Si bien el sobrepeso y la obesidad tiempo atrás eran considerados un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos están aumentando en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. En los países en desarrollo con economías emergentes (clasificados por el Banco

Mundial en países de ingresos bajos y medianos) el incremento porcentual del sobrepeso y la obesidad en los niños ha sido un 30% superior al de los países desarrollados.

En el plano mundial, el sobrepeso y la obesidad están relacionados con un mayor número de defunciones que la insuficiencia ponderal. La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas que la insuficiencia ponderal (estos países incluyen a todos los de ingresos altos y la mayoría de los de ingresos medianos) (23).

El cáncer de mama es la neoplasia más común a nivel mundial en mujeres, constituyendo del 23 al 25% de todos los nuevos casos por año y 14% del total de las muertes por cáncer hasta el 2010. Hasta ahora sabemos que las pacientes portadoras de diabetes mellitus cuentan con un 20% de incremento de riesgo para desarrollo de cáncer de mama con respecto a las no diabéticas(19).

Entre los factores de riesgo que se han descrito son para mayor riesgo con $RR >4$ las mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2, cracinoma lobulillar in situ, la presencia de hiperplasia atípica o haber sufrido exposición a radiación antes de los 40 años por cualquier otra enfermedad. Los factores de riesgo considerados como moderados con un RR 2 a 4 son la presencia de mutaciones a nivel de CHEK 2, edad de primer embarazo a término mayor de 35 años y contar con un familiar en primer grado con cáncer de mama. Mientras que los factores de riesgo de menor poder con $RR <2$ sin embargo entre los que se encuentra la mayoría de los pacientes con hasta un 16% sin menarca temprana (antes de los 12 años), menopáusia tardía (pacientes mayores de 50 años), nuliparidad, uso de estrógenos no conjugados, etilismo y obesidad, considerándola como pacientes con

índice de masa corporal >30, se menciona que la obesidad mórbida y la súper obesidad no incrementan en forma significativa con respecto a la obesidad la probabilidad de sufrir cáncer de mama.

En pacientes pre y post menopáusicas el índice de masa corporal se ha identificado como factor de riesgo para desarrollo de nuevos casos de cáncer de mama y mala respuesta al tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia (1).

Un estudio, que usó los datos del programa del NCI de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), calculó que en 2007, en los Estados Unidos, cerca de 34 000 casos nuevos de cáncer en los hombres (4%) y 50 500 en las mujeres (7%) se debían a la obesidad. El porcentaje de casos atribuidos a la obesidad varió mucho según los diferentes tipos de cáncer pero fue tan alto como 40% para algunos cánceres, especialmente para el cáncer de endometrio y el adenocarcinoma de esófago.

Una proyección del gravamen futuro de la obesidad en la economía y en la salud en 2030 calculó que si continúan las tendencias existentes de obesidad se llegará a casi 500 000 casos adicionales de cáncer en los Estados Unidos para 2030. Este análisis encontró también que si cada adulto reducía su IMC en 1%, lo que equivaldría a adelgazar más o menos 1kg (o 2,2 libras) en un adulto de peso promedio, esto prevendría el aumento del número de casos de cáncer y resultaría en realidad en *evitar* cerca de 100 000 casos nuevos de cáncer.

Se han sugerido varios mecanismos posibles para explicar la asociación entre la obesidad y un mayor riesgo de algunos cánceres:

El tejido adiposo (graso) produce cantidades en exceso de estrógeno, y concentraciones altas de esta hormona se han asociado con el riesgo de cánceres de mama, de endometrio y de otros.

La gente obesa tiene con frecuencia concentraciones mayores de insulina y el factor de crecimiento como la insulina-1 (IGF-1), lo cual puede fomentar la formación de algunos tumores.

Las células grasas adipocinas, las cuales pueden estimular o inhibir el crecimiento celular. Por ejemplo, la leptina, que abunda más en gente obesa, parece que fomenta la proliferación celular, mientras que la adiponectina, que es menos abundante en gente obesa, puede tener efectos antiproliferativos.

Las células adiposas pueden tener también efectos directos e indirectos en otros reguladores del crecimiento de tumores, incluso la proteína cinasa activada por el blanco mamífero de la rapamicina (mammalian target of rapamycin, mTOR) y por el monofosfato de adenosina, (adenosine monophosphate, AMP).

La gente obesa tiene con frecuencia inflamación crónica en un grado bajo o "sub-agudo", lo cual está asociado a un mayor riesgo de cáncer.

Otros mecanismos posibles son las reacciones inmunitarias alteradas, los efectos en el sistema del factor nuclear kappa beta y el estrés oxidativo. (2-4)

Muchos estudios han indicado que el sobrepeso y la obesidad están asociados con un leve aumento del riesgo de cáncer de mama en postmenopausicas. Este riesgo mayor se observa principalmente en mujeres que nunca han usado terapia hormonal para la menopausia y

para tumores que expresan tanto receptores de estrógeno como de progesterona.

Por el contrario, se ha encontrado que el sobrepeso y la obesidad están asociados con un riesgo menor de cáncer de mama antes de la menopausia en algunos estudios.

La relación entre la obesidad y el cáncer de mama puede verse afectada por la etapa de la vida de la mujer cuando aumenta de peso y se hace obesa. Los epidemiólogos están trabajando activamente para responder a esta cuestión. El aumento de peso en la vida adulta, con más frecuencia alrededor de los 18 años hasta los 50 o 60 años, se ha asociado regularmente con un riesgo de cáncer de seno después de la menopausia.

El riesgo mayor de cáncer de mama después de la menopausia se cree que se debe a mayores concentraciones de estrógeno en las mujeres obesas. Después de la menopausia, cuando los ovarios dejan de producir hormonas, el tejido adiposo se convierte en la fuente más importante de estrógeno. Ya que las mujeres obesas tienen más tejido adiposo, sus concentraciones de estrógeno son más elevadas, lo que conduce posiblemente a un crecimiento más rápido de tumores de mama que responden al estrógeno.

La relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de seno puede variar también según la raza y el grupo étnico. Hay poca evidencia de que el riesgo asociado con el sobrepeso y la obesidad pueda ser menor entre las mujeres afroamericanas y las hispanas que entre las mujeres blancas.

(4,6)

En un metaanálisis de 43 estudios fue demostrado que la supervivencia en pacientes con cáncer de mama y obesidad es peor que las paciente que cuentan con índice de masa corporal normal, con un riesgo de muerte de hasta el 33% para las pacientes obesas, mencionando entre sus teorías que el estado metabólico de estrés crónico determina el pobre pronóstico de las pacientes con índice de masa corporal incrementado(1).

En pacientes pre menopáusicas la evidencia ha asociado al índice de masa corporal > 25 como factor de riesgo para disminución de la supervivencia global, determinado por la cantidad de respuestas patológicas completas. Estos resultados se han asociado a factores propios de los clínicos al disminuir las dosis en pacientes obesos, por miedo a las toxicidades por las grandes dosis ponderales calculadas, usando en forma empírica el peso ideal para la talla (2).

Otras hipótesis corresponden a la mayor agresividad en la biología de los cánceres en pacientes obesos, ya que la obesidad se asocia a mayor número de vías de señalización adaptativas y consecuentemente mayor proliferación, metástasis y evasión del sistema inmune asociado al estado de inflamación crónico determinado por la respuesta metabólica incrementada secundaria a la obesidad determinado por adipocinas. En el caso de la Leptina (Adipocina). Esta es capaz de producir mayor cantidad de tejido adiposo blanco, el cual produce a su vez factores de crecimiento que favorecerán el crecimiento tumoral, angiogénesis, metástasis y evasión apoptótica. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) también inhibe la apoptosis y está asociado a incremento en la tasa de recurrencias y menor supervivencia global (4 -8).

Desprees en el 2000 describió la asociación del tejido adiposo con la producción de estrógenos y la contribución a la producción de tumores más agresivos con Receptores Estrogénicos positivos en mujeres post menopáusicas, ya que el índice de masa corporal se encuentra en íntima relación con los estrógenos circulantes.(3) Sin embargo Digman y Lee en 2003 describieron que mujeres que recibieron antiestrógenos como terapia adyuvante con IMC aumentado en comparación con IMC normal no registraron diferencias en recurrencia ni supervivencia, por lo que determinaron que la obesidad no es un factor pronóstico para la adyuvancia en cuanto a supervivencia global. (1,11)

Griggs en 2005 demostró que los pacientes obesos son muy propensos a recibir dosis menores a las calculadas en forma ponderal en forma intencional y empírica por parte de los clínicos que puede influir en las tasas de respuesta, sin embargo a cargo de Griggs se han hecho revisiones donde se demuestra que las dosis al 100% en pacientes obesos no se encuentran asociadas a mayor toxicidad. Sin embargo la asociación de la obesidad a comorbilidades cardíacas, renales y hepáticas, se encuentra descrita ampliamente, por lo que la reducción de dosis asociada a comorbilidades efectivamente impacta en la tasa de respuestas y sobrevida de estos pacientes. Incluso describe los efectos tóxicos de la radiación en una mayor área de exposición terapéutica (13-14).

La disminución de peso y la disminución de adiponectinas séricas hasta el momento permanecen sin demostrar mejoría en la supervivencia ni en la tasa de respuestas. Dadas estas controversias sobre la dieta más adecuada para el control del metabolismo de las adiponectinas, el efecto de las grasas de baja densidad versus la dieta baja en carbohidratos, se

encuentra en estudio a través de estudios de aleatorización. Los datos antropométricos y plasmáticos en ayuno fueron obtenidos mensualmente durante 6 meses, describiendo que la leptina se asocia con la masa grasa, mientras que la adiponectina no y esta falta de correlación ofrece dos mecanismos diferentes de regulación. El cambio en el peso y el patrón de dieta se encuentran en íntima relación con la leptina (5-10).

El pronóstico de supervivencia global posterior a los diversos tratamientos para cáncer de mama son pobre en mujeres con sobrepeso y obesidad, sin importar su estado hormonal (1). El pronóstico se encuentra determinado por el alto riesgo de recurrencia con la subsecuente progresión metastásica y suma de comorbilidades con enfermedad cardiovascular, diabetes, hipercolesterolemia, etc (2). En un metaanálisis de 43 estudios se reporta 33% mayor mortalidad para obesidad y sobrepeso en cáncer de mama (3). Sin embargo hasta ahora los hallazgos son inconsistentes ya que numerosos estudios reportan un casualidades o factores que intervienen en esta respuesta (4-8).

La intervención primaria para tratamiento de las enfermedades asociadas a obesidad es la pérdida de peso, cambios en el estilo de vida, dieta limitada en calorías, ya que la alta proporción de carbohidratos provoca elevación de los niveles de insulina lo que promueve lipogénesis (12). La adiponectina es una proteína 1000 veces más abundante que la leptina, ambos se encuentran involucrados en la obesidad y sobrepeso y ambos se unen a el mismo receptor "cognate". La adiponectina es un sensibilizador insulínico e inhibe los efectos de la leptina en el proceso de carcinogénesis mamario (13-15). La leptina se encuentra asociada al desarrollo de carcinogénesis y la progresión tumoral a través de múltiples

vías de mitogenesis, con bloqueo de apoptosis y aumento de la angiogénesis (13,16).

Herein reportó que el aumento de la adiponectina y disminución de leptina en forma directamente proporcional a la pérdida de peso, disminución de la masa grasa y carbohidratos en la dieta, en el contexto del cáncer de mama mejora la tasa de respuestas globales(12).

Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica y constituye la enfermedad más común en el mundo, su asociación con el cáncer de mama se encuentra descrita en forma amplia y se han descrito diferentes tipos de cáncer asociados, entre ellos hígado, páncreas, endometrio, colon, recto, vejiga y mama. De igual forma se ha descrito la asociación como protector para cáncer de próstata.

Michels en el 2010 demostró que las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 cuentan con aumento modesto en la incidencia de desarrollo de cáncer de mama y describió una estrecha relación con la presencia de los receptores de estrógenos(19-20).

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la estrecha asociación de diabetes mellitus con desarrollo de cáncer de mama, sin embargo las complicaciones con respecto a la supervivencia se encuentran aún poco claras, ya que el control estricto y algunos factores externos, entre ellos, obesidad, edad avanzada, estado menopáusico, número de nódulos al diagnóstico y las nuevas terapias que hoy han revolucionado el tratamiento no permiten observación por separado(20).

La expresión de los diferentes perfiles génicos han revolucionado nuestro entendimiento del cáncer de mama, definidos en cuatro grupos de mayor

interés, con la determinación del receptor de los factores de crecimiento epidérmico humano de tipo 2 enriquecido, los luminales A y B y los basales like. Siendo los basales like los de peor pronóstico en comparación con los luminales. Debemos considerar que únicamente tres cuartos de los pacientes considerados triples negativos presentan características basales(21).

Shaheenah en el 2008 describió al sobrepeso como factor pronóstico en el cáncer de mama, recurrencias e incluso describió la asociación con el estado menopáusico y como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama con características que le confieren a la enfermedad peor respuesta, como grandes masas tumorales y gran involucro linfático(21). En la universidad de Texas M.D. Anderson fueron tratados grupos de pacientes con terapia similares seguidos durante 10 años y de esta forma permitió evaluar factores de riesgo asociados, sin embargo la asociación con el índice de masa corporal fue evaluado en forma retrospectiva. Permitiendo llegar a la conclusión de que los pacientes con alto índice de masa corporal cuentan con peor pronóstico demostrando mayor tasa de recurrencia en pacientes obesos y con sobrepeso de hasta el 30 y 29% con respecto a el peso normal con únicamente 19%. Donde las recurrencias viscerales fueron más comunes que las óseas y de igual forma para el cáncer de tipo inflamatorio con significancia estadística más importante. Incluyendo pacientes de todas las etapas clínicas, sin importar la biología de estos, ni el estado hormonal ni grado tumoral. Con clara tendencia hacia la respuesta patológica completa en la pacientes con peso normal, sin ser estadísticamente significativo de 8% vs 13%. Corroborando una importante diferencia para la supervivencia global en

paciente con índice de masa corporal normal con respecto al sobrepeso y obesidad con 60% versus 42% a 10 años en forma global. Siendo mas significativo para el cáncer inflamatorio (21).

Litton en el 2007 en M.D. Anderson postulando que la obesidad es un factor de mal pronóstico para el cáncer de mama y en contra de los reportes inconsistentes donde fue considerado que la variabilidad de las dosis de quimioterapia o fallas en el ajuste de tratamiento para este grupo de pacientes, en conjunto con la falta de datos conocidos sobre el metabolismo de los ácidos grasos, la cantidad de estrógenos, insulina, factor de crecimiento similar a la insulina circulantes incrementados en el sobrepeso que se ha podido asociar pobremente con crecimiento tumoral, enfermedad metastásica, evasión de apoptosis y angiogénesis, realiza un estudio donde propone que la obesidad podría afectar en la respuesta del cáncer de mama al tratamiento neoadyuvante por factores como la conversión del fármaco a sus metabolitos activos o el aclaramiento citotóxico de las drogas. En su estudio incluyo 1169 pacientes sin importar estado hormonal, únicamente ductales y lobulillares, con receptores de estrógenos y de progesterona presentes o ausentes, sin importar grado nuclear, presencia o ausencia de HER2, involucro de nódulos linfáticos, etapas operables de la I a la III. Describiendo supervivencia a 10 años del 74% para paciente con índice de masa corporal normal y 60% para pacientes con obesidad y sobrepeso. Sin diferencias estadísticamente significativas para las respuestas completas, sin embargo con clara tendencia hacia índice de masa corporal normal(18,17).

Shuang en 2015 describió que el sobrepeso es un factor pronóstico independiente de supervivencia global en paciente con cáncer de mama triple negativo. Describe de igual forma que la menopausia es un factor que podría mitigar este factor pronóstico. En las pacientes premenopáusicas el sobrepeso demostró ser un gran factor de mal pronóstico en comparación con las pacientes de peso normal(22).

MATERIAL Y METODO.

Metodología:

1- TIPO DE ESTUDIO:

Estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal, del Período: Enero 2011 hasta Diciembre 2014.

2- POBLACION Y TAMAÑO DE ESTUDIO.

Se incluirán a todas los expedientes de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzadas y etapas tempranas llevadas a tratamiento neoadyuvante desde Enero 2011 hasta Diciembre 2014 del Hospital General de México.

Fueron 492 expedientes.

3- CRITERIOS DE INCLUSION.

a- Expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y etapas tempranas que terminaron tratamiento neoadyuvante, que cuenten con Índice de masa corporal, inmunohistoquímica, respuestas patológicas reportadas por el servicio de patología, respuestas radiológicas reportadas por el servicio de radiología del Hospital General de México, mediciones de glucosa, colesterol y triglicéridos antes de iniciar tratamiento e intensidad de dosis aplicada en cada ciclo.

b- Pacientes operadas con cirugía conservadora o radical en el hospital general de México y que recibieron tratamiento neoadyuvante.

4- CRITERIOS DE EXCLUSION.

a- Expedientes de pacientes incompletos

b- Expedientes de pacientes que abandonaron su tratamiento antes de la cirugía.

c- Pacientes operadas fuera del Hospital General de México.

ANALISIS DE LAS VARIABLES.

IMC	Etapas Clínicas	Respuesta Clínica	Respuesta Radiológica	Respuesta Patológica	Glucosa	Colesterol	Triglicéridos	Intensidad de Dosis
< 25: Normal 25-30: Sobrepeso >30: Obesidad	Conforme NCCN	Definida por médico tratante	Criterios RECIST	Definida por patólogo.	< 100mg: Normal 100-126mg: Intolerancia a los Carbohidratos >126mg: Diabetes	<200mg: Normal >200mg: Alto	<150mg: Normal >150mg: Alto	1: > 90% 2: < 90%

RESULTADOS.

Se realizaron pruebas de independencia mediante Chi-cuadrada, considerando una p estadísticamente significativa < 0.05 .

En cuanto a la respuesta patológica completa se encontró una clara relación con el índice de masa corporal, ya que 53 pacientes con IMC < 25 obtuvieron respuestas patológicas completas, significando el 15.6% de la población estudiada, en contra de 20 pacientes con sobrepeso, significando un 5.9% y 36 pacientes con obesidad, que constituyen el 10%, con una p : 0.0001. Sin encontrar relación con la respuesta clínica y radiológica con una p : 0.940 y 0.202 respectivamente.

La intensidad de dosis demostró relación significativa con la respuesta patológica demostrando que el 31% de los pacientes que recibieron una intensidad de dosis mayor del 90% obtuvo una respuesta patológica completa, mientras que solo el 0.88% de los pacientes que recibieron una intensidad de dosis de menos del 90% encontró una respuesta patológica completa.

No se encontró relación con el IMC y la presencia de Ki67 con una p : 0.876, ni con la sobreexpresión de HER2NEU, con una p : 0.620. En cuanto a la presencia de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia se encontró una clara relación con una p :0.056, encontrando que solo el 9.4% de la población estudiada cuenta con dislipidemia e IMC normal, el 11% de los pacientes con sobrepeso cuentan con dislipidemia y el 16.5% de los obesos presento cifras elevadas de colesterol y triglicéridos.

Los niveles de glucosa se encontraron en directa relación con el índice de masa corporal encontrando una gran mayoría de los pacientes obesos con niveles altos de glucosa, siendo el 12% de los pacientes obesos diabéticos

en contraste con 2% de los pacientes diabéticos con índice de masa corporal normal y el 41% de la población estudiada cuenta con valores anormales de glucosa e índice de masa corporal por encima de 25m^2 . Con una $p:0.001$.

DISCUSION.

En los estudios anteriormente citados se encuentra resultados inconsistentes, ya que hay diferentes y discrepantes resultados en torno a el impacto de la obesidad en la respuesta al tratamiento del cáncer de mama; Dependientes de múltiples factores, como el ajuste de dosis empírico por los clínicos tratantes en pacientes obesos, el papel que juega la hiperglucemia y diabetes en las respuestas y sobrevida global que se encuentra bien descrito en múltiples ensayos.

A diferencia de múltiples estudios multicéntricos pudimos aislar la variable de la intensidad de dosis, aislando a los pacientes que recibieron por encima del 90% de la intensidad de dosis y menor al 90%. La intensidad de dosis se encuentra descrita como posible factor determinante para menores tasas de respuestas patológicas en pacientes con sobrepeso y obesidad. Logrando demostrar con significancia clínica y estadística que el uso de dosis ponderal total es un factor que impacta en la tasa de respuestas patológicas completas y esta a su vez en el pronóstico del paciente.

Se abre una posibilidad de incidir en factores pronósticos en la práctica clínica, como lo son el control estricto de peso y glucosa con diferentes estrategias con las que ya contamos; Sin embargo al contar con los resultados obtenidos en el presente estudio se desarrollarán técnicas para la intervención en este grupo de pacientes a fin de mejorar sus respuestas e impactar en el pronóstico general del paciente.

CONCLUSIONES.

Se concluye que se encuentra una estrecha relación entre el índice de masa corporal y la respuesta patológica completa de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratados con terapia citotóxica neoadyuvante.

La intensidad de dosis de la terapia neoadyuvante impacta clínica y estadísticamente en la tasa de respuestas patológicas completas, sin importar el subtipo molecular.

Los niveles de glucosa y colesterol de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, previos a iniciar el tratamiento neoadyuvante guardan una estrecha relación con la respuesta patológica completa.

Estos cuatro factores identificados:

Índice de masa corporal por debajo de 25mt.

Intensidad de dosis utilizada por encima del 90%

Glicemia antes del tratamiento en ayuno <100mg/dl

Colesterol Total antes del tratamiento <200mg/dl

Determinan mayores índices de respuestas patológicas y por consiguiente mejor pronóstico, sin guardar relación con los subgrupos moleculares.

BIBLIOGRAFIA.

1. Protani, M; Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010, 123:627-635
2. Ewertz, M; Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011,29, 25-31
3. Renehan AG; Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, 371,(9612): 569-578
4. Vainio, H; Weight control and physical activity in cancer prevention, international evaluation of evidence: International Agency for Research on Cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 2007, (Suppl 2): S94-S100
5. Connolly, BS; A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer.* 2002, 44(2): 127-138
6. De, He; Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus, *Mol Clin Oncol*, 2014; 3:607-612.
7. Harvie, M; Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev* 2007, 4(3):157-173
8. Dignam, JJ; Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early stage breast cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2003, 95(19): 1467-1476
9. Majed, B; Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 115(1): 193-203

10. Reeves, KW; Body mass index and mortality among older breast cancer survivors in the study of osteoporotic fractures. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2007; 16(7): 1468-1473
11. Vitolins, MZ; BMI influences prognosis following surgery and adjuvant chemotherapy for lymph node positive breast cancer. *Breast J.* 2008;14(4):357-365
12. Romero, C; Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*, 2006; 368(9536): 666-678
13. Dal Maso, L; effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer.* 2010; 123(9): 2188-2194
14. Srokowski, TP; Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27(13):2170-2176
15. Li, CI; Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27(32):5312-5318
16. Chelbouwski, RT; Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results for the women's intervention. *Nutrition study. J Natl Cancer Inst*, 2006; 98(24):1767-1776
17. Litton, JK; Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25), 4072-4077

18. Lois, S; Is obesity an independent prognosis factor in women breast cancer?. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 15(1):27-37
19. Giovannucci, E; Diabetes and cancer consensus report. *Diabetes Care*, 2010; 33:1674-1685
20. Larsson, SC; Diabetes Mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007; 121: 856-862
21. Sheeheenah, D; Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2008; 14(6): 07:1178-1725.
22. Shuang, H; Overweighth as a prognostic factor for triple negative breast cancer in Chinese women. *PLOS one*. 2015. 10(06): 1-10
23. WHO, gho_info@who.int

ANEXOS

RESPUESTA PATOLÓGICA E IMC

IMC	Completa	Parcial
<25mt	53	31
25-30mt	20	107
>30mts	36	91

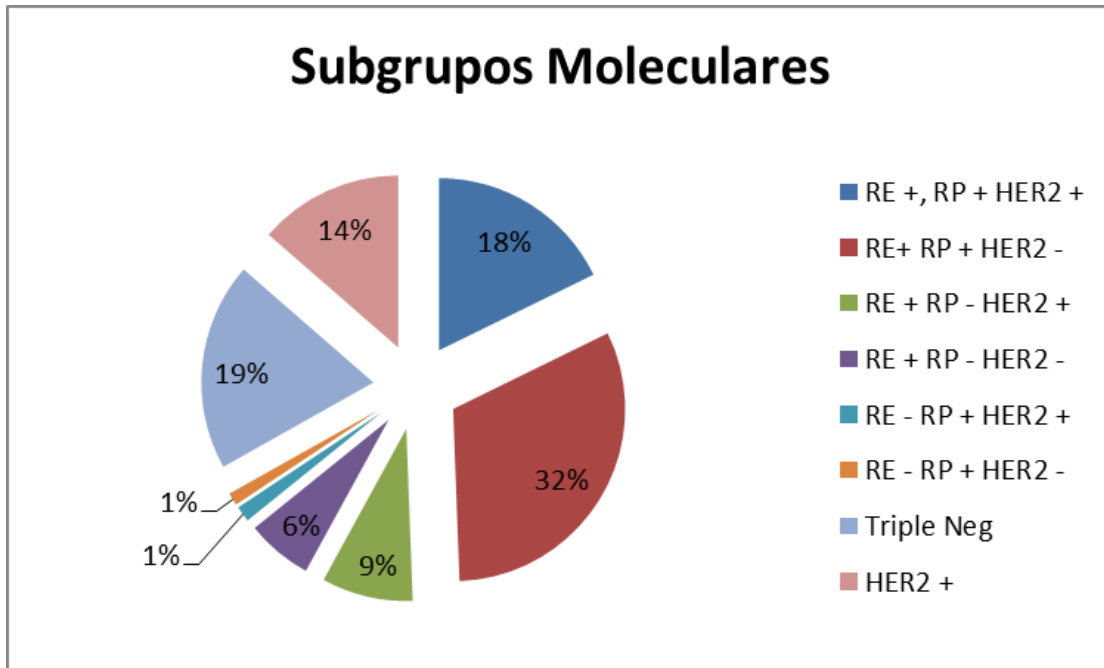
Chi-cuadrado (Valor observado)	53.293
Chi-cuadrado (Valor crítico)	5.991
GL	2
valor-p	< 0.0001
Alfa	0.05

RESPUESTA PATOLÓGICA E INTENSIDAD DE DOSIS

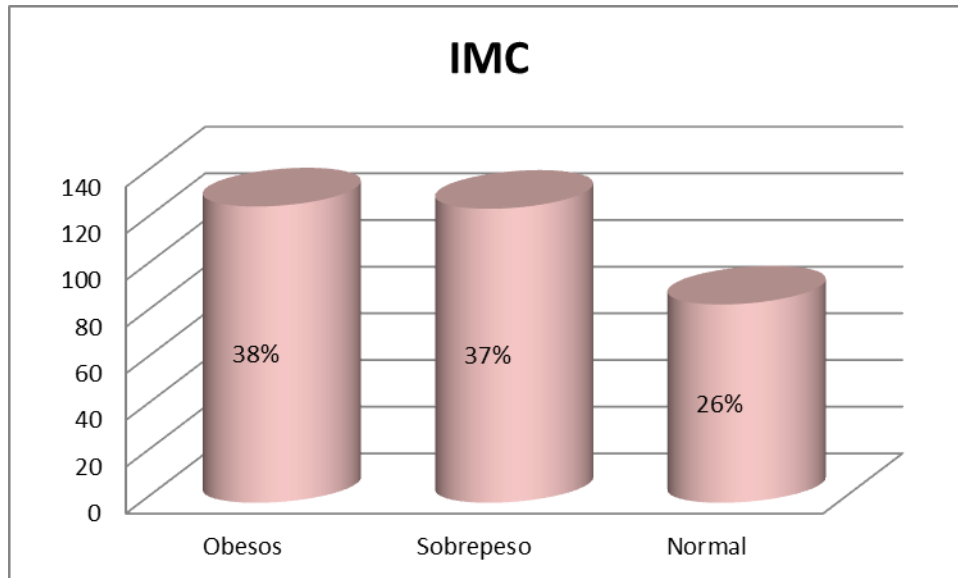
DOSIS	Completa	Parcial
> 90%	106	210
<90%	3	19

Chi-cuadrado (Valor observado)	3.731
Chi-cuadrado (Valor crítico)	3.841
GL	1
valor-p	0.053
Alfa	0.05

POBLACION TOTAL



NUMERO DE PACIENTES POR SUBGRUPO MOLECULAR							
RE +, RP + HER2 +	RE+ RP + HER2 -	RE + RP - HER2 +	RE + RP - HER2 -	RE - RP + HER2 +	RE - RP + HER2 -	Triple Neg	HER2 +
60	107	29	21	5	4	66	46



IMC	Pacientes
Obesos	127
Sobrepeso	126
Normal	85

NUMERO DE PACIENTES POR INDICE DE MASA CORPORAL.

Sub. Molecular	IMC < 25mts	IMC 25-30mts	IMC >30mts
RE +, RP + HER2 +	27	22	27
RE+ RP + HER2 -	44	44	44
RE + RP - HER2 +	9	13	9
RE + RP - HER2 -	9	4	9
RE - RP + HER2 +	2	3	2
RE - RP + HER2 -	1	1	1
Triple Neg	19	23	19
HER2 +	16	18	16