



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MÉDICA

**DESMINERALIZACIÓN ÓSEA EN PACIENTES MEXICANAS
CON CÁNCER DE MAMA NO METASTASICO Y SU
ASOCIACIÓN CON RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA**

PRESENTA:

DRA. VIRIDIANACALVO SÁNCHEZ

**D. EN C. CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS
DIRECTOR DE TESIS**



TLALPAN, CIUDAD DE MÉXICO.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 mis padres y abuelos....

A mis amigos...

A mis maestros...

INDICE

| | | |
|-------|---|----|
| I. | Título | 4 |
| II. | Introducción | 5 |
| III. | Marco teórico | 7 |
| IV. | Justificación | 10 |
| V. | Objetivos | 11 |
| VI. | Hipótesis | 12 |
| VII. | Métodos | 13 |
| | 7.1 Diseño | 13 |
| | 7.2 Definición de universo | 13 |
| | 7.3. Criterios de inclusión | 13 |
| | 7.4. Criterios de exclusión | 13 |
| | 7.5. Definición y operacionalización de variables | 14 |
| | 7.6.Métodos, instrumentos y proceso de recolección de datos | 15 |
| | 7.7.Recursos | 17 |
| | 7.8.Análisis Estadístico | 17 |
| VIII. | Resultados | 19 |
| IX. | Discusión | 21 |
| X. | Conclusiones | 22 |
| XI. | Referencias Bibliográficas | 23 |
| XII. | Anexos | |
| | a) Ficha de recolección de datos | 27 |
| | b) Carta de aprobación Comité de Investigación | 28 |
| | c) Carta de aprobación Comité de Ética | 30 |

I. TÍTULO

DESMINERALIZACIÓN ÓSEA EN PACIENTES MEXICANAS CON CÁNCER DE MAMA NO METASTASICO Y SU ASOCIACIÓN CON RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente a nivel mundial y representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En nuestro país, la enfermedad en etapas tempranas se diagnostica en el 30.8% y en etapas localmente avanzadas en 55.9% de los casos.

Del 5 al 10% de los casos, el cancer de mama se relaciona a factores genéticos y hereditarios (incluyendo antecedentes familiares y personales patológicos, así como mutaciones heredadas). A la par, se han establecido distintos factores de riesgo, entre los cuales se incluyen: género femenino, mayor edad, ambiente estrogénico, exposición previa a radioterapia en pared torácica y el estilo de vida (obesidad, sobrepeso, síndrome metabólico, alcohol e hipercolesterolemia) ¹.

Se estima que más del 75% de todos los casos y 85% de las muertes por cáncer de mama, ocurren en mujeres posmenopáusicas². En México se ha presentado un incremento constante en la expectativa de vida de manera tal que, dado el envejecimiento de la población, habrá un aumento sustancial en el número de pacientes con cáncer de mama en los próximos años y una tendencia a la cronicidad de la enfermedad³.

El impacto de la obesidad en el riesgo de cáncer de mama varía de acuerdo al estado menopáusico y los subtipos de la enfermedad sin embargo, en cuanto a los desenlaces oncológicos (complicaciones perioperatorias, incremento de la toxicidad por tratamiento, hospitalización prolongada, recurrencia de la enfermedad o disminución en supervivencia), el impacto de la obesidad es independiente de dichos factores⁴.

Históricamente, se han descrito distintos tipos de obesidad de acuerdo con su relación a la composición corporal e impacto en la morbi-mortalidad de la población en general. Por lo que respecta a las medidas antropométricas, éstas no permiten discernir la composición de la masa corporal, la cual se encuentra definida por las proporciones y distribución de hueso, masa magra y grasa⁵. El análisis de bioimpedancia es de bajo costo, reproducible y de empleo fácil por lo que se considera el gold estándar para la medición de la composición corporal⁶.

Actualmente se describe un escenario clínico que describe la confluencia de obesidad y sarcopenia, representada por una alta tasa grasa y baja masa muscular, cuyos riesgos asociados pueden ser iguales o mayores a la suma de los respectivos riesgos de ambas entidades⁷. El fenotipo de obesidad sarcopénica se ha incrementado entre pacientes con cáncer por la mayor prevalencia de obesidad a nivel mundial, combinada con el catabolismo muscular derivado del tratamiento y/o la enfermedad por sí misma. La prevalencia varía del 1 al 29% con pacientes de cualquier IMC⁸.

La osteopenia y osteoporosis son condiciones esqueléticas sistémicas asociadas a desmineralización ósea y son más prevalentes en mujeres posmenopáusicas. El diagnóstico de dichas entidades se realiza con densitometría ósea de cuello de fémur y columna lumbar. En México, se estima una incidencia de osteoporosis en 17% y osteopenia en 43%⁹.

En pacientes no oncológicas, la desmineralización ósea se relaciona a mayor edad, déficit de estrógenos secundarios a menopausia, sarcopenia, sedentarismo, tabaquismo, bajo consumo de calcio y déficit de vitamina D¹⁰. En mujeres con cáncer de mama, además de lo ya mencionado, algunas citocinas proinflamatorias se relacionan con la disminución de la densidad mineral ósea. Así mismo, la quimioterapia promueve la menopausia y pérdida de peso y sarcopenia, todo lo cual deriva en pérdida de hueso¹¹.

Tomando en consideración lo anterior y las interacciones moleculares y bioquímicas en el desarrollo de dichas entidades, es de especial interés estudiar la asociación que existe entre la desmineralización ósea y cáncer de mama con respecto a los desenlaces oncológicos. Así mismo se debe evaluar el perfil nutricional de las pacientes con cáncer de mama a fin de implementar estrategias que disminuyan la incidencia de sarcopenia, obesidad y osteoporosis/osteopenia, buscando un impacto en la supervivencia y calidad de vida de las pacientes.

III. MARCO TEORICO

3.1. Conceptos.

3.1.1. *Densidad mineral ósea (DMO)*: Se refiere a la cantidad media de mineral por unidad de área y se calcula dividiendo el contenido mineral óseo (cantidad de calcio determinada mediante la energía absorbida por él en una región concreta) por unidad de superficie (g/cm^2)¹².

La técnica consensuada y aceptada internacionalmente para medir la DMO es la densitometría, que utiliza el sistema de absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA por sus siglas en inglés). Dado que las fracturas con mayor morbilidad son las de la cadera y columna, es en estos lugares donde se realiza la medición de la DMO¹³.

Como valor normal de referencia se utiliza el promedio de la DMO de la mujer adulta joven sana (T-score en inglés). La diferencia entre el paciente y el valor normal se da habitualmente en desviaciones estándar (DE). La OMS ha establecido, en función de los resultados obtenidos con el sistema DEXA, las siguientes definiciones densitométricas¹⁴:

- Normalidad: DMO superior a -1 DE
- Osteopenia: DMO entre -1 y -2.5 DE
- Osteoporosis: DMO inferior a -2.5 DE

3.1.2. *Análisis de composición corporal*: Muchos métodos de composición corporal están basados en un modelo en el cual el cuerpo está conformado por dos compartimientos: masa grasa y masa magra. La masa grasa incluye a todos los lípidos extraíbles (fosfolípidos, ácidos grasos y triglicéridos) y la masa magra incluye a su vez la masa celular corporal (tejidos diversos y agua intracelular) y la masa extracelular (agua extracelular y contenido mineral óseo, éste último analizado en el punto previo)¹⁵.

Uno de los métodos más utilizados actualmente para determinar la composición corporal, dada su facilidad de aplicación y uso, precisión y bajo costo, es el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA por sus siglas en inglés), el cual evalúa la conductividad eléctrica de los tejidos con buena reproducibilidad. Impedancia y sus dos componentes, resistencia y reactancia, son las variables empleadas en combinación con otras como sexo, peso y talla para la determinación de los compartimentos corporales de acuerdo a los métodos de referencia.¹⁶⁻¹⁸

3.1.3. *Obesidad sarcopénica*: De acuerdo a la OMS, la obesidad se define con un índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$.¹⁹ Por otro lado, la sarcopenia puede definirse como “masa muscular del esqueleto apendicular dividido con el peso corporal en metros cuadrados (índice de masa muscular)” dos desviaciones estándar o menor a los valores de individuos jóvenes y sanos medido con absorciometría dual. El fenotipo de obesidad sarcopénica deriva de la confluencia de la obesidad y sarcopenia, representada por una alta tasa grasa y baja masa muscular²⁰.

3.2. Osteoporosis y cáncer de mama.

Las hormonas sexuales juegan un papel importante en el mantenimiento de la remodelación ósea por lo que el bloqueo estrogénico en mujeres con cáncer de mama puede acelerar la pérdida de hueso e incrementar el riesgo de osteoporosis. Pese a que existe evidencia, sobre la relación entre la osteoporosis por déficit estrogénico y las metastasis óseas, la investigación pre clínica y clínica en este tema es escasa.

Las células cancerígenas en el hueso pueden generar su destrucción gracias a su capacidad de estimular la actividad de los osteoclastos y, a la par, las células cancerígenas recibirán un estímulo positivo por los factores humorales liberados del microambiente óseo (TGF- β , VEGF, IGF, BMP, FGF, PTHrP, IL-1, IL-3, IL-6 e IL-11)²¹.

De manera específica, algunos estudios han demostrado niveles elevados de IL-6 en pacientes con cáncer de mama y su asociación con estadios avanzados de la enfermedad. El papel de RANKL en la resorción ósea es conocido sin embargo se ha asociado la vía de RANKL/RANK con la carcinogénesis en mama y la probabilidad de enfermedad metastásica. Así mismo, el estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno, se ha relacionado con la osteoporosis y carcinogénesis²²⁻²³.

Un gran porcentaje de mujeres con cáncer de mama y osteoporosis, presentan células tumorales diseminadas en médula ósea, las cuales pueden permanecer quiescentes por años y evadir el efecto del tratamiento sistémico (neo) adyuvante. Posteriormente, dichas células pueden concluir el estado quiescente y proliferar, activar a los osteoclastos para promover la resorción ósea y generar metastasis locales o a distancia²⁴. Aunado a lo anterior, es importante reconocer el papel del microambiente en la promoción de la enfermedad metastásica ya que, por ejemplo, las metastasis óseas se presentan en los huesos ricos en médula ósea y componente trabecular como vertebras, costillas, pelvis y porción distal de los huesos largos²⁵⁻²⁸.

3.3. Antecedentes.

Se ha realizado estudios, en el terreno adyuvante, bajo el supuesto de que, tras reducir la resorción ósea con el empleo de ácido zoledrónico, se disminuirá el riesgo de recurrencia secundaria a la activación de los osteoclastos y células quiescentes en la médula ósea.

El estudio AZURE (Adjuvant Zoledronate to Reduce Recurrence), incluyó 3360 pacientes, los cuales se aleatorizaron a recibir tratamiento sistémico adyuvante con o sin zoledronato. En el seguimiento a 84 meses, no hubo diferencias en supervivencia libre de enfermedad o global, sin embargo el zoledronato mostró reducción en el desarrollo de metastasis óseas como primer evento (HR 0.78, 95% CI 0.63-0.96;p=0.02) o en cualquier momento durante el seguimiento (HR 0.81, 0.68-0.97;p=0.02). Un análisis preplaneado demostró el incremento en supervivencia libre de enfermedad en mujeres con más de 5 años de presentar la menopausia (HR 0.77, 95% CI 0.63-0.96; p=0.02)²⁹.

Valachis et.al. mostraron que el zoledronato disminuye el riesgo de fracturas y mejora la supervivencia global con una reducción en el riesgo de muerte de 19% (HR 0.81, CI 0.7-0.94)³⁰. O’Carrigan et.al. encontraron que los bifosfonatos proporcionaban beneficio en supervivencia global y estaban asociados a menor presencia de metastasis óseas (RR 0.86, p=0.03). Un análisis de subgrupos mostró que el beneficio estaba presente solo en pacientes posmenopáusicas (HR 0.77, p=0.001) y que éstas presentan beneficio en supervivencia libre de enfermedad (HR 0.82, p<0.001)³¹.

En el estudio EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), el empleo de los bifosfonatos se asoció a una reducción significativa de la recurrencia ósea (RR 0.83, $p=0.004$) y fracturas (RR 0.85, $p=0.002$). Las reducciones en recurrencia a distancia (0.92, 0.85-0.99; $p=0.03$) y mortalidad por cáncer específica (0.91, 0.83-0.99; $p=0.04$), fueron marginales. En el análisis por subgrupos, las pacientes posmenopáusicas presentaron menor recurrencia (RR 0.86, 95% CI 0.78-0.94; $p=0.002$), recurrencia a distancia (0.82, 0.74-0.92; $p=0.0003$), recurrencia ósea (0.72, 0.6-0.86; $p=0.0002$) y mortalidad cáncer específica (0.82, 0.73-0.93; $p=0.002$)³².

En el estudio ABCSG-18, se observe mejoría en la supervivencia libre de recurrencia con Denosumab (HR 0.823, 95% CI 0.69-0.98, $p=0.026$), con mayor beneficio en los subgrupos de tumores mayores a 2 cm (HR 0.66, $p=0.016$), con expresión de receptores hormonales (HR 0.75, $p=0.013$) e histología ductal (HR 0.66, $p=0.016$)³³.

IV. JUSTIFICACIÓN

Con el presente trabajo y tomando en consideración lo ya comentado se pretende evaluar si existe alguna asociación entre osteoporosis y/u osteopenia con la recurrencia de la enfermedad ya que, al momento, no contamos con estudios que nos permitan valorar dicha asociación.

Por otro lado, se desconoce la incidencia de dichas patologías en pacientes con cáncer de mama no metastásico, vírgenes a tratamiento sistémico en nuestra población, lo cual sería relevante conocer dado el impacto de la evolución de la enfermedad y el empleo de tratamientos que incrementa el riesgo de patologías óseas.

La obtención de este conocimiento, nos permitirá implementar estrategias higiénico-dietéticas y/o farmacológicas de manera temprana y ampliar el estudio de esta condición con la obtención de biomarcadores pronósticos y predictivos.

De manera secundaria y al ser un país con un gran porcentaje de obesidad y en el contexto de sarcopenia en pacientes oncológicas, se explorará si existe alguna asociación entre obesidad sarcopénica y los desenlaces oncológicos.

V. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la asociación entre desmineralización ósea (osteoporosis y osteopenia) y recurrencia de la enfermedad en pacientes mexicanas con cáncer de mama no metastásico.

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar la asociación entre desmineralización ósea (osteoporosis y osteopenia) y supervivencia global y respuesta patológica completa en pacientes mexicanas con cáncer de mama no metastásico.
- Obtener el porcentaje de osteoporosis, osteopenia y obesidad sarcopénica en pacientes mexicanas con cáncer de mama no metastásico.
- Valorar la relación entre obesidad sarcopénica y desenlaces oncológicos.
- Establecer la relación entre subtipos histológicos con osteoporosis y osteopenia u obesidad sarcopénica.
- Determinar la asociación entre toxicidad por quimioterapia con osteoporosis y osteopenia u obesidad sarcopénica.

VI. HIPÓTESIS

Existe asociación entre la desmineralización ósea y recurrencia de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama no metastásico.

Las pacientes con osteopenia y/u osteoporosis tendrán mayor asociación con recurrencia, en comparación con las pacientes que tienen densidad mineral ósea normal.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño

Estudio prospectivo, observacional, de cohortes, analítico y correlacional.

7.2. Definición de universo

El estudio se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama no metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2016-2018. Las pacientes incluidas llevaron seguimiento durante el tratamiento sistémico y quirúrgico, así como en el periodo de vigilancia, muerte o recurrencia de la enfermedad.

7.2.1. Muestra:

Asumiendo que nuestra población anual de pacientes candidatas es de 600, con intervalos de confianza al 95%, error alfa de 0.05 y una diferencia del 10% en los desenlaces mencionados, se requieren 195 sujetos.

7.3. Criterios de Inclusión

- Pacientes con cáncer de mama temprano (etapa clínica I-IIA de acuerdo a criterios de *American Joint Committee on Cancer 7*) o enfermedad localmente avanzada (etapa clínica IIB-IIIC de acuerdo a criterios de AJCC 7)
- Diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama
- Pacientes sin tratamiento sistémico previo para cáncer de mama
- Pacientes candidatas a recibir quimioterapia (neo) adyuvante
- Pacientes con adecuada función hematológica, renal y hepática.
- Pacientes con uso de un método anticonceptivo efectivo y prueba de embarazo negativa.
- Pacientes con carta de consentimiento firmado para inclusión al estudio.

7.4. Criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer de mama metastásico.
- Pacientes con comorbilidades que contraindiquen o impidan el uso de quimioterapia.
- Pacientes que reciban tratamiento hormonal neo (adyuvante) de manera exclusiva.
- Pacientes embarazadas o lactando.
- Paciente que no cuente con densitometría ósea.

7.5. Definición y operacionalización de variables

Las variables a evaluar son:

- Densidad mineral ósea ósea
- Obesidad sarcopénica
- Respuesta patológica completa
- Recurrencia de la enfermedad
- Muerte por enfermedad, quimioterapia o cualquier causa

Tabla 1: Operacionalización de variables

| Variable | Definición | Dimensiones | Indicadores | Tipo |
|-------------------------------|---|---|--|---------|
| Densidad mineral ósea | Cantidad media de mineral por unidad de área y se calcula dividiendo el contenido mineral óseo (cantidad de calcio determinada mediante la energía absorbida por él en una región concreta) por unidad de superficie (g/cm ²) | Osteoporosis Osteopenia Normal | Normalidad: DMO superior a -1 DE Osteopenia: DMO entre -1 y -2.5 DE Osteoporosis: DMO inferior a -2.5 DE | Ordinal |
| Obesidad sarcopénica | Confluencia de la obesidad y sarcopenia, representada por una alta tasa grasa y baja masa muscular | Se obtiene mediante el cálculo del índice de masa grasa (IMG) e índice de masa magra (IMM). | IMG= Masa grasa (kg / altura (m) ²) >11.8kg/m ² IMM= Masa magra (kg / altura (m) ²) <15kg/m ² | Ordinal |
| Desenlaces oncológicos | Recurrencia: detección de actividad tumoral posterior a tratamiento curativo. Respuesta patológica completa: ypT0, ypN0. | Supervivencia global Supervivencia libre de recurrencia | Tiempo entre diagnóstico y detección de recurrencia o muerte. | Ordinal |

7.6. Métodos, instrumentos y proceso de recolección de datos

7.6.1. *Método y técnicas:* El método y técnicas de recolección de datos fueron: la entrevista y observación. La variable de toxicidad fue recolectada a través de entrevista y observación. Las variables de vectores de impedancia y ángulo de fase mediante observación.

7.6.2. *Instrumentos:* planilla de recolección de datos (Anexo 1).

La medición de antropometría (peso y talla) se realizó con el tallímetro y balanza SECA, que tiene rangos de 110-220 cm y graduación de 1mm. Con los datos recolectados, se realizó el cálculo de la superficie corporal con la fórmula de Mosteller (altura en cm x peso en kg/3600)^{1/2}.

El análisis de la DMO se realizó con el sistema DEXA.

Para el análisis de BIA se usaron dos equipos: SECA 540m, InBody 420, ambos sistemas tetrapolares, brindando valores cuantitativos inmediatos y extensos de los diversos parámetros de composición corporal.

SECA 540m.- Las frecuencias de medición son 1- 1000 kHz, y los segmentos de medición son: brazo derecho, izquierdo, pierna derecha, pierna izquierda, tronco. Medición de corriente 100µA.

InBody 420: Las frecuencias de medición 6 (1, 5, 50, 250, 500, 1000 kHz), los segmentos de medición son tronco, brazos y piernas.

7.6.3. *Procedimientos:*

Este estudio se realizó en el año 2016-18 e incluyó las siguientes fases metodológicas:

Fases

Fase 1.- Planificación y organización, elaboración del Protocolo de Investigación.

Fase 2.- Presentación del Protocolo, revisión bibliográfica.

Fase 3.- Levantamiento de datos.

Fase 4: Tabulación y análisis de los resultados.

Fase 5: Discusión y conclusiones.

Fase 6: Preparación, presentación y defensa del Trabajo de Investigación.

Las actividades desarrolladas en cada fase son:

Fase 1:

Actividad 1. Elaboración del Protocolo de Investigación.

Actividad 2: Elaboración de la planilla de recolección de datos.

Fase 2:

Actividad 1: Presentación del Protocolo al Comité de Ética e investigación del Instituto. Actividad 2: Revisión bibliográfica en libros, artículos, internet.

Fase 3:

Actividad 1: Recolección de los datos.

Fase 4:

Actividad 1: Tabulación de los datos

Actividad 2: Análisis de los Resultados

Fase 5:

Actividad 1: Discusión

Actividad 2: Conclusiones

Fase 6:

Actividad 1: Revisión del trabajo final por el tutor.

Actividad 2: Preparación del Trabajo final.

Actividad 3: Presentación y defensa del Trabajo final

El proceso de recolección de datos se realizó siguiendo los siguientes pasos:

- *Obtención de datos demográficos y clínicos:* Los datos demográficos y clínicos, tales como edad, comorbilidades, laboratorios, características del tumor, esquemas y dosis de quimioterapia, así como sus toxicidades, se recolectaron del sistema INCANet (historia clínica digital), los mismos fueron tabulados y separados por dominios de variables determinadas.
- *Evaluación antropométrica:* Las pacientes fueron sometidas a evaluación antropométrica, la obtención de peso y talla se realizó mediante el estadímetro/balanza SECA, la medida de la circunferencia de cintura se la obtuvo con una cinta métrica. Ambas variables fueron recolectadas con técnica estandarizada.
- *Bioimpedancia:* La BIA fue evaluada con el equipo *SECAm540* e *Inbody 720* para obtener los datos de composición corporal. La evaluación fue realizada en bipedestación, las pacientes descalzas, con los pies en los electrodos de pies en la plataforma de la máquina, sus brazos aductos con las manos agarrándose a los electrodos de las manos en las asas. Las pacientes no fueron obligadas a ayunar para la prueba. Los datos de reactancia y resistencia se obtuvieron a 50kHz, el ángulo de fase fue obtenido del arcotangente de Xc/R .

9.7. Recursos

Los recursos a utilizados fueron:

Recurso humano: Julieta Santamarina, asistente de Protocolos, se encargó de la recolección de datos demográficos, la Lic. Andrea Peña nutrióloga se encargó de la evaluación antropométrica y evaluación mediante los instrumentos de BIA. Y finalmente la Dra. Ángeles Espinoza Cuevas colaboró en el análisis de vectores de impedancia.

Recurso físico: Aparte de los instrumentos descritos de evaluación de las variables, se usaron: hojas de papel bond tamaño carta, bolígrafos, computadora, programas estadísticos para tabulación de datos y resto de material de escritorio.

9.8. Análisis Estadístico

Para el procesamiento y análisis de datos, se construyó una base de datos y se realizó el análisis estadístico de los mismos en el paquete SPSS v. 23.

Las diferentes correlaciones se realizaron mediante la estadística de Chi cuadrada en el paquete estadístico SPSS V.23, las correlaciones se realizaron con el coeficiente de correlación de Pearson y para la obtención de riesgos de utilizó regresión logística. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

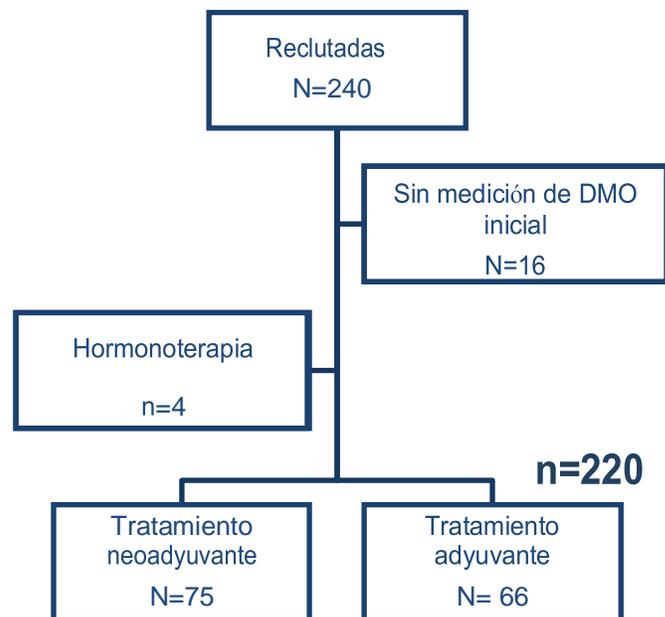
VIII. RESULTADOS

10.1. Características de la población

Se evaluaron a 240 pacientes, de las cuales 20 fueron excluidas, 16 por no contar con densitometría ósea inicial y 4 tras recibir tratamiento hormonal adyuvante.

De las 220 pacientes incluidas, 54.1 % recibieron tratamiento neoadyuvante (n=119) y adyuvante 45.9% (n= 101).

Reclutamiento de pacientes



La edad media fue de 49.69 años (23-81 años). Al separarse por grupos de edad, las pacientes \leq de 50 años representaron un 51.8% (n=114), y las mayores de 50 años fueron el 48.2% (n=106).

El peso medio fue de 66.17 kg (37.55-109.3 kg) y la talla media de 1,51m (1.32-1.73m). Con dichos datos se realizó el cálculo de la superficie corporal y el IMC, siendo sus medias respectivas de 1,67 m² (1.27-2.14 m²) y 27.93kg/ m² (13.8-51.3kg/ m²). De acuerdo al IMC de nuestra población, encontramos la siguiente proporción en 4 grupos: desnutrición 1.4% (n=3), normal 26.4% (n=58), sobrepeso 40.5% (n=89) y obesidad 31.8% (n=70).

En cuanto a los parámetros de composición corporal, se realizó la determinación de los índices de masa de masa grasa y magra a partir de los parámetros del BIA. La media de los índices de

masa grasa y magra fueron de 17.6 kg/ m² (4.74-42.32kg/ m²) y 15.98 kg/ m² (5.6-22.29 kg/ m²). De igual forma y tomando el BIA como parámetro evaluador, se encontró 87.3% (n=192) con obesidad, 28.6% (n=63) y 20% (n=44) con obesidad sarcopénica.

Finalmente, en cuanto al análisis de la DMO, se encontraron 35% (n=77) de pacientes con DMO normal y 65% (n=143) con desmineralización ósea, de las cuales 19.5% (n=43) correspondían a osteoporosis y 45.5% (n=100) a osteopenia. Cabe señalar que las pacientes >50 años representaron el 60.8% (n=87) de este subgrupo, mientras el 39.2% (n=56) de pacientes <50 años presentaban desmineralización ósea.

Tabla. Características pacientes y tumor

| Variable | Categoría | Número(n) | Porcentaje (%) |
|-------------------------------|-----------------|-----------|----------------|
| Pacientes | | | |
| Edad | ≤ 50 años | 114 | 51.8 |
| | >50 años | 106 | 48.2 |
| Clasificación OMS (IMC) | Desnutrición | 3 | 1.4 |
| | Normal | 58 | 26.4 |
| | Sobrepeso | 89 | 40.5 |
| | Obesidad | 70 | 31.8 |
| DMO | Normal | 143 | 35 |
| | Osteopenia | 100 | 45.5 |
| | Osteoporosis | 43 | 19.5 |
| Masa grasa | Normal | 28 | 12.7 |
| | Alta | 192 | 87.3 |
| Masa magra | Normal | 157 | 71.4 |
| | Baja | 63 | 28.6 |
| Obesidad sarcopénica | Presente | 44 | 20 |
| | Ausente | 176 | 80 |
| Tipo de tratamiento | Adyuvante | 101 | 45.9 |
| | Neoadyuvante | 119 | 54.1 |
| Tumor | | | |
| Estadio clínico | IA | 16 | 7.3 |
| | IIA | 71 | 32.3 |
| | IIB | 45 | 20.5 |
| | IIIA | 46 | 20.9 |
| | IIIB | 22 | 10 |
| | IIIC | 20 | 9.1 |
| Tamaño tumoral | T0-T2 | 141 | 64.1 |
| | T3-T4 | 79 | 35.9 |
| Estado ganglionar | N0 | 91 | 41.4 |
| | N1 | 73 | 33.2 |
| | N2 | 36 | 16.4 |
| | N3 | 20 | 9.1 |
| Fenotipo | Hormonosensible | 119 | 53.6 |
| | Triple negativo | 47 | 21.4 |
| | Her2 +++ | 55 | 25 |
| Grado histológico | SBR 3-5 | 36 | 17.1 |
| | SBR 6-7 | 92 | 43.8 |
| | SBR 8-9 | 82 | 39 |
| Respuesta patológica completa | Presente | 32 | 27.8 |
| | Ausente | 83 | 72.2 |

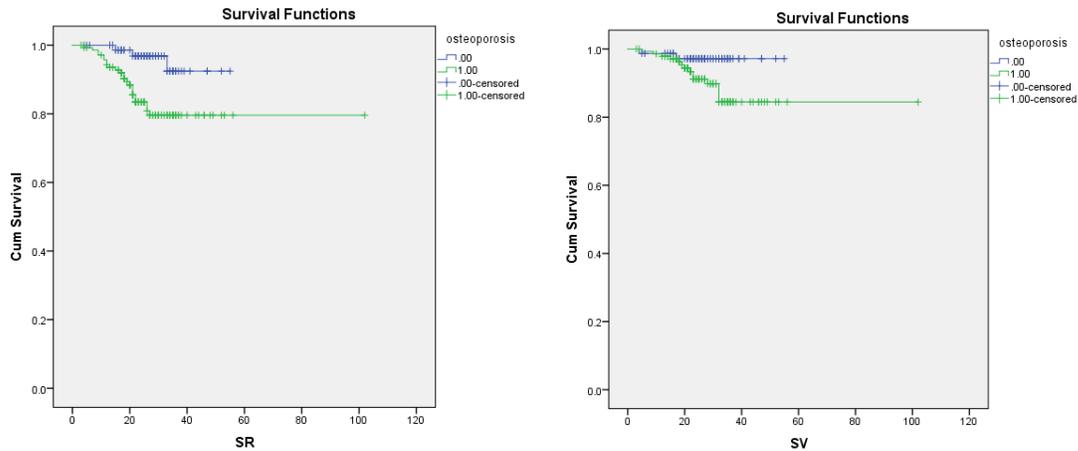
Con una mediana de seguimiento de 26 meses al momento del análisis, 17 pacientes (7.7%) habían fallecido (13 secundarias a la enfermedad, 3 por toxicidad del tratamiento y 1 sin causa de defunción identificada) y 27 pacientes (12.3%) presentaron recurrencia de la enfermedad.

Al valorar la asociación de las pacientes con recurrencia de la enfermedad, específicamente en aquellas con osteoporosis/osteopenia, se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto a las pacientes con DMO normal 16.1vs 5.2% ($p=0.013$), respectivamente. Con respecto a la relación de patología ósea y muerte, respuesta patológica complete o toxicidad por tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a supervivencia libre de recurrencia, se encontró una media de 52.87 (50.46-55.28) meses en las pacientes con osteopenia/osteoporosis vs 84.79 (78.38-91.21) meses de aquellas con DMO normal, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.007$).

Por otra parte, también se observó diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global de las pacientes con osteoporosis/osteopenia vs las que presentaban DMO normal con una media de 53.76 (52.06-55.45) vs 89.78 (83.63-95.94) meses, respectivamente.

Curvas de Kaplan-Meier supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en pacientes con desmineralización ósea vs DMO normal.



IX. DISCUSION

El presente es el primer estudio en pacientes mexicanas con cáncer de mama no metastásico que evalúa la incidencia de osteopenia/osteoporosis, así como su relación con la recurrencia de la enfermedad. Es importante señalar que, como era esperado, la mayor cantidad de pacientes con patología ósea se encontraban en etapa posmenopáusica sin embargo un gran porcentaje de pacientes menores a 50 años presentaron también dicha patología, lo que nos orienta a la existencia de mecanismos fisiopatológicos subyacentes (previamente comentados) en la promoción de la desmineralización ósea.

Con relación a los hallazgos en nuestras pacientes y con el objetivo de disminuir las tasas de recurrencia, el reto estriba en determinar si existen biomarcadores de recambio óseo que se encuentren mayormente expresados en pacientes de alto riesgo de recurrencia en comparación a las de bajo riesgo. Así mismo, determinar niveles de vitamina D y calcio e indicar su suplementación de forma oportuna, podría disminuir la incidencia de patología ósea.

Valdrá la pena realizar densitometría ósea de manera rutinaria previo al inicio de tratamiento sistémico y al término del mismo para valorar los cambios en la composición ósea y, dada la evidencia arrojada en el presente estudio, llevar una monitorización estrecha de las pacientes con desmineralización ósea.

Una de las principales limitaciones de este estudio es la documentación adecuada del historial clínico, específicamente en sedentarismo, tabaquismo y comorbilidades asociadas a la osteoporosis.

X. CONCLUSIONES

Las pacientes con cáncer de mama no metastásico que presentan osteopenia u osteoporosis al inicio de su tratamiento, tienen mayor riesgo de recurrencia y menor supervivencia global. En cuanto al resto de los desenlaces oncológicos, no se encontró asociación estadísticamente significativa.

Por otro lado, la obesidad sarcopénica no se asoció a menor supervivencia o tasas de respuesta patológica complete ni a mayor recurrencia de la enfermedad o toxicidad por tratamiento.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Ja Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et.al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA Cancer J Clin* 2018;0:1-31
2. Qu X, Zhang X, Qin A, et.al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:261-271.
3. Consejo Nacional de Población. Documento metodológico: Proyecciones de la población de México 2010-2050. Consejo Nacional de Población 2012.
4. García-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2019;21(1):35
5. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:547-558.
6. Choi K, Sarcopenia and sarcopenic obesity *Korean J Intern Med* 2016;31:1054-1060.
7. Baracos VE, Arribas L Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_2):ii1-ii9.
8. Carneiro IP, Mazurak VC, Prado CM. Clinical implications of Sarcopenic Obesity in Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016 Oct;18(10):62.
9. Clark P, Carlos F, Vázquez J. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. *Arch Osteoporos* 2010; 5(1-2):9-17.
10. Ramin C, May B, Roden B, et.al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):134.
11. Cheung A, Heisey R, Srighanthan J. Breast cancer and osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20:532-538
12. Lorente R, Azapeitia J, Arévalo N, et.al. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología.* 2012;54(5):410-23.
13. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254-9.
14. WHO Study Group. WHO Technical Report Series 8, editor. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994. Ginebra, World Health Organization
15. Espinosa-Cuevas ML, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alariste P, Correa-Rotter R. Bioimpedance vector analysis for body composition in Mexican population. *Rev Invest Clin.* 2007 ;59(1):15-24.
16. Barbosa- Silva M, Barros J. Bioelectrical impedance análisis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005, 8:311–317.
17. Picolli A, Nescolarde L, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. 2002;32(3):228-238
18. Gonzalez M, Barbosa-Silva T, Heymsfield S. Bioelectrical impedance análisis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018, 21:366–374
19. Cauley JA. An Overview of Sarcopenic Obesity. *J Clin Densitom.* 2015;18(4):499-505

20. Zamboni M, Rubele S, Rossi AP. Sarcopenia and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):13-19.
21. Salamanna F, Borsari V, Contartese D, et. al. Link between estrogen deficiency osteoporosis and susceptibility to bone metastases: A way towards precision medicine in cancer patients. *Breast*. 2018;41:42-50.
22. Muhammad A, Mada S, Malami I, et.al. Postmenopausal osteoporosis and breast cancer: The biochemical links and beneficial effects of functional foods. *Biomed Pharmacother* 2018;107:571-582.
23. Infante M, Fabi A, Cognetti F, et.al. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. *J Exp Cancer Res*. 2019;38(1):12
24. Mathis K, Sturgeon K, Winkels R, et.al. Bone resorption and bone metastasis risk. *Medical Hypothesis*. 2018;118:36-41.
25. Fornetti J, Welm A, Stewart S, et.al. Understanding the bone in cancer metastasis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(12):2099-2113.
26. S. Braun, F.D. Vogl, B. Naume et al., A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer, *N Engl J Med* 2005;353:793–802.
27. W. Janni, B. Rack, C. Schindlbeck et al., The persistence of isolated tumor cells in bone marrow from patients with breast carcinoma predicts an increased risk for recurrence, *Cancer* 2005;103:884–891.
28. S. Braun and B. Naume, Circulating and disseminated tumor cells, *J Clin Oncol* 2005;23: 1623–1626.
29. Brown J, Rathbone E, Hinsley S, et.al. Associations Between serum biomarkers in early breast cancer and development of bone metastasis: Results from the AZURE (BIG01/04) Trial.
30. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18(4):353-61.
31. O'carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD003474.
32. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2015;386(10001):1353-1361
33. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):433-43.
34. Hadij P, Coleman R, Wilson C, et.al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: Consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol* 2016;27(3):379-90
35. Li J, Rugo H. Bisphosphonates and their impact on disseminated tumor cells in early stage breast cancer. *Breast Dis* 2011;33(2):83-92
36. Coleman R, Gnant M, Paterson A, et al. Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; San Antonio, TX, USA; Dec 10–14, 2013. Abstract S4-07.

37. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 63-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:631-41
38. Powles TJ, Paterson AE, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;8: R13.
39. Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow—a long term follow-up. *Ann Oncol* 2007 19: 2007–11.
40. B. Rack, C. Schindlbeck, U. Andergassen et al., Use of circulating tumor cells (CTC) in peripheral blood of breast cancer patients before and after adjuvant chemotherapy to predict risk for relapse: The SUCCESS trial, *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 1003).
41. H. Eidtmann, R. de Boer, N. Bundred et al., Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZOFASST Study, *Ann Oncol* 2010;21:2188–2194.
42. Coleman RE, Finkelstein D, Barrios CH, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. *J Clin Oncol.* 2018;36:501.
43. Winters-Stone KM, Nail L, Bennett JA, Schwartz A. Bone Health and Falls: Fracture Risk in Breast Cancer Survivors With Chemotherapy-Induced Amenorrhea. *Oncology nursing forum*: 2009; 36(3):315–325
44. Jacot W, Poudroux S, Thezenas S, et al. Increased prevalence of vitamin D insufficiency in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:709-717
45. Kim S, Cho Y, Kim S, et al. Changes in bone mineral density in women with breast cancer. *Cancer Nursing* 2019;42(2):164-172
46. Bager CL. Low bone turnover levels predict increased risk of cancer. *Bone.* 2019;127:75-81.
47. Yao S, Zhang Y, Tang L, et al. Bone remodeling and regulating biomarkers in women at the time of breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(3):501-513
48. Cawthon PM Recent Progress in Sarcopenia Research: a focus on Operationalizing a Definition of Sarcopenia. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(6):730-737
49. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9(7): 629–635.
50. Malietzis G, Currie AC, Athanasiou T et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2016; 103(5): 572–580.
51. Ananda Vadivelan P, Brismar TB, Nilsson M et al. Sarcopenic obesity: a probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clin Nutr* 2016; 35(3): 724–730.
52. Gusella M, Toso S, Ferrazzi E et al. Relationships between body composition parameters and fluorouracil pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(2): 131–139

53. Prado CMM, Lima ISF, Baracos VE et al. An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(1): 93–101.
54. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):321-331
55. Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, Busetto L, et.al. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt A):1787-1793.
56. Stangl MK, Böcker W, Chubanov V, et.al. Sarcopenia - Endocrinological and Neurological Aspects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Jan;127(1):8-22.
57. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, et.al. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):999–1005
58. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539–47
59. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, et al. The Obesity Paradox in Cancer: a Review *Curr Oncol Rep*. 2016; 18(9): 56
60. Wong AL, Seng KY, Ong EM, et al. Body fat composition impacts the hematologic toxicities and pharmacokinetics of doxorubicin in Asian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144:143–52:
61. Sheean PM, Hoskins K, Stolley M. Body composition changes in females treated for breast cancer: a review of the evidence *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):663-80
62. Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T et al. Insulin Treatment Attenuates Decline of Muscle Mass in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Calcif Tissue Int*. Springer US 2017; 0: 1–8
63. Iwase T, Sangai T, Nagashima T, et.al. Impact of body fat distribution on neoadjuvant chemotherapy outcomes in advanced breast cancer patients. *Cancer Med* 2016;5(1):41-8
64. Dam TT, Peters KW, Fragala M et al (2014) An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69:584–590.
65. Hilmi M, Jouinot A, Burns, et.al. Body composition and sarcopenia: The next-generation of personalized oncology and pharmacology? *Pharmacol Ther*. 2018

Anexo 2: Cartas de aceptación Comité de Investigación



Instituto Nacional de Cancerología



"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

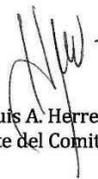
No. Ref. INCAN/CI/567/17

CDMX, a 08 de Junio del 2017

Dra. Claudia H. Arce Salinas
Investigadora Principal
Presente.

En su oficio recibido el 26 de mayo del 2017, se presentó en la Séptima Sesión Ordinaria del Comité de Investigación, notificación donde adicionalmente al análisis de composición corporal y antropométrico que se realiza como parte del estudio se evaluará el Angulo de fase y vectores de bioimpedancia, estas evaluación se realizan a través de la medición que da el reporte del mismo equipo durante las mismas evaluación, correspondientes al estudio titulado: "Prevalencia de obesidad sarcopénica", por lo anterior los integrantes del Comité de Investigación, se dan por enterados de esta nueva evaluación.

Atentamente


Dr. Luis A. Herrera Montalvo
Presidente del Comité de Investigación

LAHM/DFCL/asr


Dr. David F. Cantú de León
Secretario del Comité de Investigación



Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI Tlalpan C.P.14080 México, D. F.Tel. 56 28 04 00
www.incan.edu.mx

20362

No. Ref. INCAN/CI/909/14

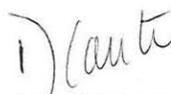
11/Diciembre/2014

Dra. Claudia H. Arce Salinas
Investigador Principal
Presente.

En relación a su oficio recibido el 03 de Diciembre del 2014, **se presentó en la Décima Quinta Sesión Ordinaria del Comité de Investigación**, comunicado donde se realizará una evaluación antropométrica y de composición corporal con el equipo INBODY 720, con el fin de conocer la **"Prevalencia de obesidad sarcopenica"**, por lo anterior el Comité de Investigación se da por enterado y aprueba dicha evaluación.

Atentamente


Dr. Luis A. Herrera Montalvo
Presidente del Comité de Investigación


Dr. David F. Cantú de León
Secretario del Comité de Investigación



LAHM/DFCL/asr

Anexo 3: Carta de aceptación Comité de Ética

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD
CEI: Dom. Av. San Fernando 2, Puerta 1
Col. Barrio del Niño Jesús,
Tlalpan, D.F. C.P. 14080



Instituto Nacional de Cancerología



Comité de Ética en Investigación
Gestión 2013-2016
Registrado ante COFEPRIS 12 CEI 09 014 11
Registrado ante CONBIOÉTICA 09CEI01620130424
Office For Human Research Protections (OHRP)
IORG0006100
IRB00007348
FWA00019235

No. Ref. INCAN Of. CEI 1120/14
DICIEMBRE 11, 2014

Dra. Claudia H. Arce Salinas
Investigador Principal
Presente



Estimada Dra. Arce:

En relación a su oficio del 28 Noviembre/14, recibido el 03 Diciembre/14; este comité se da por enterado de la evaluación antropométrica y de composición corporal con el fin de conocer la "Prevalencia de obesidad sarcopénica, que realizará el Servicio de Oncología médica/tumores mamarios.

De acuerdo a lo anterior este comité no vemos problemas éticos, pero nos gustaría conocer el objetivo del estudio y cuantas pacientes serán evaluadas y por cuanto tiempo se realizará el estudio.

Aprovecho la oportunidad de enviarle un cordial saludo.

Atentamente


Dra. Myrna G. Candelaria Hdez.
Presidente del Comité de Ética en
Investigación


Dr. Noel J. Castañeda Soto
Secretario Técnico

MGCH/NJCS*agh