

Autor de Correspondencia:

Elsa María Vásquez Trespalcacios.

E- mail: evasquez@ces.edu.co

Teléfono: [57] 604 444 05 55

Dirección: 3. División de posgrados Clínicos. Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia. CI 10A #22 - 04, Medellín, Antioquia, Colombia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: Junio 13, 2023.

Aceptado: Agosto 28, 2023.

Publicado: Diciembre 16, 2023.

Editor: Dra. Lorena Sandoya

Membrete bibliográfico:

Arturo N, Arango C, Arévalo A, Rada P, Ramírez M, Montoya M, Montoya K, Rivas Y, Vásquez E. Supervivencia global y libre de enfermedad en mujeres con sobrepeso al diagnóstico de cáncer de mama. Un estudio observacional de centro único. *Oncología (Ecuador)* 2023;33(3):239-253.

ISSN: 2661-6653

DOI:

<https://doi.org/10.33821/729>

SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER-ECUADOR.



Copyright 2023, Natalia Arturo, Catalina Arango, Ana Arévalo, Paulina Rada, Mariana Ramírez, María Montoya, Katerine Montoya, Yamile Rivas, Elsa Vásquez. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Supervivencia global y libre de enfermedad en mujeres con sobrepeso/obesidad al diagnóstico de cáncer de mama: Un estudio observacional de centro único

Overall and disease-free survival in women being overweight/obesity at the diagnosis of breast cancer. A single-center observational study

Natalia Arturo Restrepo ^{ID 1}, Catalina Arango Jaramillo ^{ID 1}, Ana María Arévalo Gutierrez ^{ID 1}, Paulina Rada González ^{ID 1}, Mariana Ramírez Posada ^{ID 1}, María Elvira Montoya ^{ID 2}, Katerine Montoya Lezcano ^{ID 2}, Yamile Rivas Bedoya ^{ID 2}, Elsa María Vásquez Trespalcacios ^{ID 3}

1. Pregrado de Medicina, Universidad Ces, Medellín, Colombia
2. Instituto de Cancerología Las Américas-Auna, Medellín, Antioquia
3. División de posgrados Clínicos. Universidad CES, Medellín, Antioquia

Resumen

Introducción: El objetivo del presente estudio fue evaluar las características clínicas, patológicas e histológicas tumorales y su asociación con la recurrencia, metástasis y pronóstico en términos de supervivencia global y libre de enfermedad, de las pacientes que padecen sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico de cáncer de mama.

Materiales y métodos: Se condujo un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, en un centro oncológico de referencia de Medellín. Se recolectó información de pacientes mayores de 18 años, con cáncer de mama infiltrante temprano y avanzado, entre los años 2012 – 2017, quienes presentarían IMC ≥ 25 kg/m² al momento del diagnóstico. Las medianas de supervivencia se calcularon a través de curvas de Kaplan Meier y las diferencias mediante Log Rank Test.

Resultados: Se analizó información de 1.349 pacientes. La mortalidad por todas las causas fue de 13.6 % y aumentó proporcionalmente con el IMC (HR = 1.03, IC 1.0-1.05). Se identificaron 12.6 % de recurrencias y el riesgo con el aumento de IMC no fue estadísticamente significativo (HR =1.02, IC 0.99 - 1.05). Características como mala diferenciación tumoral, invasión linfovascular y estadio tumoral se asociaron de forma univariada con mayor mortalidad.

Conclusión: Se demostró una asociación positiva e independiente entre el IMC elevado, la mortalidad y el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama. Así como una asociación con fenotipos tumorales agresivos y características de peor pronóstico. Se sugiere considerar modificaciones en el estilo de vida y un manejo multidisciplinario, como estrategias que posiblemente impacten en estos desenlaces.

Palabras clave:

DeCS: Neoplasias de la Mama, Obesidad, Sobrepeso, Índice de Masa Corporal, Supervivencia, Recurrencia.

DOI: 10.33821/729

Abstract

Introduction: The objective of the present study was to evaluate the clinical, pathological, and histological characteristics of tumors and their associations with recurrence, metastasis, and prognosis in terms of overall and disease-free survival in overweight or obese patients at the time of diagnosis.

Materials and methods: A descriptive, longitudinal, retrospective study was conducted at a reference cancer center in Medellín. Information was collected from patients older than 18 years of age with early or advanced infiltrating breast cancer between 2012 and 2017 who had a BMI ≥ 25 kg/m² at the time of diagnosis. Median survival rates were calculated using Kaplan–Meier curves, and differences were determined using the log-rank test.

Results: Information from 1,349 patients was analyzed. All-cause mortality was 13.6% and increased proportionally with BMI (HR = 1.03, CI 1.0-1.05). A total of 12.6% of the recurrences were identified, and the risk with increasing BMI was not significantly different (HR =1.02, CI 0.99 - 1.05). Patient characteristics such as poor tumor differentiation, lymphovascular invasion, and tumor stage were univariately associated with increased mortality.

Conclusion: Positive and independent associations were demonstrated between high BMI and mortality and between high BMI and the risk of recurrence in patients with breast cancer. In addition, there was an association between aggressive tumor phenotypes and worse prognostic characteristics. Lifestyle modifications and multidisciplinary management should be considered strategies for impacting these outcomes.

Keywords:

MeSH: Breast Neoplasms; Obesity; Overweight; Body Mass Index; Survivorship; Recurrence.

Introducción

La prevalencia del cáncer de mama ha incrementado significativamente durante los últimos años, posicionándose, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la neoplasia más común a nivel mundial, con aproximadamente 2.2 millones de casos para el año 2020 [1]. Ciertos factores de riesgo asociados como la obesidad y el sobrepeso también han aumentado considerablemente, para el año 2016 se estimó una prevalencia global para la población adulta del 39 % y el 13 % respectivamente [2]. La literatura sugiere que el IMC elevado es un hallazgo prevalente entre las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama [3, 4] y se ha asociado a un riesgo elevado de desarrollar la neoplasia [5, 6]; así mismo, sumado a otros factores poblacionales y clínicos podría influir en las características tumorales intrínsecas o incluso impactar en desenlaces como muerte y recurrencia.

Con respecto a las características tumorales, se ha descrito una asociación lineal entre el IMC y el riesgo de metástasis a nódulos linfáticos [7]. También se ha asociado al desarrollo de fenotipos tumorales agresivos, aumento del tamaño tumoral, proliferación celular e infiltración vascular [8-10]; no obstante, otros estudios no han encontrado dicha relación [11, 12]. Las mutaciones genéticas y epigenéticas dentro de cada subtipo molecular del cáncer de mama le confieren variabilidad y podrían explicar la heterogeneidad observada incluso dentro del mismo grupo [13]. Por otro lado, uno de los factores clínicos con resultados más diversos, al asociarse con la obesidad o el sobrepeso, es el estado menopáusico. Si bien el estado posmenopáusico se ha vinculado con una probabilidad mayor de desarrollar cáncer de mama

[14], otros estudios también han encontrado una relación con el estado premenopáusico [14, 17].

En relación con los desenlaces que vinculan el IMC elevado y el cáncer de mama; se ha encontrado un aumento en la mortalidad total [9, 18], así como en la mortalidad específica entre este grupo de pacientes [19-22]. Incluso se ha descrito una disminución en el tiempo de recurrencia [9] y una tendencia a desarrollar metástasis aumentada, como fue el caso de una cohorte que incluyó 12,999 pacientes y encontró un aumento de la presentación de las pacientes con cáncer de mama y metástasis de novo, así como de características clínicas más agresivas [23]. En contraste, el pronóstico asociado a los factores como el estado menopáusico, los receptores hormonales y otros aspectos que podrían verse influenciados por el IMC, aún es controversial.

Por consiguiente, el objetivo principal del presente estudio es evaluar la tasa de supervivencia global y libre de enfermedad de pacientes femeninas que presentaban obesidad o sobrepeso al momento del diagnóstico de cáncer de mama. Adicionalmente, se desea caracterizar clínica y socio-demográficamente la población de estudio, así como conocer si presentaban particularidades tumorales de mayor riesgo y cómo estos aspectos se relacionan con el tiempo a la muerte y la recaída en estas pacientes.

Materiales y métodos

Diseño de estudio

Esta investigación es observacional, descriptiva, longitudinal con seguimiento de una cohorte. La fuente es retrospectiva.

Escenario

El estudio se realizó en el servicio de mastología del Instituto de Cancerología Las Américas-Auna, Medellín, Antioquia, Colombia. El período de estudio fue desde el 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2017.

Participantes

Se incluyeron todas las historias clínicas de mujeres con cáncer de mama infiltrante, estadios I, II, III (AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed), con reporte de los receptores hormonales de estrógenos (RE) y progestágenos (RP) considerando positivo un valor $> 1\%$ por inmunohistoquímica o según la escala de Allred y resultado de Her 2 (positivo al ser ≥ 2.0 por hibridación in situ fluorescente, inmunohistoquímica (IHQ) (3+) o FISH). Fueron seleccionados los casos de sobrepeso y obesidad. Se conformaron 4 grupos: Sobrepeso, Obesidad grado I, grado II y grado III. Se excluyeron pacientes que tuviesen registro de cáncer de mama in situ, tratamiento exclusivamente paliativo, antecedente personal de otro cáncer (a excepción del cáncer de piel), un registro clínico con menos del 25 % de los datos disponibles o un seguimiento menor a 6 meses desde el diagnóstico de su enfermedad.

Universo y muestra

La muestra fue no probabilística, ya que se incluyen todos los casos incidentales del período de estudio.

Variables

Se registraron variables demográficas como la edad. Características clínicas: menopausia. Tipo histológico, presencia de marcadores Ki 67 y subtipo molecular. Estadio clínico, tipo de tratamiento y supervivencia global.

Método

Se realizó el método de observación de las historias clínicas y recolección de los datos en un registro electrónico. Las variables clínicas, edad al diagnóstico, estado menopáusico, e índice

de masa corporal [IMC] se obtuvieron de la historia clínica; el último se calculó como el cociente entre el peso en kilogramos y la talla expresada en metros al cuadrado y fue clasificado según la OMS como sobrepeso 25 kg/m^2 - 29.9 kg/m^2 , obesidad grado I 30 kg/m^2 - 34.9 kg/m^2 , obesidad grado II 35 kg/m^2 - 39.9 kg/m^2 y obesidad grado III 40 kg/m^2 en adelante.

Las características histológicas tumorales como el patrón histológico, el grado histológico, el índice Ki 67, los receptores de estrógenos (RE) y progestágenos (RP), expresión de HER 2 y la clasificación del subtipo molecular fueron tomadas del reporte de patología. Se tomó la siguiente clasificación para definir los subtipos moleculares: "Luminal A" [RE y/o RP positivos, Ki 67 ≤ 10 , Her2 negativo], "Luminal B" [RE y/o RP positivos, Ki 67 > 10 , Her2 negativo], "Luminal B Her 2 positivo" [RE y/o RP positivos, Ki 67 > 10 , Her 2 positivo], "Her 2 positivo" [RE y RP negativos, Her2 positivo] y "Triple negativo" [RE, RP y Her 2 negativo]. El grado histológico se realizó con la clasificación de Nottingham. Los receptores hormonales de estrógenos [RE] y progestágenos (RP) se consideraron positivos con un valor $> 1\%$ por inmunohistoquímica o según la escala de Allred. El resultado de Her 2 se consideró positivo al ser ≥ 2.0 por hibridación in situ fluorescente, inmunohistoquímica [IHQ] [3+] o FISH. Las variables invasión linfocascular, ganglios positivos y estadio tumoral, se obtuvieron a partir de los registros de la historia clínica. La estadificación de la enfermedad se realizó siguiendo el "AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed".

La supervivencia libre de enfermedad se midió como el tiempo desde el momento de la terminación del tratamiento hasta la fecha de recaída local o sistémica. La supervivencia global se midió como el tiempo desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de defunción, como dato completo o fecha de última consulta, como dato censurado; para los cuales se revisaron las fechas de fallecimiento en el registro Adres [24], ambos datos tomados de la historia clínica.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas se obtuvieron promedios y medidas de dispersión, para las cualitativas se midieron porcentajes. Los promedios se compararon con la prueba t de student y U de Mann-Whitney según aplicara. Las comparaciones de grupos entre variables categóricas se realizaron con las pruebas de Chi-cuadrado y la prueba de Fisher, para variables continuas se usaron las pruebas de ANOVA y Kruskal-Wallis. Las medianas de supervivencia se calcularon a través de curvas de Kaplan Meier y las diferencias según las covariables se calcularon con la prueba Log Rank Test. Se calculó por medio de una regresión de Cox la asociación tiempo – covariables. Se consideró un valor de P inferior a 0.05 como estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron el programa SPSS versión 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

Participantes del estudio

Se analizó la información de 1.349 casos que cumplieron con los criterios de inclusión en un total de 5 años de seguimiento.

Características generales

La edad promedio al momento del diagnóstico de 56.5 ± 12.3 años. El estado posmenopáusico fue predominante en todas las categorías, con una prevalencia mayor entre las pacientes con obesidad grado II (83.9 %).

Características tumorales

En cuanto a las características tumorales, el tipo histológico predominante en todos los grupos fue el carcinoma ductal invasivo, con una prevalencia elevada en pacientes con obesidad grado III (97.1 %) en comparación al grupo de pacientes con sobrepeso (88 %). En todas las

categorías el grado histológico alto fue predominante, en el grupo de las pacientes con obesidad grado III tuvo una prevalencia de (65.7 %). En todas las categorías la presencia de receptores de estrógenos y progestágenos fue superior al 70 %, sin diferencias significativas entre los grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos moleculares al compararse cada categoría con el IMC elevado, $P > 0.05$.

La invasión linfovascular fue similar en todos los grupos, en la categoría de sobrepeso se presentó en un 15.7 %. El compromiso de ganglios linfáticos se presentó directamente proporcional al IMC elevado, mientras que el grupo de sobrepeso tuvo un promedio de ganglios positivos de 3.4 ± 5.1 ; el grupo de obesidad grado III un compromiso de 6.8 ± 11.34 ganglios. El estadio temprano y localmente avanzado fue predominante en el grupo de las pacientes con sobrepeso con una prevalencia de 59.1 % y 59 % respectivamente.

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas con respecto al IMC elevado.

	Sobrepeso n=797	Obesidad grado I n= 380	Obesidad grado II n=137	Obesidad grado III n=35	Valor-P
Edad	55.6 ± 12.8	57.6 ± 11.3	58.8 ± 11.3	57.3 ±11.6	0.006
Menopausia	510 (64 %)	293 (77 %)	115 (83.9 %)	26 (74.3 %)	<0.0001
Patrón Histológico					
Ductal	701 (88)	349 (91.8)	117 (85.4)	34 (97.1)	0.146
Lobular	62 (7.8)	20 (5.3)	11 (8.0)	0 (0)	
Otro*	34 (4.3)	11 (2.9)	9 (6.6)	1 (2.9)	
Grado histológico					
Bajo	115 (19.4)	68 (17.9)	26 (19)	2 (5.7)	0.096
Moderado	324 (40.7)	147 (38.7)	56 (40.9)	10 (28.6)	
Alto	318 (49.9)	165 (43.4)	55 (40.1)	23 (65.7)	
Índice Ki 67 (%)					
< 10	99 (59.6)	42 (25.3)	22 (13.3)	3 (1.8)	0.450
≥ 10	506 (60.2)	236 (28.1)	79 (9.4)	20 (2.4)	
Rec- estrógenos	643 (80.7)	317 (83.4)	110 (80.3)	29 (88.29)	0.913
Rec- progesterona	578 (72.7)	292 (76.8)	109 (79.6)	27 (77.1)	0.22
Subtipo molecular					
Luminal A	214 (26.9)	108 (28.4)	37 (27)	7 (20)	0.724
Luminal B Her2+	99 (12.5)	36 (9.5)	12 (8.8)	7 (20)	
Luminal B Her2-	346 (43.5)	178 (46.8)	64 (46.7)	16 (45.7)	
Her2+	42 (5.3)	17 (4.5)	5 (3.6)	2 (5.7)	
Triple negativo	94 (11.8)	41 (10.8)	19 (13.9)	3 (8.6)	
Invasión Linfo-vasc	125 (15.7)	54 (14.2)	28 (20.4)	5 (14.3)	0.39
Ganglios positivos	3.4 ±5.1	3.5 ±5.6	4.8 ±6.5	6.8 ±11.34	0.049
Estadio					
Temprano	467 (59.1)	215 (27.2)	86 (10.9)	22 (2.8)	0.597
Localmente Avanzado	330 (59)	165 (29.5)	51 (9.1)	13 (2.3)	
Quimioterapia					
Neoadyuvante	327 (62.2)	144 (27.4)	40 (7.6)	15 (2.9)	0.150
Adyuvante	245 (57.6)	122 (28.7)	49 (11.5)	9 (2.2)	
Hormonoterapia					

Si	622 (59.2)	299 (28.4)	104 (9.9)	26 (2.5)	0.867
No	175 (58.7)	81 (27.2)	33 (11.1)	9 (3.0)	

Rec: Receptores.

Supervivencia global

Para el final del periodo de seguimiento de 81.65 ± 27.17 meses, murieron 184 pacientes por todas las causas, lo que corresponde a un 13.6% del total de las participantes. Se observó una tendencia de disminución en la supervivencia a medida que se incrementa el IMC (Figura 1).

En el análisis univariado se evidenció una tendencia estadísticamente significativa a presentar una mayor mortalidad proporcional al aumento del IMC (HR=1.03, IC 1.0-1.05). Todas las características tumorales como grado histológico alto (HR=4.32 IC 2.75-6.08), invasión linfovascular (HR=1.85 IC 1.63-2.10) y estadio tumoral (HR=3.67, IC 2.83-4.75) se asociaron a mayor mortalidad de manera univariada; a excepción del estado menopáusico (HR=0.83 IC 0.63-1.90). En el modelo multivariado la relación del IMC y mortalidad fue la misma (HR=1.025 IC 1.01-1.05). Con excepción de los receptores de estrógenos positivos todas las características clínicas conservaron su significancia estadística y el estado menopáusico pasó a estar asociado al riesgo de morir en el modelo multivariado Tabla 2.

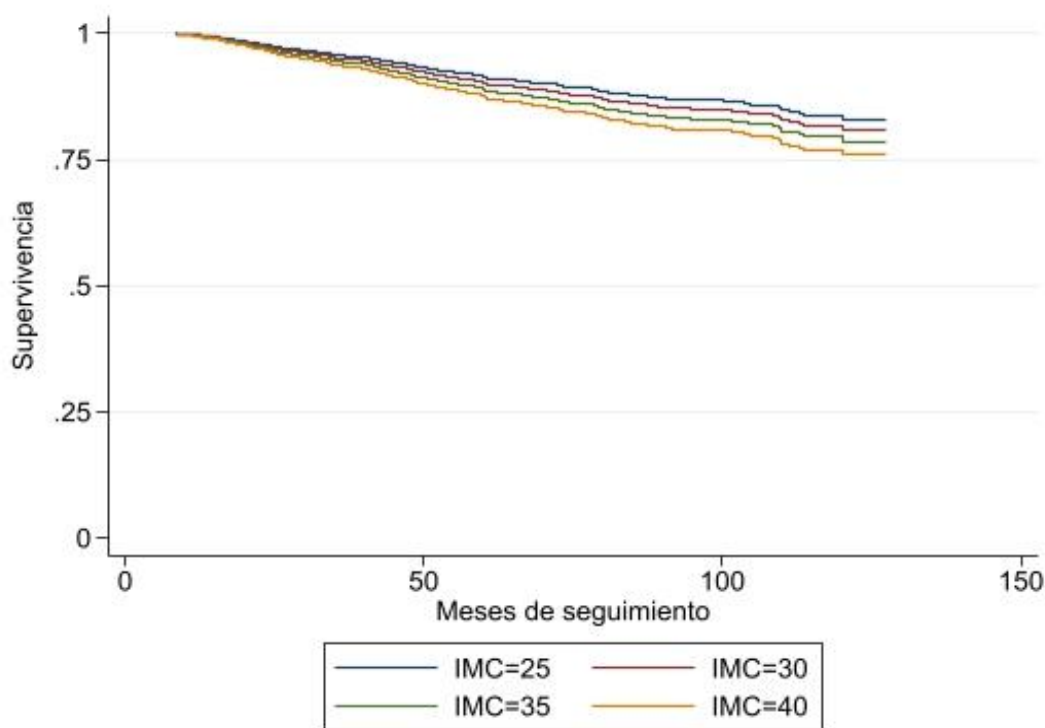


Figura 1. Supervivencia global ajustada según las categorías del IMC.

Supervivencia libre de enfermedad

Durante el tiempo de estudio se identificaron 171 (12.6 %) recurrencias de la enfermedad; 12.9 % en las pacientes con sobrepeso, 11.1 % en las participantes con obesidad grado I, 12.4 % en quienes padecían obesidad grado II y 25.7 % en aquellas con obesidad grado III, mostrando una tendencia lineal del riesgo de recurrencia relacionado con el IMC solo entre el grupo de las pacientes obesas. Sin embargo, el riesgo de recurrencia mencionado no fue

estadísticamente significativo (HR=1.02, IC 0.99-1.05). De forma multivariada, solo el grado histológico alto (HR=3.01, IC 1.21-7.63), la invasión linfovascular (HR=1.25, IC 1.01-1.53) y tener ganglios positivos (HR=1.06, IC 1.04-1.08) se asociaron con una disminución del tiempo de recurrencia en estas pacientes. De manera univariada y multivariada, los receptores hormonales de estrógenos y progestágenos tuvieron una relación inversa al tiempo de recurrencia, (HR=0.56, IC 0.48-0.66) y (HR=0.60, IC 0.51-0.70) respectivamente.

Tabla 2. Factores relacionados con el tiempo a la muerte.

Característica	Univariado		Multivariado	
	HR 95%(CI)	P	HR 95%(CI)	P
Índice de masa corporal (por incremento de un punto)	1.03 (1.0-1.05)	0.008	1.025 (1.01-1.05)	0.013
Estado menopáusico (si/no)	0.831 (0.634-1.09)	0.181	0.715 (0.54-0.94)	0.014
Grado histológico				
Bien	ref		ref	
Moderado	1.78 (1.09-2.88)	0.001	1.68 (0.82-3.43)	<0.0001
Mal	4.32 (2.75-6.08)		3.13 (1.58-6.19)	
Rec- estrógenos (+/negativo)	0.425 (0.32-0.55)	0.001		
Rec- progesterona (+/negativo)	0.685 (0.605-0.775)	0.001	0.781 (0.64-0.94)	0.011
Subtipo molecular				
Luminal A	ref		ref	
Luminal B her2+	2.50 (1.54-4.06)		2.47 (1.52-4.04)	<0.0001
Luminal B her2-	2.69 (1.84-3.92)	0.001	2.47 (1.69-3.61)	
Her2+	3.02 (1.64-5.56)		2.05 (1.03-4.08)	
Triple negativo	5.52 (3.60-8.47)		3.86 (2.23-6.67)	
Invasión linfovascular	1.85 (1.63-2.10)	0.001	1.58 (1.38-1.81)	<0.0001
Ganglios positivos	1.08 (1.06-1.09)	0.001	1.07 (1.05-1.08)	<0.0001
Estadio (localmente avanzado/temprano)	3.67 (2.83-4.75)	0.001	2.53 (1.92-3.34)	0.043

Tabla 3. Factores relacionados con el tiempo a la recurrencia.

Variable	Univariado		Multivariado	
	HR 95%(CI)	P	HR 95%(CI)	P
IMC (por incremento de un punto)	1.02 (0.99-1.05)	0.114		
Estado menopáusico (si/no)	0.66 (0.48-0.90)	0.01		
Grado histológico				
Bien	ref		ref	
Moderado	1.54 (0.81-2.95)	<0.0001	1.56 (0.60-4.06)	0.018
Mal	5.13 (2.83-9.29)		3.04 (1.21-7.63)	
Rec-estrógenos (+/negativo)	0.56 (0.48-0.66)	<0.0001		
Rec- progesterona (+/negativo)	0.60 (0.51-0.70)	<0.0001		
Subtipo molecular				
Luminal A	ref			
Luminal B her2+	5.04 (2.50-10.13)	<0.0001		
Luminal B her2-	4.34 (2.36-7.97)			
Her2+	5.20 (2.25-12.06)			

Triple negativo	11.87 (6.28-22.44)			
Invasión linfovascular	1.84 (1.57-2.15)	<0.0001	1.25 (1.01-1.53)	0.04
Ganglios positivos	1.08 (1.06-1.10)	<0.0001	1.06 (1.04-1.08)	<0.0001
Estadio (localmente avanzado/temprano)	4.85 (3.43-6.86)	<0.0001		

Discusión

En el presente estudio se encontró una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y las pacientes con un IMC elevado en el momento del diagnóstico de cáncer de mama invasivo, asociación que se conservó tanto de manera independiente, como en el análisis multivariado. La relación descrita se encontró de manera lineal y directamente proporcional, con un incremento del riesgo de mortalidad (HR=1.03 IC 1.0-1.05) por punto, de manera independiente. Algunos estudios respaldan lo anterior [24, 25] como ejemplo, metaanálisis y revisión sistemática publicada en el 2018 que incluyó, 1017 pacientes con cáncer de mama, las cuales fueron divididas en subgrupos según su IMC al momento del diagnóstico, concluyeron que un IMC en rango de obesidad o sobrepeso se asociaba a una reducción de la supervivencia global y libre de enfermedad. Varios son los mecanismos que intentan explicar la asociación descrita, uno de ellos propone una mayor sensibilidad tumoral a los estrógenos que podría aumentarse en el contexto de sobrepeso/obesidad, puesto que se elevan los niveles circulantes por aumento de la aromatasa [26]. También se plantea que, en un estado de inflamación por obesidad, el remodelamiento tisular aumenta la apoptosis de los adipocitos, promueve la presencia de macrófagos y otras células inflamatorias en el tejido, las cuales llevan a una secreción de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la resistencia a la insulina y finalmente llevan a un estado inflamatorio de bajo grado, pero persistente [9].

Según las características sociodemográficas de la población, se encontró que cerca del 70 % de las pacientes estaban en estado menopáusico, lo cual es esperable en neoplasia de mama [27, 28]. El carcinoma ductal fue el tipo histológico predominante, en el grupo de obesidad grado III alcanzó una prevalencia de un 97.1 %, cuando en otros estudios se ha descrito una prevalencia general cercana al 75 % [29], lo que podría sugerir una asociación con el IMC elevado. Es llamativo que en todas las categorías el grado histológico mal diferenciado sea prevalente, lo que podría depender intrínsecamente del tumor, pero en el contexto de obesidad se ha planteado también la posibilidad de que el examen físico de la mama sea menos sensible y se dificulte con el volumen de la mama, finalmente retrasando el diagnóstico y encontrando tumores más desdiferenciados. Igualmente, es interesante el aumento de la prevalencia de ganglios positivos de manera directamente proporcional con el IMC elevado; lo anterior sugiere una relación estrecha entre el número de ganglios con el sobrepeso/obesidad, por tanto, confiriendo teóricamente una capacidad de diseminación tumoral mayor; otros estudios han planteado la misma asociación [7, 8].

Entre las participantes se encontró un aumento de la mortalidad en las mujeres con sobrepeso u obesidad de manera independiente al presentarse invasión linfovascular, ganglios positivos, grado histológico mal diferenciado y estadio avanzado. Lo anterior podría favorecer la hipótesis sobre una predisposición a desarrollar fenotipos tumorales agresivos en la presencia de factores y vías fisiopatológicas favorecidas por un aumento del IMC. Según esto, se ha propuesto que el estado de inflamación crónica lleva al desarrollo del cáncer, progresión de este, resistencia al tratamiento y diseminación metastásica [30]. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF -1), TNF- α , IL6, leptina y MCP - 1, son algunos de los factores que se han visto implicados, los cuales promueven la inflamación y la angiogénesis [31]. Así mismo, se ha propuesto que exista una desregulación de la vía del PI3K/AKT/mTOR y RAS/RAF/MAPK, responsables del aumento de la proliferación [31]. Como ejemplo, un estudio encontró una relación lineal, en la que por cada 1 kg/m² que aumenta el IMC, el riesgo de metástasis a nódulos linfáticos aumenta 0.89 % [32]. Referente a la supervivencia libre de

enfermedad, las características fenotípicas asociadas a un tiempo menor de recurrencia son: el estadio localmente avanzado, la invasión linfovascular, la presencia de compromiso ganglionar y el grado histológico alto. Estos mismos podrían favorecerse en el contexto de un estado de sobrepeso/obesidad y se asociaron de manera independiente.

En el seguimiento de la cohorte se pudo observar que el estado posmenopáusico fue prevalente en todos los grupos, hallazgo que aunque ha sido descrito previamente [15, 33] es controversial, puesto que otros estudios han tenido resultados opuestos [18]; sin embargo, el mismo podría ser explicado por un aumento en la expresión de aromatasa y en consecuencia de la disponibilidad de estrógenos, aumentando el riesgo de la neoplasia [34].

En cuanto al estado menopáusico en relación con los desenlaces, se encontró que el estado posmenopáusico es un factor protector frente a la mortalidad cuando existe el IMC elevado, en comparación con el estado premenopáusico, con una relación posmenopausia/premenopausia (HR=0.831, IC 0.634-1.09), la cual se conservó tanto en el análisis univariado como multivariado. Para el tiempo de recurrencia, la relación se conservó en el análisis univariado (HR=0.66, IC 0.48-0.90) más no en el multivariado. En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 173 estudios, habían encontrado resultados similares entre los 2 grupos, con RR mayores en el grupo de las premenopáusicas, similar a los resultados del presente estudio, sin embargo, tampoco encontraron una asociación estadísticamente significativa [35]. En contraste, otros estudios han relacionado el aumento de la mortalidad en pacientes premenopáusicas o no han encontrado asociación [6].

Aunque se observó una prevalencia de tumores con receptores de estrógenos y de progestágenos positivos de el 81.4 % y un 74.6 % respectivamente entre las participantes; estos no se asociaron a menor tiempo de supervivencia global ni libre de enfermedad [HR=0.425, IC 0.32-0.55] y (HR=0.685, IC 0.605-0.775), esto ha sido descrito por otros estudios [8] y podría deberse a las terapias dirigidas contra los receptores hormonales, las cuales se convierten en opciones vitales por su respuesta favorable, para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. En cuanto a los tumores con receptores HER 2 positivos, se encontró una prevalencia similar a la de la población en general (16.2 %), descrita alrededor de un 15 % [29], aumentando la mortalidad de manera independiente con una relación estadísticamente significativa (HR=3.02, IC 1.64-5.56) y de igual manera el riesgo de recurrencia. Por otro lado, el subtipo molecular triple negativo entre las participantes del estudio tuvo una prevalencia de (2.1 %), además se observó que presenta un riesgo elevado de mortalidad de más del doble que cualquiera de las otras características clínicas y tumorales (HR=5.52, IC 3.60-8.47).

El presente estudio tiene como fortaleza principal el análisis de múltiples variables con relación al IMC durante un período largo de tiempo (5 años). Lo anterior implica que se recolectaron datos en varios momentos y se pudieron analizar las diferencias interindividuales o intergrupales para determinar la hipótesis planteada de una forma clara, secuencial y temporal. Sin embargo, también se pueden presentar múltiples desventajas a la hora de la recolección de los datos en el período planteado, como las pérdidas en el seguimiento de los pacientes en este tiempo.

Por otro lado, la cohorte del estudio es única y al no tener una misma población para comparar, las estadísticas sobre cuánto aumenta con respecto a las participantes con peso normal es limitada. Por cuestiones de acceso y consideraciones éticas, se decidió incluir la mortalidad por cualquier causa; sin embargo, se desconoce la mortalidad específica por cáncer de mama. Adicionalmente, si bien hay factores asociados con la obesidad y el sobrepeso de manera intrínseca que podrían tener plausibilidad biológica para apoyar la hipótesis de aumento de la mortalidad asociado a IMC elevado; habría que considerar que la misma contextura física podría disminuir la sensibilidad del examen físico médico y el autoexamen de mama, de esta manera retrasando los diagnósticos y asociándose con mayor tiempo de enfermedad y, por tanto, características tumorales más avanzadas.

Por último, se deben tener en cuenta las limitaciones de la presente investigación. La información recopilada viene de fuentes secundarias, imposibilitando la recuperación de información de algunas variables. Asimismo, la información solo fue recolectada en un centro oncológico de referencia, limitando la extrapolación de datos a la población general por

diferencias marcadas en la muestra. La muestra usada por este estudio es específica para este centro y no puede ser llevada a una población más grande.

Conclusiones

El estudio demostró una asociación positiva, directamente proporcional e independiente entre el IMC elevado y la mortalidad y riesgo de recurrencia en cáncer de mama. Además, se asoció con fenotipos tumorales agresivos y características de peor pronóstico como invasión linfocelular, ganglios positivos y estadios tumorales avanzados. Las modificaciones en el estilo de vida en pacientes en riesgo de presentar cáncer de mama, así como el manejo multidisciplinario de la paciente durante el tratamiento, son intervenciones que posiblemente puedan mejorar los desenlaces.

Abreviaturas

HR: Hazard ratio.

IMC: Índice de masa corporal.

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de las Instituciones que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Contribuciones de los autores

Natalia Arturo Restrepo: Conceptualización, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición.

Catalina Arango Jaramillo: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción -borrador original.

Ana María Arévalo Gutiérrez: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Paulina Rada González: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Mariana Ramírez Posada: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

María Elvira Montoya: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Katerine Montoya Lezcano: Curación de datos, análisis formal, software.

Yamile Rivas Bedoya: Curación de datos, análisis formal, software.

Elsa María Vásquez-Trespacios: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los investigadores financiaron el estudio. Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones**Aprobación del comité de ética**

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité institucional de ética de la investigación en seres humanos de la Universidad CES y del Instituto Colombiano de Cancerología-Clínica las Américas, con código 45-2021-C. Al ser un estudio retrospectivo sin intervención en la atención de las pacientes, no se requirió de consentimiento informado. Se garantizó la presentación anónima y confidencialidad de los datos.

Consentimiento para publicación

No se requiere cuando no se publican imágenes, resonancias o estudios tomográficos de pacientes específicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Koroltchouk V, Stanley K, Stjernswärd J. The control of breast cancer. A World Health Organization perspective. *Cancer*. 1990 Jun 15;65(12):2803-10. doi: [10.1002/1097-0142\(19900615\)65:12<2803::aid-cnrcr2820651233>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900615)65:12<2803::aid-cnrcr2820651233>3.0.co;2-s). PMID: 2187590.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660). Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
3. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288-298. doi: [10.1038/s41574-019-0176-8](https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8). PMID: 30814686.
4. Gravena AAF, Romeiro Lopes TC, Demitto MO, Borghesan DHP, Dell' Agnolo CM, Brischiliari SCR, Carvalho MDB, Pelloso SM. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Sep 26;19(9):2429-2436. doi: [10.22034/APJCP.2018.19.9.2429](https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2429). PMID: 30255696; PMCID: PMC6249449.
5. Torres-de la Roche LA, Steljes I, Janni W, Friedl TWP, De Wilde RL. The Association between Obesity and Premenopausal Breast Cancer According to Intrinsic Subtypes - a Systematic Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020 Jun;80(06):601-10.

<https://doi.org/10.1055/a-1170-5004>

PMid:32565550 PMCID:PMC7299685

6. Escala-Garcia M, Morra A, Canisius S, Chang-Claude J, Kar S, Zheng W, et al. Breast cancer risk factors and their effects on survival: a Mendelian randomisation study. *BMC Medicine*. 2020 Nov 17;18(1):327.

<https://doi.org/10.1186/s12916-020-01797-2>

PMid:33198768 PMCID:PMC7670589

7. Malik VS, Willet WC, Hu FB. Nearly a decade on - trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Nov;16(11):615-6.

<https://doi.org/10.1038/s41574-020-00411-y>

PMid:32873971 PMCID:PMC7461756

8. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MRE, Giles GG, Hopper JL, et al. Obesity and Outcomes in Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005 Jul 1;14[7]:1686-91.

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0042>

PMid:16030102

9. PRECAMA team, His M, Biessy C, Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A, Alvarado-Cabrero I, et al. Anthropometry, body shape in early-life and risk of premenopausal breast cancer among Latin American women: results from the PRECAMA study. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):2294.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-59056-6>

PMid:32042008 PMCID:PMC7010745

10. Portal ICBF - Instituto Colombiano de Bienestar Familiar ICBF [Internet]. [cited 2021 Sep 1]. ENSIN: Encuesta Nacional de Situación Nutricional. Available from:

<https://www.icbf.gov.co/bienestar/nutricion/encuesta-nacional-situacion-nutricional>

11. Toledo J, Denis R, Ortiz Galeano I. Frecuencia y características clinicopatológicas de mujeres obesas con cáncer de mama del Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2021 Apr 15;19[1]:58-63.

<https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2021.019.01.58>

12. Smith A, Mullooly M, Murphy L, Barron TI, Bennett K. Associations between obesity, smoking and lymph node status at breast cancer diagnosis in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *PLoS One*. 2018 Aug 29;13(8):e0202291. doi: 10.1371/journal.pone.0202291. PMID: 30157224; PMCID: PMC6114724.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202291>

PMid:30157224 PMCID:PMC6114724

13. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct;490[7418]:61-70.

<https://doi.org/10.1038/nature11412>

PMid:23000897 PMCID:PMC3465532

14. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal

Women. JAMA Oncol. 2018 Nov;4[11]:e181771.

<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1771>

PMid:29931120 PMCID:PMC6248078

15. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer. 2001 Feb 1;91[3]:421-30.

[https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999::AID-IJC1053>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999::AID-IJC1053>3.0.CO;2-T)

PMid:11169969

16. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008 Feb 16;371[9612]:569-78.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)

PMid:18280327

17. Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Malone KE, et al. Body mass index at age 18 years and recent body mass index in relation to risk of breast cancer overall and ER/PR/HER2-defined subtypes in white women and African-American women: a pooled analysis. Breast Cancer Res. 2018 Dec;20[1]:5.

<https://doi.org/10.1186/s13058-017-0931-5>

PMid:29357906 PMCID:PMC5778748

18. Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal Study on the Role of Body Size in Premenopausal Breast Cancer. Archives of Internal Medicine. 2006 Nov 27;166[21]:2395-402.

<https://doi.org/10.1001/archinte.166.21.2395>

PMid:17130395

19. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 2003 Apr 24;348[17]:1625-38.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>

PMid:12711737

20. Kreklau A, Nel I, Kasimir-Bauer S, Kimmig R, Frackenpohl AC, Aktas B. An Observational Study on Breast Cancer Survival and Lifestyle Related Risk Factors. In Vivo. 2021;35[2]:1007-15.

<https://doi.org/10.21873/in vivo.12344>

PMid:33622896 PMCID:PMC8045086

21. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010 Oct;123[3]:627-35.

<https://doi.org/10.1007/s10549-010-0990-0>

PMid:20571870

22. 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: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67[5]:378-97.

<https://doi.org/10.3322/caac.21405>

PMid:28763097 PMCID:PMC5591063

23. Saleh K, Carton M, Dieras V, Heudel PE, Brain E, D'Hondt V, et al. Impact of body mass index on overall survival in patients with metastatic breast cancer. *The Breast*. 2021 Feb;55:16-24.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.11.014>
PMid:33307392 PMCID:PMC7725947
24. ADRES [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://servicios.adres.gov.co/>
25. 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.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011220>
PMid:29952978 PMCID:PMC6039647
26. Blair CK, Wiggins CL, Nibbe AM, Storlie CB, Prossnitz ER, Royce M, et al. Obesity and survival among a cohort of breast cancer patients is partially mediated by tumor characteristics. *npj Breast Cancer*. 2019 Oct 2;5[1]:33.
<https://doi.org/10.1038/s41523-019-0128-4>
PMid:31602394 PMCID:PMC6775111
27. Heymsfield SB, Wadden TA. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1514009>. Massachusetts Medical Society; 2017 [cited 2021 Aug 24]. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1514009>
28. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from:
<https://ncbi.cesproxy.elogim.com/books/NBK482286/>
29. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2020 Jan;27[1]:27-35.
<https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000232>
PMid:31045583
30. Iwase T, Wang X, Shrimanker TV, Kolonin MG, Ueno NT. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Apr;186[2]:273-83.
<https://doi.org/10.1007/s10549-020-06092-5>
PMid:33475878
31. Yee LD, Mortimer JE, Natarajan R, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic Health, Insulin, and Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 5];11. Available from:
<https://ncbi.cesproxy.elogim.com/pmc/articles/PMC7045050/>
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00058>
PMid:32153503 PMCID:PMC7045050
32. Wang J, Cai Y, Yu F, Ping Z, Liu L. Body mass index increases the lymph node metastasis risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis with 52904 subjects from 20 cohort studies. *BMC Cancer*. 2020 Dec;20[1]:601.

<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07064-0>

PMid:32600328 PMCID:PMC7325029

33. Effect of long-term weight gain on the risk of breast cancer across women's whole adulthood as well as hormone-changed menopause stages: A systematic review and dose-response meta-analysis. Obesity Research & Clinical Practice. 2021 Sep 1;15[5]:439-48.

<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.08.004>

PMid:34456166

34. Brown KA, Iyengar NM, Zhou XK, Gucalp A, Subbaramaiah K, Wang H, et al. Menopause Is a Determinant of Breast Aromatase Expression and Its Associations With BMI, Inflammation, and Systemic Markers. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017 May 1;102[5]:1692-701.

<https://doi.org/10.1210/jc.2016-3606>

PMid:28323914 PMCID:PMC5443335

35. Pang Y, Wei Y, Kartsonaki C. Associations of adiposity and weight change with recurrence and survival in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer. 2022 Jul;29[4]:575-88.

<https://doi.org/10.1007/s12282-022-01355-z>

PMid:35579841 PMCID:PMC9226105

Nota del Editor

La Revista Oncología (Ecuador) permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.