



**Centro de Investigación en
Alimentación y Desarrollo, A.C.**

**EFFECTO DIFERENCIAL DEL TRATAMIENTO
ANTINEOPLÁSICO EN FUNCIÓN DE LA EXPRESIÓN
TUMORAL DE RECEPTORES HORMONALES Y
ESTADIO CLÍNICO SOBRE EL CAMBIO EN PESO
CORPORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

Por:

Karina Monroy Cisneros

TESIS APROBADA POR LA

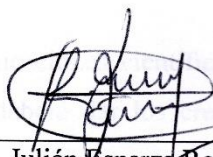
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Karina Monroy Cisneros, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Doctorado en Ciencias.



Dr. Julián Esparza Romero
Director de Tesis



Dr. Martín Rafael Pedroza Montero
Co-director



Dr. Mauro E. Valencia Juillerat
Asesor



Dr. Gerardo Álvarez Hernández
Asesor

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por haber proporcionado el apoyo económico que posibilitó la culminación de una etapa más en mi formación académica.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD, A. C.), especialmente a la Coordinación de programas académicos y la Coordinación de nutrición, por admitirme en el posgrado.

A mis asesores: Dr. Julián Esparza Romero, Dr. Martín Rafael Pedroza Montero, Dr. Mauro Valencia Juillerat y Dr. Gerardo Álvarez Hernández por todo su apoyo, disponibilidad y paciencia ¡Muchas gracias!

Al Centro Estatal de Oncología; a su director Dr. Ernesto Rivera Claisse por las facilidades otorgadas, al Dr. Alfonso Guevara Torres por sus aportaciones al trabajo, así como a los Departamentos de Archivo médico y Trabajo social.

A la Dra. Gloria Yépiz Plascencia, por su invaluable apoyo y calidad humana, mil gracias.

A M. en C. Ana Cristina Gallegos Aguilar y Q. B. Bertha Isabel Pacheco Moreno por su disponibilidad, apoyo y amistad.

A mis profesores por los conocimientos otorgados.

A mis compañeros, entre quienes encontré grandes amigos: Jorge, Gloria y Nehiby, se les extrañará.

DEDICATORIA

A mi hijo Isaac.

A mis padres Alfonso y María.

A mis hermanos Fátima, Alfonso y Anahis, así como sus anexos; mis sobrinos Mía y Max.

Ha sido un camino largo y cada vez es más difícil hallar las palabras para expresar mi enorme gratitud. Este trabajo es por y para ustedes.

CONTENIDO

	Página
APROBACIÓN	ii
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
DEDICATORIA	v
CONTENIDO	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	ix
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	
Impacto del Tratamiento Antineoplásico en el Estado Nutricional en Pacientes con Cáncer de Mama	9
CAPÍTULO II	
Antineoplastic Treatment Effect on Bone Mineral Density in Mexican Breast Cancer Patients	29
CAPÍTULO III	
Efecto Diferencial del Tratamiento Antineoplásico en Función de Expresión Tumoral de Receptores Hormonales y Estadio Clínico Sobre el Cambio en Peso Corporal en Pacientes con Cáncer de Mama	47
REFERENCIAS	64

RESUMEN

Las mujeres con cáncer de mama experimentan cambios en su estado nutricional debido al tratamiento y la neoplasia misma. Esto es variable en función de origen étnico, edad, subtipo de cáncer y estadio clínico. Las mujeres hispanas presentan con mayor frecuencia carcinomas poco diferenciados y en México muchas mujeres se diagnostican en estadios avanzados. Por lo que, las afectaciones concomitantes pudieran ser mayores. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la fase inicial de tratamiento sobre el estado nutricional de las pacientes y el posible efecto diferencial sobre el cambio en peso corporal, en función del fenotipo tumoral, determinado por expresión de los receptores hormonales para estrógenos (RE), progesterona (PR) y HER-2neu, así como del estadio clínico.

El estudio se realizó en mujeres con diagnóstico primario de cáncer de mama invasivo, sin metástasis con un diseño cuasi-experimental. Bajo este diseño, en una fase previa se estimó el cambio en mediciones antropométricas, composición corporal, densidad mineral ósea (DMO) y biomarcadores séricos en 40 pacientes. Posteriormente en una muestra mayor (409 mujeres) se evaluó el efecto en el cambio en peso corporal e IMC después de seis y doce meses de tratamiento antineoplásico, así como la interacción del fenotipo tumoral y estadio clínico. El análisis estadístico se efectuó con regresión mixta para mediciones repetidas.

En el primer grupo evaluado se registró disminución de tejido magro de 0.62 Kg ($p=0.03$), 0.0184 g/cm² en DMO de cuello de fémur y 0.048 g/cm² en DMO de la región L2-L4 ($p<0.001$), en ésta última el cambio en DMO fue mayor en aquellas en estadio clínico avanzado y premenopausia. Las mujeres en premenopausia incrementaron 2.17 Kg en peso ($p=0.005$) y 2.34 Kg ($p<0.001$) en grasa corporal.

En el segundo grupo se encontró que solo las pacientes con el fenotipo luminal A (RE+, RP+/-, HER-2neu-) y HER-2neu (RE-, RP-, HER-2neu+) incrementaron

su peso corporal a los seis meses de tratamiento: 0.75 Kg ($p=0.013$) y 2.47 Kg ($p<0.001$) respectivamente. Al año, el aumento también se observó en aquellas mujeres en luminal B (RE+, RP+/-, HER-2neu+): 1.72 Kg ($p=0.024$). Se encontró interacción en la relación del efecto del tratamiento sobre el cambio de peso corporal con el estadio clínico: In situ, I=1.64 Kg ($p=0.002$), IIA=0.69 Kg ($p=0.042$) a los seis meses y a los doce meses, también en aquellas en IIB: 1.38 Kg ($p=0.022$).

El tratamiento antineoplásico para cáncer de mama afecta negativamente al peso, grasa corporal y DMO, principalmente en las mujeres en premenopausia. Las pacientes con carcinomas poco diferenciados y estadio clínico avanzado no incrementan de forma significativa su peso corporal. Se sugiere considerar esto al efectuar intervenciones nutricionales.

Palabras clave: cáncer de mama, tratamiento antineoplásico, receptores hormonales, peso corporal.

ABSTRACT

Women with breast cancer suffer changes in their nutritional status due to antineoplastic treatment and to the tumor itself. These changes differ according to ethnicity, age, subtype of cancer and clinical stage. Carcinomas in most Hispanic women are poorly differentiated and in the case of Mexico many women are diagnosed in advanced stages. Therefore, concomitant damages could be higher. The study aim was to evaluate the effect of the initial phase of a cancer-related treatment on the nutritional status of patients and its possible differential effect by the tumor phenotype determined by expression of hormone receptors for estrogen (ER), progesterone (PR) and HER-2neu as well clinical stage.

The study was conducted in women with primary diagnosis of invasive breast cancer without metastases through a quasi-experimental design. Under this design, change in anthropometric measurements, body composition, bone mineral density (BMD) and serum biomarkers in 40 patients was estimated in a previous phase of the study. Later in a larger sample (409 women) the effect on change in body weight and BMI after six and twelve months of antineoplastic treatment, was evaluated. In addition the interaction by tumor phenotype and clinical stage. Statistical analysis was performed with mixed regression for repeated measurements.

In the first phase of the study, women decreased 0.62 kg of lean tissue ($p = 0.03$), 0.0184 g / cm² ($p < 0.001$) in femoral neck BMD and 0.048 g / cm² in L2-L4 BMD ($p < 0.001$) in this latter region, the change in BMD was higher in those women with advanced clinical stage and status of premenopausal. Premenopausal women increased 2.17 kg in weight ($p = 0.005$) and 2.34 kg ($p < 0.001$) in body fat.

In the second phase of the study, only patients with luminal phenotype A (ER+, PR +/-, HER-2neu-) and HER-2neu (RE, RP, HER-2neu +) increased their body weight after six months of treatment: 0.75 kg ($p = 0.013$) and 2.47 kg ($p < 0.001$) respectively. At one year, the increase was also observed in women in luminal B

(ER +, PR +/-, HER-2neu +): 1.72 kg ($p = 0.024$). Interaction of the clinical stage on the effect of treatment on body weight change was found: In situ, I = 1.64 kg ($p = 0.002$), IIA = 0.69 kg ($p = 0.042$) at six months and twelve months, also in those IIB: 1.38 Kg ($p = 0.022$).The antineoplastic treatment for breast cancer adversely affects weight, body fat and BMD, particularly in premenopausal women. Patients with poorly differentiated carcinomas and advanced clinical stage did not significantly increase their body weight. It is suggested this should be considered when nutritional interventions are performed.

Keywords: breast cancer, antineoplastic treatment, hormonal receptors, body weight.

INTRODUCCIÓN

Mundialmente, el cáncer de mama es la neoplasia de mayor incidencia y mortalidad en mujeres. En 2012 se presentaron 1.67 millones de nuevos casos que representaron el 25% del total de los casos diagnosticados de cáncer para ese año. La tasa de incidencia y mortalidad global estandarizada por edad y género se estimaron en 43.3/100 000 y 12.9/100 000 respectivamente; para las regiones desarrolladas la incidencia fue de 74.1/100 000 y la mortalidad fue de 14.9/ 100 000, mientras que para las regiones menos desarrolladas la incidencia fue de 31.3/100 000 y la mortalidad fue de 11.5/100 000. Ello muestra una letalidad mayor de la neoplasia en los países pertenecientes a regiones en desarrollo (Ferlay et al., 2015).

En México, de los casos de neoplasia diagnosticados en 2012, el cáncer de mama representó el 30.8% en las mujeres mayores de veinte años, por lo que fue la neoplasia con mayor incidencia en ese grupo. Para 2013, del total de muertes registradas, el 12.65% fueron debidas a alguna neoplasia. Sin embargo, el primer lugar en mortalidad por cáncer lo ocuparon los tumores digestivos con una tasa de 30.55/100 000 (en mujeres mayores a 20 años), seguidos por el cáncer de mama con una tasa de 14/100 000 para el mismo grupo de edad (INEGI, 2015).

El cáncer de mama en nuestro país es un grave problema de salud pública y un reto para el sector salud en general. Se considera que su elevada tasa de mortalidad es en buena medida, debida a que en la mayoría de los casos se diagnostica en etapas intermedias o tardías. Se ha reportado que solo el 10% del total de los casos se detecta en etapas iniciales (In situ, I), mientras que en países desarrollados como Estados Unidos, esta cifra supera al 60%

(Goss et al., 2013). Esta realidad obliga a que se planteen medidas a fin de abundar en el conocimiento de los factores de riesgo de esta neoplasia, de la detección oportuna, tratamiento e infraestructura de servicios médicos necesarios para el óptimo control de la enfermedad (Mohar et al., 2009).

Aunque la efectividad del tratamiento antineoplásico ha mejorado, ocasiona considerables efectos adversos sobre quienes lo reciben. Adicionalmente a los evidentes efectos tóxicos como mareo, náusea y vómito, las pacientes en tratamiento para cáncer de mama pueden experimentar cambios en peso y composición corporal, así como en densidad ósea (Saarto et al., 1997; Demark-Wahnefried et al., 2001).

Un fenómeno común en las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama es el incremento de peso corporal. Éste fue un hallazgo sorprendente cuando se documentó inicialmente y se le asoció con recurrencia de la enfermedad, a finales de los años setenta (Dixon et al., 1978; Donegan et al., 1978). Numerosos estudios vinieron después, donde se reportó que del 50-96% de las pacientes que recibieron tratamiento quimioterapéutico presentaron un significativo incremento en su peso corporal (Heasman et al., 1985; Foltz y Grant, 1986; Camoriano et al., 1990). El incremento reportado era de alrededor 2-6 Kg, tanto en pacientes en premenopausia como en postmenopausia, pero el aumento de más de 10 Kg no era un evento raro (una de cada cuatro), por lo que dicha problemática comenzó a considerarse dentro de las recomendaciones por parte del personal médico (Demark-Wahnefried et al., 1993). Sin embargo, el incremento de peso corporal, aunque tal vez no tan pronunciado, es un evento que persiste actualmente en este grupo de pacientes, sobre todo en las más jóvenes (Harvie et al., 2004).

El impacto de la ganancia de peso corporal en las mujeres con cáncer de mama es de consideración. Aparte de las ya conocidas patologías asociadas al sobrepeso y obesidad, el aumento de peso corporal eleva el riesgo de recidiva de la neoplasia y usualmente es acompañado por una significativa pérdida de tejido magro, lo que afecta la calidad y sobrevida de las pacientes (Demark-

Wahnefried et al., 2001; Kroenke et al., 2005). La patofisiología del incremento de peso y tejido adiposo no es clara. Se considera que un factor clave es el tratamiento quimioterapéutico, éste provoca ablación ovárica lo que induce un proceso menopáusico acelerado (Goodwin et al., 1999), además de ocasionar una disminución en la actividad física debido a los malestares físicos que genera (Nissen et al., 2011). Por otro lado, la ablación ovárica afecta también el remodelamiento óseo: dado que los estrógenos estimulan la producción de osteoprotegerina (proteína que estimula la formación ósea e inhibe la apoptosis de los osteoblastos), su disminución provoca una actividad descontrolada de los osteoclastos, aumentando con ello la resorción ósea (Pacifci, 1996).

El tejido adiposo juega un rol importante en la síntesis extragonadal de estrógenos (Demark-Wahnefried et al., 1993), debido a que una proporción importante de los carcinomas mamarios expresan receptores para esta hormona, ello promueve la progresión de la enfermedad (McTiernan et al., 2003). Adicionalmente, se ha reportado que el microambiente proinflamatorio promovido por el tejido adiposo provee al tumor factores que promueven su crecimiento y capacidad de generar nuevas vascularizaciones (angiogénesis), lo que le confiere invasividad, además de promover también la resorción ósea, mermando todo ello la respuesta al tratamiento y el pronóstico (Gilbert y Slingerland, 2013). Debido a lo anterior, aunque el aumento de peso en las pacientes con cáncer de mama puede ser inducido por los fármacos antineoplásicos, se considera que el tumor mismo pudiera inducir la conservación e incluso el incremento del tejido adiposo.

La expresión tumoral de receptores para estrógenos, junto con los receptores para progesterona y HER-2neu, se asocian al grado de diferenciación celular de la estirpe neoplásica. Aunque se ha identificado por microarreglos de ADN complementario decenas de tipos de cáncer de mama (Sørli et al., 2001), se considera que la tipificación en función de las distintas combinaciones de la expresión de estos tres receptores engloba de forma satisfactoria muchas de las características que determinan el comportamiento clínico y pronóstico de esta

patología (Dawood et al., 2011), que resulta más accesible por la determinación por inmunohistoquímica. Debido a ello, se ha efectuado una clasificación fenotípica en función de las distintas combinaciones: Luminal A (RE positivo y/o RP positivo, HER-2 negativo), Luminal B (RE positivo y/o RP positivo, HER-2 positivo), HER-2 (RE negativo, PR negativo y HER-2 positivo), Basal-like (ER negativo, PR negativo, HER-2 negativo y citokeratina ó receptor de factor de crecimiento epidérmico EGFR positivo) y triple negativo (RE negativo, RP negativo y HER-2 negativo) (Tamimi et al., 2012).

La heterogeneidad entre estos subtipos puede denotar vías etiológicas distintas. Por ejemplo, los factores de riesgo que se sabe, inciden en la elevación de los niveles estrogénicos (terapia de reemplazo hormonal, adiposidad postmenopausia) se asocian con tumores RE positivos, pero no negativos (Colditz et al., 2004; Missmer et al., 2004). Debido a que los subtipos Luminal A y B juntos conforman la mayoría de los casos, no es de extrañar que casi todos los factores de riesgo identificados para cáncer de mama son aquellos asociados a las exposiciones hormonales. Por otro lado, factores reproductivos como la paridad a edad temprana (<20 años) y la lactancia, que disminuyen los niveles estrogénicos, se han asociado con tumoraciones de tipo triple negativo, que se caracterizan por poseer mayor invasividad y por tanto, peor pronóstico (Li et al., 2013).

La frecuencia de diagnóstico de los fenotipos es variable. Al parecer, pudiera haber diferencias en susceptibilidad genética asociada a origen étnico (Fejerman et al., 2015). Por ejemplo, se ha encontrado que las mujeres hispanas y afroamericanas, pese a presentar una distribución de incremento en grasa corporal menos androide (tal vez más favorable), en comparación con las caucásicas, tienen peor pronóstico (Slattery et al., 2007; Banegas y Li, 2012), lo que no pudo explicarse por diferencias en el tratamiento (Griggs et al., 2012).

Se conoce que el bajo nivel socioeconómico (NSE) y el entorno pueden condicionar la presencia de factores de riesgo para la obesidad, como el acceso a alimentación saludable, disponibilidad de espacios para realizar actividad física,

entre otros. Adicionalmente, se ha asociado al bajo NSE con paridad temprana y falta de amamantamiento, ambos factores de riesgo para carcinomas poco diferenciados (Li et al., 2013), por lo que la mortalidad en ese grupo pudiera deberse en buena medida a las características intrínsecas del tumor y no solo a diferencias en el acceso al tratamiento antineoplásico como pudiera pensarse (Ju et al., 2013).

En el caso de México, el tratamiento para cáncer de mama se incluye en el fondo de protección contra gastos catastróficos de la Secretaría de Salud, por lo que no representa ningún costo para las pacientes y no se esperaría que la divergencia en frecuencia de fenotipos y pronóstico se explique por diferencias en el acceso al tratamiento (Mohar et al., 2009). Aunque se ha establecido que se sigue el protocolo de tratamiento estandarizado internacionalmente (Goss et al., 2013; Theriault et al., 2013), se sabe que la población mexicana es genéticamente diversa y heterogénea (Silva-Zolezzi et al., 2009), que difiere de forma considerable en patrones dietarios y reproductivos (López-Ríos et al., 1997; Ortega y Valencia, 2002) y que en general presenta un diagnóstico tardío de la neoplasia. De ahí que en el presente trabajo se consideró necesario profundizar en el conocimiento del impacto del tratamiento al estado nutricional general en mujeres mexicanas y cómo se asocia el grado de diferenciación tumoral (expresión de receptores) y etapa del diagnóstico con el cambio en peso corporal posterior al diagnóstico de cáncer de mama. Ello podría redundar en ajustes al tratamiento, así como en el diseño e implementación de intervenciones nutricionales más efectivas basadas en resultados regionales.

De la información anterior se desprende el sistema de hipótesis de este estudio; en la primera parte se propuso que el tratamiento antineoplásico para cáncer de mama afecta negativamente la composición corporal al promover el incremento de tejido adiposo y la disminución de tejido magro y la concentración sérica de los niveles de los biomarcadores del estado de nutrición retinol y β -caroteno. En la segunda parte se planteó que el tratamiento contribuye a disminuir de forma significativa la Densidad Mineral Ósea (DMO) en las regiones de cuello de fémur

y L2-L4, así como Contenido Mineral Óseo (CMO). Además, que estos cambios son diferenciales en función de estadio clínico y estado menopáusico. Finalmente en la tercera parte se propuso que el tratamiento ejerce un efecto distinto en función de la expresión tumoral de receptores hormonales y estadio clínico sobre el cambio en peso corporal posterior al primer año de diagnóstico de la neoplasia.

En el Capítulo I se describen los resultados de la afectación del tratamiento antineoplásico sobre composición corporal: grasa, tejido magro y CMO, determinada por Absorciometría Dual de Rayos X (DXA, por sus siglas en inglés), así como sobre los biomarcadores séricos retinol y β -caroteno. Además, de manera exploratoria, se evaluó la dieta, todo ello aplicando un diseño cuasi-experimental (antes y después de la intervención) a 40 mujeres con diagnóstico primario de cáncer de mama durante los primeros seis meses de tratamiento. Esta información se presenta en el artículo titulado “Impacto del tratamiento antineoplásico en el estado nutricional en pacientes con cáncer de mama” (Monroy Cisneros et al., 2014). Se encontró pérdida de tejido magro ($p=0.03$). Además se halló interacción del estado menopáusico en la asociación entre los parámetros de peso, IMC, grasa corporal con el tratamiento; solo las pacientes en premenopausia aumentaron estas medidas ($p=0.005$, 0.006 y 0.001 respectivamente), después del periodo de seguimiento. Se observó reducción en el consumo de alimentos de origen animal en la evaluación de los hábitos dietarios, lo que pudiera explicar que el retinol sérico disminuyera ($p=0.049$), pese al incremento en el consumo de vegetales y β -caroteno

En el Capítulo II se presentan los resultados referentes a la afectación ósea. Este artículo se tituló “Antineoplastic treatment effect on bone mineral density in Mexican breast cancer patients”. Se evaluó al mismo grupo de pacientes del artículo descrito previamente. Los resultados indicaron una disminución en DMO tanto para cuello de fémur como para L2-L4 fue mayor en las mujeres en premenopausia; en cuello de fémur 0.023 vs. 0.015 g/cm² ($p<0.001$ y $p=0.021$ respectivamente) y 0.063 vs. 0.035 g/cm² en L2-L4 ($p<0.001$ y $p=0.001$). Se encontró además que las pacientes con estadio clínico mayor fueron quienes

más perdieron DMO lumbar en aquellas en premenopausia: -0.059 g/cm^2 en estadio I, IIA ($p=0.006$) y -0.066 g/cm^2 en estadio IIB, IIIA, IIIB ($p=0.003$). En cambio, en DMO de cuello de fémur se observó un patrón inverso: -0.030 g/cm^2 en estadio I, IIA ($p=0.004$) y 0.017 g/cm^2 en estadio IIB, IIIA, IIIB ($p=0.007$). En las mujeres en postmenopausia, el cambio fue significativo solo en los estadios I, IIA ($p=0.037$ para cuello de fémur y $p<0.001$ para L2-L4).

En el Capítulo III se presenta el tercer artículo, titulado “Efecto diferencial del tratamiento antineoplásico en función de expresión tumoral de receptores hormonales y estadio clínico sobre el cambio en peso corporal en pacientes con cáncer de mama”. De igual manera, el diseño también es cuasi-experimental, pero en un grupo de 409 mujeres con diagnóstico primario (sin metástasis) de cáncer de mama invasivo que acudieron al Centro Estatal de Oncología (CEO) en Hermosillo, Sonora, en el periodo 2008-2012 a recibir tratamiento. Se comparó el peso corporal e IMC al inicio del tratamiento con las mediciones tomadas después de seis y doce meses. Se estimó la interacción de la clasificación fenotípica (en función de los receptores para estrógenos, progesterona y HER-2neu) y estadio clínico sobre la asociación del cambio en peso corporal y tratamiento. Se encontró que solo las pacientes con los fenotipos luminal A y HER-2neu incrementaron su peso corporal a los seis meses de tratamiento: 0.75 Kg ($p=0.013$) y 2.47 Kg ($p<0.001$) respectivamente. A los doce meses se encontró que también las pacientes con fenotipo luminal B aumentaron 1.72 Kg ($p=0.024$). El estadio clínico también modificó el efecto del tratamiento sobre el peso corporal. El incremento observado fue: Las mujeres en etapa In situ y I aumentaron 1.64 Kg ($p=0.002$), las que se diagnosticaron en etapa IIA 0.69 Kg ($p=0.042$) a los seis meses. Al año, el aumento fue de 2.33 Kg para los estadios In situ y I ($p<0.001$), 1.32 Kg para IIA ($p<0.001$) y 1.38 Kg para IIB ($p=0.022$).

Por lo anterior, debido a que se confirmó que muchas pacientes son diagnosticadas en etapas avanzadas de la enfermedad y de hecho, pierden masa corporal (algo más parecido al resto de las neoplasias) donde lo usual es el abatimiento de las reservas corporales, es recomendable se considere

cuidadosamente los aspectos clínicos tales como fenotipo, estadio clínico, estado menopáusico, incluso NSE, de forma individualizada al momento de emitir recomendaciones e implementar intervenciones nutricionales en este grupo de pacientes, ya que pudieran llegar a resultar desfavorables, mermando con ello la respuesta al tratamiento y por ende, la sobrevida.

CAPÍTULO I

Artículo:

Impacto del Tratamiento Antineoplásico en el Estado Nutricional en Pacientes con Cáncer De Mama

Monroy-Cisneros Karina¹, Esparza-Romero Julián¹, Guevara-Torres Alfonso G.², Valencia Mauro E.³, Méndez-Estrada Rosa O.¹, Tortoledo-Ortiz Orlando¹, Pacheco-Moreno Bertha I¹, Astiazarán-García Humberto¹

¹ Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), Coordinación de Nutrición. Carretera a La Victoria km 0.6 C.P. 83304, Hermosillo, Sonora, México.

²Centro Estatal de Oncología (CEO). Reforma final y Paseo Río San Miguel. C.P. 83280. Hermosillo, Sonora, México.

³Universidad de Sonora. Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Coordinación de Ciencias Nutricionales. Blvd. Luis Encinas y Rosales S/N. Hermosillo, Sonora, México.

- Corresponding autor: Astiazarán-García Humberto, PhD.

hastiazaran@ciad.mx

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada en mujeres en México y también la de mayor mortalidad. Aunque el tratamiento ha mejorado, puede afectar de forma importante el estado nutricional de quienes lo reciben.

Objetivo: Evaluar el impacto del tratamiento antineoplásico sobre el estado nutricional en pacientes con cáncer de mama.

Pacientes y métodos: Se aplicó un diseño cuasiexperimental, antes y después de seis meses del inicio del tratamiento quimioterapéutico. Participaron 40 pacientes con diagnóstico primario de cáncer de mama invasivo. Se tomaron medidas antropométricas, de composición corporal mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA) así como análisis de la dieta mediante recordatorio de 24 horas y cuestionario de frecuencia de consumo. Además, se cuantificaron los biomarcadores séricos, retinol y β -caroteno. El efecto del tratamiento se estimó utilizando regresión lineal mixta para mediciones repetidas.

Resultados: Se registró una pérdida de tejido magro ($p=0.03$). Además se encontró interacción del climaterio con los parámetros de peso, IMC y grasa corporal, solo en las pacientes en premenopausia, donde los valores fueron mayores ($p=0.005$, 0.006 y 0.001 respectivamente). El retinol sérico disminuyó ($p=0.049$) pese al incremento en el β -caroteno ($p=0.030$). También aumentó el consumo de vegetales y hubo una reducción en el consumo de alimentos de origen animal.

Conclusión: El tratamiento antineoplásico para cáncer de mama afectó negativamente al peso y grasa corporal, principalmente en las mujeres jóvenes. Pese a las modificaciones dietarias, el consumo promedio de vegetales aún es insuficiente, lo cual se reflejó también en los biomarcadores séricos.

Palabras clave: neoplasia de mama, antropometría, composición corporal, evaluación nutricional, vitamina A.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most commonly diagnosed malignancy in women in Mexico and also has the highest mortality. Although treatment has improved significantly, it can affect the nutritional status of the recipients.

Objective: The aim of this study was to assess the impact of the initial phase of antineoplastic therapy on the nutritional status in patients with breast cancer.

Methods: Forty subjects with primary diagnosed of invasive breast cancer were studied in a before and after intervention (six month apart) using a quasi-experimental design. Basal and six month after intervention measurements included were anthropometry, body composition by dual X-ray absorptiometry (DEXA), diet by 24-hour recall and the application of a food frequency questionnaire (FFQ), as well as the measurement of serum β -carotene and retinol. The therapy effect was analyzed using repeated measurements mixed linear regression.

Results: Lean tissue decreased after the studied period ($p=0.032$). Additionally, there was an interaction between weight, BMI and body fat parameters with menopausal status, with an increase in these variables due to therapy, but only in premenopausal patients ($p=0.005$, 0.006 and 0.001 , respectively). Serum retinol decreased ($p=0.049$) in spite of the improvement in β -carotene status ($p=0.03$). In general there was an increase the consumption of vegetables food products whilst a decrease in animal foods.

Conclusion: The breast cancer antineoplastic treatment had a negative effect on weight and body fat, especially in young women. Although there were some positive dietary changes, vegetables consumption remained insufficient, which was also reflected in serum biomarkers.

Keywords: breast neoplasms, anthropometry, body composition, nutrition assessment, vitamin A.

Introducción

En los últimos años, México ha registrado cambios sustanciales en su estructura poblacional, incremento de la esperanza de vida, y, por tanto, de las morbilidades crónico-degenerativas concomitantes al proceso de envejecimiento, entre las cuales destaca el cáncer¹.

A nivel mundial, el cáncer es la primera causa de muerte por enfermedades no transmisibles en los países desarrollados y la segunda en los países en desarrollo. Entre las mujeres, el cáncer de mama es el de mayor incidencia y mortalidad: 23% de los nuevos casos (1.38 millones) y 14% del total de muertes (458 400) por cáncer². En México, el cáncer ocupa el tercer lugar en la lista de principales causas de muerte en mujeres (15.2% de las defunciones totales), y desde el 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar en la lista de muertes por neoplasia¹

El tratamiento de cáncer de mama es planificado de acuerdo con el estadio de la enfermedad: habitualmente se utilizan combinaciones de cirugía, radioterapia, quimioterapia adyuvante y hormonoterapia. Dado a que los medicamentos utilizados no son selectivos para atacar sólo células neoplásicas, otras estirpes celulares resultan afectadas, como las células sanguíneas, principalmente los neutrófilos, lo cual limita la frecuencia de administración del tratamiento, además de inducir inmunosupresión³. En el caso particular del tratamiento del cáncer de mama, éste se ha asociado con aumento de peso desde finales de los años setenta⁴. Tal incremento va de 2.5 a 6 kg, se acentúa en las pacientes en premenopausia y se ha asociado al aumento en la proporción de grasa corporal, la cual es una importante fuente extragonadal de estrogenicidad, que promueve el crecimiento tumoral⁵. Además, en muchos de los casos no sólo se gana grasa, si no que se pierde tejido magro, lo que puede conducir a obesidad sarcopénica⁶.

La mayoría de las pacientes, en su afán por mejorar su dieta, disminuyen la ingestión de productos de origen animal, lo que puede comprometer el consumo de proteínas, potencialmente asociado a una disminución en la supervivencia⁷. La enfermedad y la nutrición están íntimamente relacionadas de modo que, mientras la enfermedad puede causar trastornos en la nutrición, ésta a su vez puede influir negativamente en la enfermedad⁸. Aunque el impacto del tratamiento antineoplásico en las pacientes con cáncer de mama es un hecho bien documentado, las investigaciones publicadas al respecto pertenecen a poblaciones muy distintas a la mexicana por factores genéticos, etnicidad y hábitos alimentarios, los cuales pudieran influir en la susceptibilidad al tratamiento llevando a un efecto diferencial.

El objetivo fue evaluar el impacto de los primeros seis meses de tratamiento antineoplásico sobre indicadores antropométricos, composición corporal y los biomarcadores séricos retinol y β -caroteno, así como una exploración de los cambios dietarios en pacientes con cáncer de mama.

Pacientes y Métodos

El presente estudio fue un diseño cuasiexperimental; se compararon las variables arriba mencionadas antes y después de recibir el tratamiento antineoplásico por un periodo de 6 meses. Se incluyó a mujeres con cáncer de mama invasivo que acudieron al Centro Estatal de Oncología (CEO) en Hermosillo, Sonora, para iniciar su tratamiento. Se reclutó a quienes no presentaron metástasis ni otras enfermedades que afectaran directamente su composición corporal (hipo e hipertiroidismo, fracturas y/o lesiones incapacitantes, etc) y que no hubieran recibido tratamiento antineoplásico previamente. Se excluyó del estudio a aquellas mujeres que desarrollaron metástasis en el periodo de estudio y/o abandonaron el tratamiento.

Este protocolo fue aprobado por los comités de ética del CEO y del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD, A.C.). A las voluntarias

reclutadas se les solicitó firmar una carta de consentimiento informado, así como sus datos generales e información de contacto. De manera adicional, del expediente clínico se tomaron los datos referentes a la etapa de la enfermedad, esquema de tratamiento, estado menopáusico, escolaridad y nivel socioeconómico; éste último determinado por el departamento de trabajo social del CEO en función del ingreso mensual, características de la vivienda y número de habitantes en ella, acceso a servicios básicos, entre otros. La aplicación de los cuestionarios dietarios, así como la extracción de la muestra de sangre se efectuaron en las instalaciones del hospital. La determinación de composición corporal y las mediciones antropométricas se llevaron a cabo en las instalaciones del CIAD. Todas las mediciones se realizaron antes y después de 6 meses de recibir tratamiento antineoplásico.

Antropometría

Se midió el peso corporal del individuo con el mínimo de ropa posible, y sin zapatos, utilizando una balanza electrónica (AND FV-150K, Japón) con una capacidad de 150 ± 0.05 Kg. La medición de la talla se llevó a cabo con un estadiómetro Holtain, con una capacidad de 201 ± 0.1 cm posicionando a la paciente en el plano de Frankfurt. El índice de masa corporal (IMC) se calculó utilizando la relación peso/talla² (kg/m²). La circunferencia de la cintura y cadera se midieron con una cinta métrica flexible. La cintura se tomó de pie a la altura de la cicatriz umbilical y para la cadera se tomó el punto más prominente de la misma⁹.

Composición Corporal

Se determinó utilizando un equipo de absorciometría dual de rayos X (DXA-MD+ Lunar Co., Madison, WI). Se realizó un barrido de cuerpo completo que dio como resultado los kilogramos de grasa, tejido magro y contenido mineral óseo (CMO).

Cuantificación de Biomarcadores Séricos

Se tomaron 10mL de sangre venosa con el paciente en ayuno. A partir del suero, se extrajo la vitamina A por la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) en fase reversa publicada por MacCrehan y Schönberger¹⁰ y se cuantificó en su forma de retinol y β -caroteno^{11, 12}. Para verificar la sensibilidad en la cuantificación de ambos biomarcadores se utilizó un estándar certificado NIST™ (968d) y se obtuvo una variación menor al 5%.

Evaluación Dietaria

Se utilizaron dos instrumentos; el recordatorio de 24 horas y el cuestionario de frecuencia semi-cuantitativo, diseñado y validado en población mexicana¹³. Ambos se aplicaron por entrevista directa a las pacientes y por un único entrevistador previamente entrenado y estandarizado.

Análisis Estadístico

El cambio promedio después de 6 meses en cada uno de los parámetros se determinó mediante una prueba de *t* pareada. La normalidad en la distribución de los datos se valoró mediante métodos gráficos. Para analizar el efecto debido a la terapia antineoplásica se empleó regresión lineal mixta para mediciones repetidas para cada uno de los parámetros estudiados.

Las mediciones antropométricas consideradas como variables respuesta fueron el peso, IMC, circunferencia de cintura y cadera. Para composición corporal se consideró grasa total, tejido magro y CMO. Cada uno de los modelos se ajustó por edad, estado menopáusico (se clasificó como postmenopausia a la ausencia de menstruación por más de un año) y estadio clínico. De igual manera se evaluó la presencia de interacción de dichas variables. En el caso de los biomarcadores séricos retinol y β -caroteno, los modelos se ajustaron adicionalmente por escolaridad y nivel socioeconómico (los seis estratos de esta variable se fusionaron en 2 debido al bajo número de sujetos en algunos de ellos). La

significancia estadística de los efectos principales se estableció a una $p \leq 0.05$. La presencia de de interacción se analizó a una $p \leq 0.1$. Todos los análisis estadísticos se hicieron con el paquete estadístico NCSS versión 7.03 (2007).

Resultados

Se reclutó un total de 24 mujeres en el periodo de agosto de 2007 a enero de 2008 y 33 en el periodo de febrero a agosto de 2009. Tres mujeres abandonaron el tratamiento y a 14 más se les excluyó del estudio por desarrollo de metástasis en el periodo de seguimiento; por tanto, los resultados presentados corresponden a un total de 40 pacientes. La distribución de edades fue de los 32 a los 61 años; 19 en premenopausia y 21 en postmenopausia. La edad promedio de la menarquia fue 12. Cinco pacientes fueron nulíparas, 28 reportaron haber usado anticonceptivos orales, 6 reconocieron ser fumadoras regulares hasta la fecha del diagnóstico y 7 expresaron haber consumido bebidas alcohólicas ocasionalmente. En lo referente a escolaridad, 11 mujeres cursaron más allá del nivel básico (bachillerato, carrera técnica o licenciatura). En cuanto al nivel socioeconómico, 25 se encontraron en nivel bajo y 15 en nivel medio o alto.

Cinco mujeres se hallaron en etapa I de la enfermedad, 12 en IIA, 8 en IIB, 9 en IIIA y 6 en IIIB (Clasificación TNM¹⁴). Todas las pacientes recibieron tratamiento quimioterapéutico. Los esquemas prescritos FAC (5-Fluorouracilo, Adriamicina, Ciclofosfamida), FEC (5-Fluorouracilo, Epirrubicina, Ciclofosfamida) ó DAC (Docetaxel, Adriamicina, Ciclofosfamida). Adicionalmente se le administró radioterapia a 25 de las pacientes y 8 fueron elegibles para recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales (trastuzumab).

En el análisis inicial (Tabla 1) se observó un aumento en la circunferencia de cintura ($p=0.008$) y en la concentración de β -caroteno en suero ($p=0.03$). Además, un decremento en tejido magro y retinol sérico ($p=0.032$ y $p=0.04$ respectivamente).

Al explorar el efecto de otras variables sobre los parámetros de interés (Tabla 2), se encontró interacción del estado climatérico (pre y postmenopausia) sobre las variables de peso, IMC y grasa corporal; Las pacientes en premenopausia aumentaron en promedio 2.3 kg de tejido adiposo y 2.1 kg de peso corporal ($p < 0.001$ y $p = 0.004$), mientras que en el grupo de pacientes en postmenopausia no hubo cambio.

Dentro los biomarcadores séricos, pese a la disminución en la concentración de retinol, éste se mantuvo dentro de los límites normales ($0.35\text{-}1.75\mu\text{mol/L}$)¹⁵. Se encontró una asociación directa del retinol sérico con el estrato socioeconómico y una asociación inversa con la edad ($p = 0.014$; $p = 0.011$ respectivamente, Tabla 2). No se encontró efecto significativo de dichas variables sobre el β -caroteno sérico; y pese a su incremento, permaneció muy por debajo del punto de corte de los valores considerados como normales que van de 0.9 a $4.6\mu\text{mol/L}$ ¹⁵.

Como resultado de la evaluación dietaria se encontró que después de 6 meses, las mujeres participantes mostraron una disminución en el consumo energético, así como de grasa, hierro, potasio y zinc ($p = 0.024$, $p = 0.006$, $p = 0.038$, $p = 0.022$ y $p = 0.017$ respectivamente, Tabla 3). En la encuesta de frecuencia de consumo (Tabla 4) se observó una reducción en la ingestión de productos cárnicos y lácteos, además de un incremento en frutas y verduras.

Discusión

Diversos estudios publicados con relación al tratamiento en pacientes con cáncer de mama han reportado un aumento de peso tanto en pre como postmenopáusicas, como es el caso de Camoriano y col. en 1990, donde las pacientes premenopáusicas aumentaron en promedio 5.9 kg, y las postmenopáusicas 3.6 kg⁵. Investigaciones posteriores han reportado esta misma tendencia^{6,7,16}. La discrepancia entre esos resultados y los aquí expuestos pudiera deberse a que en la mayoría de ellos el seguimiento fue de al menos un año. Sin embargo, Demark-Wahnefried y col. encontraron un aumento de peso de 2.2 kg en mujeres premenopáusicas⁶, en un periodo de tiempo similar al

nuestro (seis meses). En pacientes premenopáusicas el impacto de la ablación ovárica por efecto del tratamiento es mayor; quienes ya cursaron por la menopausia experimentaron este proceso naturalmente y de forma gradual, por tanto, las secuelas a este respecto en ellas son menores.

Por otra parte, la obesidad androide en pacientes con cáncer de mama se ha asociado con baja supervivencia¹⁷. Hay investigaciones que se han enfocado en la obesidad central como factor de riesgo para diabetes y problemas cardiovasculares, lo que aunado al efecto cardioprotóxico de algunos fármacos antineoplásicos como la doxorubicina, adquiere particular relevancia³.

La disminución de tejido magro posterior al tratamiento concuerda con la observación de que en pacientes oncológicos en general, el metabolismo proteico se encuentra alterado y en fase catabólica debido a la presencia del tumor aún en etapas tempranas de la enfermedad; aunque la reducción estrogénica resultante de quimioterapia también incide en el metabolismo del tejido muscular¹⁸. En dos estudios independientes han observado resultados similares^{6,19}: uno de ellos, sin cambio aparente en las mediciones antropométricas¹⁹. Esto podría ser relevante si se considera que la evaluación de la composición corporal no forma parte del esquema habitual de tratamiento que reciben los pacientes con cáncer, y que la disminución de masa magra ha demostrado tener un efecto negativo en la respuesta a los antineoplásicos. De hecho, se resalta la importancia de la valoración de la sarcopenia por el oncólogo y el ajustar las dosis de quimioterapia en función de la misma²⁰. Además, el desgaste muscular impacta de forma directa la independencia, la calidad de vida y la morbilidad en quienes lo presentan.

El incremento de grasa corporal encontrado en las pacientes premenopáusicas confirma que el aumento de peso encontrado en este grupo se debe preponderantemente al aumento de tejido adiposo, como ya otros autores han reportado^{6, 17}. No obstante, la elevación en la proporción de grasa puede presentarse aún sin cambio significativo en el peso corporal¹⁹. La distribución corporal del tejido adiposo puede estar influenciada por factores como la

etnicidad y carga estrogénica. Sin embargo, dado que algunos de los agentes quimioterapéuticos provocan falla ovárica, los efectos pueden contribuir a que la ubicación de la grasa sea de tipo androide; lo que se relaciona con riesgo de recidiva y promoción de otras morbilidades¹⁷. Resalta de nuevo el hecho de que este fenómeno se presente solo en las pacientes en preclimaterio, ya que las pacientes en postmenopausia no presentan cambios significativos en este parámetro. El aumento de grasa pudiera ser un proceso homeostático para mantener los niveles circulantes de estrógenos, que juegan un rol importante en múltiples funciones en el organismo. Con el climaterio los estrógenos circulantes empiezan a decaer paulatinamente, por lo que el mecanismo compensatorio en las mujeres en postmenopausia no es tan evidente.

Para 1998 la OMS reportó que hasta un 55% de los mexicanos tenía deficiencia de vitamina A²¹. Sin embargo, otros estudios realizados en mujeres en edad reproductiva en 1999 y 2003 no encontraron tal deficiencia^{22,23}. En este trabajo, solo tres pacientes presentaron valores por debajo del punto de corte establecido como normal. La disminución significativa de la concentración de retinol sérico es consistente con los cambios en la dieta efectuados por las pacientes; se encontró una disminución en la ingestión de energía, grasa, hierro, potasio y zinc (Tabla 3); cuyos principales aportadores son los lácteos y productos cárnicos. Su consumo disminuyó según lo encontrado por la encuesta de frecuencia de consumo (Tabla 4).

La reducción de la ingesta energética es congruente con los estudios publicados al respecto. A pesar de que el aumento de peso como resultado del tratamiento para cáncer de mama es un hecho documentado desde hace décadas⁴, no ha podido asociarse a una mayor ingestión de alimentos. Yaw y col. encontraron que aunque la mayoría de las voluntarias en su estudio efectuó cambios en su dieta, no hubo diferencia significativa en la ingesta energética diaria entre quienes bajaron de peso, subieron o lo mantuvieron²⁴.

Algunas investigaciones han reportado que las pacientes bajo tratamiento para cáncer de mama tienden a realizar cambios a su dieta a fin de hacerla más

saludable y mejorar su pronóstico, ya sea por indicación del personal médico o por iniciativa propia^{16,25}. Las mujeres incluidas en el presente estudio incrementaron su consumo de frutas y legumbres, esto se reflejó en aumento de la concentración sérica de β -caroteno, aunque permaneció por debajo del punto de corte de valores normales. Por este motivo se considera que la ingestión de frutas y legumbres no es suficiente. No obstante, dado que los adipocitos tienen la capacidad de almacenar β -caroteno, se podría pensar que aunque las pacientes aumenten su consumo de vegetales, no necesariamente se verá reflejado en la concentración de la vitamina en suero²⁶.

La baja concentración del retinol sérico y su posterior disminución pudieran deberse, aparte de los cambios dietarios, a que la eficiencia en la transformación de β -caroteno a retinol no sea la esperada. El factor de conversión es variable dependiendo del alimento de origen. Hay estudios al respecto que han reportado que la proporción de dicha transformación se encuentra en el rango de 10 a 28:1 por peso. Por tal motivo, la *Food and Nutrition Board* en 2001 corrigió el factor de conversión de β -caroteno a retinol de 6:1 a 12:1 y se esperan nuevos cambios^{27,28}. Además, la eficiencia de bioconversión puede verse afectada por el elevado estrés oxidativo presente en pacientes con cáncer; potencial detonador del proceso neoplásico²⁹, incrementado por los fármacos quimioterapéuticos³⁰ y favorecido por la pérdida del efecto antioxidante proporcionado por los estrógenos³¹.

Si bien se reconocen las limitaciones de la evaluación dietaria, se considera que proporcionan valiosa información sobre las modificaciones en los hábitos alimenticios efectuadas por las pacientes como grupo y que incluso ayudan a predecir la ingestión de algunos nutrimentos específicos³², por lo que son herramientas útiles en el diseño y vigilancia de programas de apoyo³³. Aunque en los países industrializados la atención nutricional en los enfermos de cáncer forma parte del esquema habitual de tratamiento desde hace tiempo, en México esto es incipiente, por lo que es necesario considerar esta iniciativa en los programas de salud. Una buena nutrición mejoraría la tolerancia al tratamiento,

disminuiría las complicaciones y sobre todo, incrementaría la calidad de vida en los pacientes.

Limitaciones del Estudio. Aunque en la evaluación del cambio de las variables estudiadas se consideró como covariable al estadio clínico de la enfermedad y se excluyó a quienes desarrollaron metástasis: no se descarta la posible influencia de la neoplasia sobre los parámetros medidos por lo que el cambio no puede explicarse en su totalidad como consecuencia del tratamiento quimioterapéutico. Por otro lado, pese a que las encuestas para la evaluación dietaria están estandarizadas y validadas para estimar la ingesta de alimentos y los hábitos de consumo en la región, su uso en pacientes oncológicos en las instituciones de salud locales aún no. Por lo anterior los resultados obtenidos referentes a la dieta deben considerarse como exploratorios. La información obtenida no puede ser generalizable a todas las pacientes con cáncer de mama.

Conclusión

La fase inicial del tratamiento antineoplásico para cáncer de mama impacta negativamente al peso y grasa corporal, principalmente en las pacientes más jóvenes. Aunque la mayoría modificó su dieta, al parecer el consumo promedio de vegetales no parece ser suficiente, lo cual se reflejó también en los biomarcadores sanguíneos.

Aunque las causas del incremento de peso en las mujeres con cáncer de mama no parecen claras, es importante de realizar una valoración del estado de nutrición al inicio del tratamiento; lo cual podría permitir implementar estrategias que mejoren su tolerancia, ayuden a prevenir cuadros de deficiencias nutricias y terminen por impactar positivamente la calidad y sobrevida de vida de estas mujeres.

Referencias

1. **INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía). 2011.** Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. INEGI, serie de estadísticas vitales. México Distrito Federal.
2. **Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. 2011.** Global Cancer Statistics. *Cancer J Clin*; 61:69–90.
3. **Perry, M.C., Anderson, C.M., Doll, D.C., Malhotra, B., Shahab, N., Wooldridge, J.E. 2004.** Companion Handbook to The Chemotherapy Soucebook. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins. United States of America.
4. **Dixon, J., Moritz, D., Baker, F. 1978.** Breast cancer and weight gain: an unexpected finding. *Oncol Nurs Forum* 5: 5-7.
5. **Camoriano, J., Loprinzi, C., Ingle, J., Therneau, T., Krook, J., Veeder, M. 1990.** Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 8(8):1327-1334.
6. **Demark-Wahnefried, W., Peterson B.L., Winer, E.P., Marks, L., Aziz, N., Marcom, P.K., Blackwell, K., Rimer, B.K. 2001.** Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adyuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 19, No 9, pp2381-2389.
7. **Goodwin, P.J., Ennis, M., Pritchard, K.I., Koo, J., Trudeau, M.E., Hood, N. 2003.** Diet and Breast Cancer: Evidence that extremes in diet are associated with poor survival. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 21, No 13. pp 2500-2507.
8. **Ottery, F.D. 1994.** Rethinking nutritional support of the cancer patient: The new field of nutritional oncology. *Semin Oncol* 21:770-778.
9. **Tabata S., Yoshimitsu S., Hamachi T., Abe H., Ohnaka K., Kono S. 2009.** Waist circumference and insulin resistance: a cross-sectional study of Japanese men. *BMC Endocrine Disorders* 9:1.
10. **MacCrehan, W.A., Schönberger, E. 1987.** Determination of retinol, alpha-tocopherol, and beta-carotene in serum by liquid chromatography with absorbance and electrochemical detection. *Clin Chem. Sep*; 33(9):1585-92.
11. **Bieri, J.G., Tolliver, T.J., Catignani, G.L. 1979.** Simultaneous determination of α -tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *The American Journal of Clinical Nutrition* 32: 2143-2149.
12. **Mejía, L.A., Hudson, E., González de Mejía, E., Vásquez, F. 1988.** Carotenoid content and vitamin A activity of some common cultivars of mexican peppers (*Capsicum annum*) as determined by HPLC. *Journal of Food Science* Vol 53 No 5.

13. **Ortega, M.I. Quizán, P.T. Morales, G.G., Preciado, M. 1999.** Cálculo de ingestión dietaria y coeficientes de adecuación a partir de: registro de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. Dirección de nutrición. Hermosillo, Sonora.
14. **Sobin L.H., Wittekind C. 2002.** *TNM Clasification of Malignant Tumors.* Union Internationale Contre le Cancer. 6th edition. Editorial Wiley.
15. **Laposata M. 1992.** SI Unit Conversion Guide. *The New England Journal of Medicine.* NEJM Books. Boston, Massachusetts.
16. **Kroenke, C.H., Chen, W.Y., Rosner, B., Holmes, M.D. 2005.** Weight, Weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 23: 1370-1378.
17. **Kumar, N.B., Cantor, A., Allen, K. 2000.** Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival: Evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during lifespan, and survival from breast carcinoma. *Cancer* 88:2751-2757.
18. **Tisdale, M.J. 2009.** Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiological Reviews* 89:381-410.
19. **Freedman, R.J. Aziz, N., Albanes, D., Hartman, T., Danforth, D., Hill, S., Sebring, N., Reynolds, J.C., Yanovsky, J.A. 2004.** Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2248–2253.
20. **Roubenoff, R. 2008.** Excess baggage: sarcopenia, obesity, and cancer outcomes. *The Lancet Oncology.* Vol 9.
21. **WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency. MDIS working paper no. 2. Geneva: WHO; 1995.**
22. **Casanueva, E., Valdés-Ramos, R., Pfeiffer, F., Ricalde-Moreno, A., García-Villegas, E., Meza, C. 1999.** Retinol sérico en mujeres mexicanas urbanas durante el periodo perinatal. *Salud Publica Mex* 41:317-321.
23. **Villalpando, S., Montalvo-Velarde, I., Zambrano, N., García-Guerra, A., Ramírez-Silva, C.I., Shamah-Levy, T., Rivera, J.A. 2003.** Vitamins A, and C and folate status in mexican children under 12 years and women 12-49 years: a probabilistic national survey. *Salud Publica Mex* 45:508-519.
24. **Yaw, Y.H., Shariff, Z.M., Kandiah, M., Mun, C.Y., Yusof, R.M., Othman, Z., Saibul, N., Weay, Y.H., Hashim, Z. 2011.** Weight changes and lifestyle behaviors in women after breast cancer diagnosis: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 11:309.
25. **Pekmezi, D.W., Demark-Wahnefried, W. 2011.** Updated evidence in support on diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta oncologica* 50: 167-178.

26. **Tang, G., Qin, J., Dolnikowski, G.G., Russell, R.M. 2003.** Short-term (intestinal) and long-term (whole-body) conversion of β -carotene to vitamin A in adults as assessed by a stable isotope reference method. *Am J Clin Nutr* 78:259–66.
27. **Tang, G., Qin, J., Dolnikowski, G.G., Russell, R.M., Grusak, M.G. 2005.** Spinach or carrot can supply significant amounts of vitamin A as assessed by feeding with intrinsically deuterium labeled vegetables. *Am J Clin Nutr* 82:821–8.
28. **Khan, N.C., West, C.E., De Pee, S., Bosch, D., Phuong, H.D., Hulshof, P.J., Khoi, H.H., Verhoef, H., Hautvast, J.G. 2007.** The contribution of plant foods to the vitamin A supply of lactating women in Vietnam: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 85(4): 1112-20.
29. **Karihtala, P., Soini, Y. 2007.** Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS*. 115:81-103.
30. **Perry, M.C. 2008.** The Chemotherapy Source Book. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins. United States of America.
31. **Pacheco, J. 2010.** Estrés oxidativo en el climaterio y menopausia y cancer ginecológico. *Rev Per Ginecol Obstet* 56:108-119.
32. **Pierce, J.P., Natarajan, L., Sun, S. Al-Delaimy, W, Flatt S.W., Kealey, S., Rock, C.L., Thomson, C.A., Newman, V.A., Ritenbaugh, C., Gold, E.B., Caan, B.J. 2006.** Increases in plasma carotenoid concentrations in response to a major dietary change in the women’s healthy eating and living study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(10).
33. **Meyerhardt, J.A., Heseltine, D., Campos, H., Holmes, M.D., Willett, W.C., Winer, E.P., Enzinger, P.C., Bunnell, C.A., Kulke, M.H., Fuchs, C.S. 2005.** Assessment of a dietary questionnaire in cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 23:8453-8460.

Tabla 1. Caracterización de los parámetros de antropometría, composición corporal y biomarcadores séricos

(N=40)	Inicio*	Final*	Δ^{\S}	$p^{\#}$
Peso (Kg)	73.9 \pm 13.3	74.6 \pm 13.9	-0.62	0.267
Talla (m)	1.6 \pm 0.06	1.6 \pm 0.06	0.01	0.113
IMC	29.6 \pm 5.6	29.8 \pm 5.8	-0.26	0.233
Cintura (cm)	97.5 \pm 11.4	99.8 \pm 13.1	-2.31	0.008
Cadera (cm)	104.0 \pm 9.3	104.7 \pm 9.7	-0.72	0.369
Grasa (Kg)	31.7 \pm 8.5	32.5 \pm 8.7	-0.74	0.102
Tejido Magro (Kg)	37.8 \pm 5.7	37.2 \pm 5.6	0.62	0.032
Contenido Mineral Óseo (kg)	2.5 \pm 0.3	2.4 \pm 0.3	0.03	0.066
Retinol ($\mu\text{mol/L}$)	1.2 \pm 0.4	1.1 \pm 0.3	0.15	0.04
β-caroteno ($\mu\text{mol/L}$)	0.3 \pm 0.2	0.4 \pm 0.3	-0.12	0.030

*Media \pm DE

$\#t$ pareada ($\alpha=0.05$).

$\S\Delta$ =medición 1- medición 2

Tabla 2. Efecto del tratamiento antineoplásico sobre las variables de antropometría, composición corporal y biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de mama.

Parámetro		Coefficiente de	<i>p</i>	Intervalo de confianza
Peso (Kg)*	Premenopáusicas	2.18	0.004	(0.78, 3.58)
	Postmenopáusicas	-0.79	0.299	(-2.34, 0.76)
IMC*	Premenopáusicas	0.86	0.004	(0.31, 1.41)
	Postmenopáusicas	-0.28	0.359	(-0.89, 0.33)
Cintura (cm)		2.31	0.008	(0.62, 4.00)
Cadera (cm)		0.72	0.369	(-0.88, 2.32)
Grasa (Kg)*	Premenopáusicas	2.34	0.001	(1.31, 3.37)
	Postmenopáusicas	-0.70	0.227	(-1.87,
Tejido Magro (Kg)		-0.62	0.032	(-1.19, -
Contenido Mineral Óseo (kg)		-0.03	0.066	(-0.06, 0.01)
Retinol (μmol/L)#		-0.14	0.049	(-0.31, -
Estrato socioeconómico		0.20	0.014	0.03)
(bajo, alto)		-0.01	0.011	(0.042, 0.35)
Edad (años)				(-0.024, -
				0.003)
β-caroteno (μmol/L)		0.12	0.030	(0.012,

*Debido a la probada interacción del climaterio ($p < 0.1$), el efecto del tratamiento sobre el parámetro de interés se analizó en modelos por separado en función de éste, ajustando además por edad y estadio clínico. #Ajustado por estrato socioeconómico y edad.

Tabla 3. Evaluación dietaria por recordatorio de 24 horas.

Parámetro	Inicio*		Final*		$\Delta^{\$}$	p [#]
		% Adecuación		% Adecuación		
Energía (Kcal)	2430 \pm 1149	124%	2073 \pm 896	106%	357	0.024
Fibra (g)	29.1 \pm 15.9	145%	23.1 \pm 12.7	115%	6.0	0.062
Proteínas (g)	86.5 \pm 41.7	163%	83.3 \pm 61.6	157%	3.20	0.774
Grasa (g)	105 \pm 59	279%	77.8 \pm 40.5	205%	27.2	0.006
Carbohidratos (g)	299 \pm 154	119%	272 \pm 126	109%	27	0.290
Calcio (mg)	874 \pm 356	109%	909 \pm 475	113%	-35	0.688
Hierro (mg)	15.4 \pm 6.85	63%	12.6 \pm 6.26	52%	2.8	0.038
Potasio (mg)	2568 \pm 1091	128%	2041 \pm 859	102%	527	0.022
Vitamina A (ER)	502 \pm 416	62%	677 \pm 591	84%	-175	0.130
Vitamina C (mg)	89.8 \pm 108	149%	79.4 \pm 78.4	132%	10.4	0.530
Vitamina E (mg)	11.9 \pm 10.5	59%	10.2 \pm 8.32	51%	1.7	0.392
Folato (mg)	457 \pm 296	228%	389 \pm 217	194%	68	0.215
Zinc (mg)	10.7 \pm 6.25	71%	7.64 \pm 3.81	51%	3.06	0.017

*Media \pm desviación estándar.

t pareada ($\alpha=0.05$)

Δ =medición 1- medición 2

Tabla 4. Cambio en hábitos dietarios medido con cuestionario de frecuencia de consumo.

Grupos de alimentos	Frecuencia semanal	
	Inicio	Final
Frutas	3	8
Verduras	9	13
Carnes y productos cárnicos	5	4
Aves y pescado	2	3
Leguminosas	4	5
Lácteos	9	6
Cereales y pastas	6	5
Grasas y aceites	10	7

CAPÍTULO II

Artículo:

Antineoplastic Treatment Effect on Bone Mineral Density in Mexican Breast Cancer Patients

Monroy-Cisneros Karina¹, Esparza-Romero Julián¹, Valencia Mauro E.³, Guevara-Torres Alfonso G.², Méndez-Estrada Rosa O.¹, Anduro-Corona Iván¹, Astiazarán-García Humberto¹

- Monroy-Cisneros Karina, MSc¹. kmonroycisl@hotmail.com
- Esparza-Romero Julián, PhD¹. julian@ciad.mx
- Guevara-Torres Alfonso G., MD². drguevaramx@yahoo.com.mx
- Valencia Mauro E., PhD³. mauro@ciad.mx
- Méndez-Estrada Rosa O., MSc¹. romendez@ciad.mx
- Anduro-Corona Iván, PhD¹. ivan.anduro@ciad.mx
- Astiazarán-García Humberto, PhD¹. hastiazaran@ciad.mx

¹ Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), Coordinación de Nutrición. Carretera a La Victoria km 0.6 C.P. 83304, Hermosillo, Sonora, México.

² Centro Estatal de Oncología (CEO). Reforma final y Paseo Río San Miguel. C.P. 83280. Hermosillo, Sonora, México.

³ Universidad de Sonora. Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Coordinación de Ciencias Nutricionales. Blvd. Luis Encinas y Rosales S/N. Hermosillo, Sonora, México.

- Corresponding autor: Astiazarán-García Humberto, PhD.
hastiazaran@ciad.mx

Abstract

Background: Breast cancer is the most deadly malignancy in Mexican women. Although treatment has improved, it may significantly affect bone mineral status in those who receive it. The aim of this study was to assess the impact of cancer treatment on bone mineral density (BMD) and bone mineral content (BMC), in patients with breast cancer and explore the interaction of menopausal status and clinical stage with cancer treatment on such changes.

Patients and Methods: A quasi-experimental design was applied with measurements before and after a chemotherapy treatment in 40 patients with primary diagnosis of invasive breast cancer. BMD and body composition measurements were taken by dual X-ray absorptiometry (DXA) and changes in these variables due to therapy were analyzed using mixed regression for repeated measurements.

Results: Significant loss was found in femoral neck and L2-L4 BMD ($p < 0.001$). Calcium supplementation showed a protective effect in the decrease of femoral neck BMD and total BMC. BMD loss in both femoral neck and L2-L4 BMD was higher in premenopausal women: 0.023 g/cm^2 in femoral neck and 0.063 g/cm^2 in L2-L4 ($p < 0.001$ both). In postmenopausal women BMD loss was 0.015 g/cm^2 in femoral neck and 0.035 g/cm^2 in L2-L4 ($p = 0.021$ y $p = 0.001$ respectively). Change in lumbar spine BMD was prominent in premenopausal women with advanced clinical stage (0.066 g/cm^2 , $p = 0.003$).

Conclusion: The antineoplastic breast cancer treatment with chemotherapy had a negative impact on BMD, in premenopausal women overall, although a differential effect was found according to clinical stage and calcium supplementation status.

Keywords: Breast neoplasm, bone resorption, menopause, calcium, chemotherapy.

Background

Breast cancer is considered the neoplasm with the highest incidence and mortality rate in women worldwide. One point seven million new cases recorded in 2012, whereby is the second most common cancer overall and ranks fifth cause of death (522000 deaths)(Ferlay et al., 2015).

Although the incidence of breast cancer in Latin America is lower than those in the United States and the European Union, the mortality proportion regarding in those with the disease is high (>30%), while in Mexico is almost 40%. Disparities in results are mainly explained by the high prevalence of women diagnosis in advanced stages. For example, 60% of breast cancer diagnoses are in early stages in the United States and 10% in Mexico. This explains the most adverse side-effects of the disease and anticancer treatment in those with more advanced stages (Mohar et al., 2009; Goss et al., 2013).

During breast cancer, bone tissue is one of the most affected, mainly by ovarian failure, secondary to chemotherapy. The role of estrogens in bone metabolism is important as they stimulate bone formation by promoting osteoprotegerin production (bone formation inducing factor), regulating the synthesis of active cytokines in the skeleton (promoted in part by the neoplasm itself) and by apoptosis of osteoblasts and osteocytes inhibition. Thus, estrogen deficiency reduces osteoprotegerin production which causes uncontrolled activity of osteoclasts increasing bone resorption (Pacifici, 1996; Greenspan et al., 2002).

Some studies have reported differential effects in treatment response and survival, due to different body weight and its distribution by ethnicity (Slattery et al., 2007; Abdel-Maksoud et al., 2012). Given the fact that the Mexican population is genetically diverse, along with the knowledge that environmental and demographic factors may also affect susceptibility to treatment, the objective of this study was to evaluate the impact of initial anticancer therapy on bone mineral status in Mexican women, by estimating the change in BMD in the femoral neck, lumbar spine (L2-L4) and total BMC. An additional objective was to evaluate the

differential effect due to the clinical stage and menopausal status on BMC and BMD.

Patients and Methods

The design is based on a quasi-experimental follow-up study of women with primary diagnosis of invasive breast cancer who attended at the State Center of Oncology (CEO from the acronym in Spanish) in Hermosillo, Sonora, to begin the anticancer treatment. Women were invited if they showed no metastasis or other diseases which affected their body composition such as hypo and hyperthyroidism, fractures and/or disabling injuries or those who had received chemotherapy in the past. Patients were also excluded from the analysis if they developed metastasis during the study course and/or discontinued their treatment.

The protocol was approved by the ethics committees of the CEO and the Research Center for Food and Development (Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. CIAD). The recruited volunteers were requested to sign an informed consent form. Information on clinical stage phase, treatment schedule, menopausal status, socioeconomic status (determined by the social work department of the hospital in terms of monthly income, housing characteristics and access to basic services, etc.) and demographic data were taken from the clinical records of the participants at CEO with their previous permission. Anthropometric, body composition and BMD measurements were analyzed at CIAD body composition laboratory.

Body composition and BMD were determined using a dual X-ray absorptiometry (DXA-MD + Lunar Co., Madison, WI). Three measurements (scans) were obtained, one for the whole body to assess the body composition and two in the lumbar spine (L2-L4) and femoral neck to determine the BMD. The results of body composition were reported in kilograms and BMD in g/cm^2 . All measurements

were performed by trained and certificated technical staff before and after 6 months of receiving antineoplastic therapy.

Statistical analysis. All analyzes were performed with NCSS software version 7.03 (2007). A paired t-test was applied to analyze the changes of the study parameters before and after treatment. Normal distribution of the quantitative variables was evaluated using histograms. To evaluate the treatment related changes of total BMC, BMD on femoral neck and L2-L4, separate mixed regression models for repeated measures were used. Interaction terms of hypothesized variables with menopausal status (pre or post), calcium supplementation (yes or no) and clinical stage phase were considered at $p \leq 0.1$. When interaction, hypothesized variables were tested in the categories of the interaction caused variables. The clinical stage was analyzed as a dichotomous variable due to the small number of subjects in some stages. Stages I and IIA in one category and stages IIB, IIIA and IIIB in a second one. Statistical significance was considered at $p \leq 0.05$.

Results

A total of 57 women were recruited from August 2007 to January 2008 (24 women) and from February to August 2009 (33 women). Three women dropped out the treatment and 14 more were excluded from the study due to metastases development during the tracking period; therefore, the analyses were for 40 patients. The age distribution was 32 to 61 years; 19 were premenopausal and 21 postmenopausal. The average age of menarche was 12 years. Five patients were nulliparous, 28 reported using oral contraceptives, 6 recognized to be regular smokers at the diagnostic time and 7 accepted had consumed alcohol occasionally. Regarding education status, 11 women were enrolled beyond the basic level (high school or technical degree). Regarding socioeconomic status, 62.5% were in low and 37.5% in medium or high.

Five women were found in the stage I, 12 in IIA, 8 in IIB, 9 in IIIA and 6 in IIIB (Classification TNM)(Greene, 2002a). All patients received chemotherapy. Prescribed schedules were FAC (5-fluorouracil, Adriamycin, cyclophosphamide), FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) or DAC (docetaxel, adriamycin, cyclophosphamide). Radiotherapy was additionally administered to 25 patients and 8 were eligible for monoclonal antibodies treatment (Trastuzumab).

Table 1 shows parameters from the unadjusted analysis. Significant loss was observed in femoral neck and L2-L4 BMD ($p < 0.001$ for both). In BMC the change did not reach statistical significance ($p = 0.066$).

A protective effect was found in the reduction of BMD at femoral neck and total BMC due calcium supplementation. Women with diagnosed osteopenia at baseline received a prescription of calcium and vitamin D₃ supplementation (600 mg/200 UI day). In these women there was no significant decrease in femoral neck BMD or total BMC ($p > 0.05$); but in L2-L4 BMD which was significant ($p = 0.003$) despite supplementation. Conversely, women who did not receive calcium supplement, showed significantly loss in femoral neck BMD, L2-L4 BMD and total BMC ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.039$) (Table 2).

There were also interactions between treatment effect vs. menopausal status and vs. clinical stage ($p < 0.1$). Consequently all the analyses were completed in the stratus of the interaction variables (Table 3). BMD loss was significant in premenopausal and postmenopausal women: -0.023 g/cm^2 in femoral neck and -0.063 g/cm^2 in L2-L4 ($p < 0.001$) in premenopausal women and -0.015 g/cm^2 in femoral neck ($p = 0.021$) and -0.035 g/cm^2 in L2-L4 ($p = 0.001$) in postmenopausal. Premenopausal patients with advanced clinical stage had significant decrease in L2-L4 BMD: -0.059 g/cm^2 on stage I, IIA ($p = 0.006$) and -0.066 g/cm^2 on stage IIB, IIIA, IIIB ($p = 0.003$). However, in femoral neck, a reverse pattern was observed, where BMD was -0.030 g/cm^2 on stage I, IIA ($p = 0.004$) and -0.017 g/cm^2 on stage IIB, IIIA, IIIB ($p = 0.007$). Also this trend remained between

postmenopausal women, with significant changes in stages I, IIA ($p=0.037$ for femoral neck and $p<0.001$ for L2-L4).

Discussion

Estrogen activity is linked to bone metabolism and some chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide which is related with bone resorption because ovarian failure related with this agent (Shapiro et al., 2001; Van Poznak et al., 2010). Although volunteers showed a significant loss in BMD, the impact was greater in premenopausal women. Furthermore, the decrease in BMD is higher than that reported by other authors during the same post-diagnosis period (6 months): For example, Shapiro et al. (Shapiro et al., 2001) reported 4% lumbar spine BMD loss, while in the present study it was almost 5%. Other studies reported similar decline over a period of two years (Delmas et al., 1997; Saarto et al., 1997).

In postmenopausal patients, BMD change was also higher than that reported by other researchers; Powles et al. (Powles et al., 2002) in a similar group of women, found that the change in the lumbar spine BMD was only -0.37%, while in the present study it was 8 times higher (-3.08%). Since there is lack of information in the literature about the magnitude of these changes in Mexican population under an internationally standardized chemotherapy regime (Burstein et al., 2010; Theriault et al., 2013), we believe that perhaps other causes such as genetic factors could be involved that can explain the differential effect found in this study with respect to others. Other studies have found that body composition differs significantly between Hispanic and Caucasian breast cancer female patients (Baumgartner et al., 2004), however, neither group of countries have established guidelines for the administration of antineoplastic drugs based on body composition, in which case toxicity could be different for these groups. Since the effective concentration of these antineoplastic drugs is affected by the amount of lean tissue (Prado et al., 2008; Roubenoff, 2008), it is believed that this can be a key element to elucidate the reason for the differences between the magnitude of

the changes on BMD found by others researchers and the present study . The body antineoplastic concentration reached could also affect changes in body weight and body composition components such as BMD, fat mass, and fat free mass, as previously reported by our group (Monroy Cisneros et al., 2014). However, other factors such as the diet may be involved.

Some patients started treatment with osteopenia, and calcium was part of their treatment. It appears that calcium showed a significant protective effect on the femur, but not on the lumbar spine. The explanation to the lower BMD loss on femoral neck than lumbar spine in both groups of women (calcium supplemented and no-supplemented) may be the same. The proportion of trabecular-cortical tissue and bone turnover rate are different in each skeletal region. The pathophysiology of osteoporosis (Manolagas y Jilka, 1995; Marcus et al., 2001) indicates that about 25% of trabecular bone (cancellous) is replaced every year, while cortical bone (laminar) is replaced at a level of 3%. This is the reason why bone resorption degree is calculated using BMD as a reference at the proximal femur (neck, trochanter) and spine. Both sites contain high proportion of cancellous tissue. Although these points have a high content of trabecular bone compared to the rest of the skeletal system, there is an important difference in their composition. The fact that proximal femur has 30-50% of trabecular tissue whereas the lumbar spine has 85% explains why the lumbar spine is more susceptible to the effect due to decreased estrogen level, so that bone tissue resorption at L2-L4 resulted exacerbated. There is a greater release of calcium into the bloodstream, which can maintain parathyroid hormone (PTH) levels marginally low; preventing activation and mobilization of enough vitamin D on lumbar spine tissue to stimulate the calcium bond. On the other hand, the femoral neck bone turnover rate is lower and calcium supplied along with activation and mobilization of vitamin D with that level of PTH, is enough to raise the rate of mineralization at the newly remodeled tissue.

A recent finding indicates that the involvement of estrogens and its protective effect on trabecular tissue metabolism is much higher than that in cortical tissue,

which could explain the higher susceptibility of cancellous tissue to ovarian ablation, regardless of differences in the rate of bone turnover between these tissues (Martin-Millan et al., 2010). In addition to primary chemotherapeutic treatment scheme, which contributes to bone resorption, breast cancer patients received anti-estrogen therapy for a five-year period. These drugs also favored the decrease in BMD. Confavreux et al. (Confavreux et al., 2007) found that the patients who underwent treatment with Anastrozole had a decrease of 3.3% in lumbar spine BMD and 2.8% in femoral neck in a one year period. Some investigations have published similar effects as those of Letrozole, Tamoxifen and Exemestano treatments (Eastell et al., 2006; Coleman et al., 2007; Gonnelli et al., 2007).

Another consideration in decreasing BMD is the increase in body weight in patients from our study (Monroy Cisneros et al., 2014). Since one of the mechanisms that stimulates the bone remodeling is the body calcium demand, it appears that the higher increase of body mass the greater the rate of calcium mobilization from bone matrix, combined with poor bone remodeling by estrogen loss which can help control osteoclastic activity (Marcus et al., 2001). However, the fact that fat tissue showed higher increase than lean tissue, could result in increased toxicity due to antineoplastic drugs, because they can have a greater effect since the dosage thereof is calculated according to total body weight but its real concentration in the body is affected for the lean tissue proportion. This could be a reason to suggest the evaluation of sarcopenia status in patients with cancer as well as chemotherapy dose adjustments (Prado et al., 2008; Roubenoff, 2008). An additional finding is the clinical stage effect on BMD. In the initial chemotherapy scheme there are no important differences in the antineoplastic doses and their combinations between clinical stages that could result in a different effect on estrogen concentration in the 6-month-follow-up period. Variations in treatment are prescribed depending on mainly due to factors such as the type of carcinoma (ductal, lobular, etc), hormonal phenotype and age of patients (Theriault et al., 2013). Therefore, the fact that patients on medium or advanced clinical stages are the most affected in BMD; could be implicated increased production of catabolic

cytokines by the tumor itself as well as the body induced response (M. J. Tisdale, 2009; Berger, 2010), plus the effect mediated by IL-1, IL-6, IFN γ and TNF α that increase invasiveness of the tumor on bone tissue, similar to that caused by loss of lean tissue in cancer patients with cachexia (Argilés et al., 2006) which can be masked by increased body fat in breast cancer patients (Demark-Wahnefried et al., 2001).

The evaluation of BMD is not a routinary part of the treatment in cancer patients, even considering the harmful effects of anticancer and anti-estrogen on bone matrix. Breast cancer womens may benefit from a proper diagnosis, plus the fact that they could also be given antiresorptive drugs with no additional cost to the patient that is already covered by the public government health programs. One might speculate that loss in BMD is not so relevant when considering the cost-benefit ratio of cancer treatment, in short term. In our study we found 4.97 % of BMD loss at the lumbar spine in six months. Saarto et al. (Saarto et al., 1997) evaluated a group of patients and after two years found a similar decrease of BMD; after ten years, 23 % of them developed osteoporosis (Saarto et al., 2008).

Health institutions worldwide should implement the evaluation of BMD in patients with breast cancer as part of the treatment regimen as suggested by the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Hillner et al., 2003). In addition, antiresorptive therapies could prevent bone metastasis (Fournier et al., 2010). Due to the alert issued in 2011 by the Food and Drug Administration (FDA) regarding the kidney damage in some cases, the ASCO recommended the limited use of bisphosphonates to the patients with bone metastases, restricting their prescription in patients with osteopenia or osteoporosis with no evidence of bone destruction diagnosed by X-ray Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI) (Van Poznak et al., 2011). However, since the high loss in BMD found in this study, it is suggested that the treatment could be implemented in patients with osteopenia and osteoporosis at baseline; while monitoring renal function, as routinely done for patients receiving cisplatin in

chemotherapy scheme (Perry et al., 2004). This strategy may reduce long-term costs, would impact positively on the quality of life and survival of these women.

Study limitations. Due to the nature of the study design and the fact that the chemotherapy treatment scheme was standardized to each clinical stage of the tumor, it is not possible isolate completely the effect thereof on the measured parameters considered. For this reason, it is unknown the influence of the tumor on BMD changes and its induced catabolic body response. Furthermore, the protective effect of calcium supplementation on demineralization in the femoral neck must be interpreted with caution since supplemented patients who initiated treatment had osteopenia. It is considered that women who begin the chemotherapy scheme with normal BMD calcium supplementation could not have the same effect.

Conclusions

This study showed evidence of a significant reduction of BMD in both femoral neck and L2-L4. Due to treatment and menopausal status interaction, bone resorption was higher in premenopausal patients. Also, calcium supplementation exerted a protective effect by reducing the loss of total BMC and femoral neck BMD. The treatment and clinical stage interaction on L2-L4 BMD loss suggested that the bone resorption could be due not only to the antineoplastic drugs, but also to the disease itself, which could have had an effect even before clinical signs such as the bone metastasis and cachexia appeared. However, further studies focused on tumor response at the initial phase of treatment are required to elucidate the extent of malignancy *per se*.

References

1. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International Journal of Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-E386.
2. Goss, P.E., et al., *Planning cancer control in Latin America and the Caribbean*. The Lancet Oncology, 2013. **14**(5): p. 391-436.
3. Mohar, A., et al., *Available resources for the treatment of breast cancer in Mexico*. Salud Pública de México, 2009. **51**: p. s263-s269.
4. Pacifici, R., *Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis*. Journal of Bone and Mineral Research, 1996. **11**(8): p. 1043-1051.
5. Greenspan, S.L., et al., *Instant vertebral assessment: a noninvasive dual X-ray absorptiometry technique to avoid misclassification and clinical mismanagement of osteoporosis*. Journal of clinical densitometry, 2002. **4**(4): p. 373-380.
6. Abdel-Maksoud, M.F., et al., *Behavioral risk factors and their relationship to tumor characteristics in Hispanic and non-Hispanic white long-term breast cancer survivors*. Breast cancer research and treatment, 2012. **131**(1): p. 169-176.
7. Slattery, M.L., et al., *Body size, weight change, fat distribution and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women*. Breast cancer research and treatment, 2007. **102**(1): p. 85-101.
8. Greene, F.L., *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*. 2002: Springer Science & Business Media.
9. Shapiro, C.L., J. Manola, and M. Leboff, *Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(14): p. 3306-3311.
10. Van Poznak, C., et al., *Prevention of aromatase inhibitor–induced bone loss using risedronate: the SABRE trial*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(6): p. 967-975.
11. Delmas, P., et al., *Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(3): p. 955-962.
12. Saarto, T., et al., *Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(4): p. 1341-1347.
13. Powles, T., et al., *Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2002. **20**(15): p. 3219-3224.
14. Burstein, H.J., et al., *American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2010: p. JCO. 2009.26. 3756.

15. Theriault, R.L., et al., *Breast cancer, version 3.2013*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2013. **11**(7): p. 753-761.
16. Baumgartner, K., et al., *Association of body composition and weight history with breast cancer prognostic markers: divergent pattern for Hispanic and non-Hispanic White women*. American journal of epidemiology, 2004. **160**(11): p. 1087-1097.
17. Prado, C.M., et al., *Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study*. The lancet oncology, 2008. **9**(7): p. 629-635.
18. Roubenoff, R., *Excess baggage: sarcopenia, obesity, and cancer outcomes*. The lancet oncology, 2008. **9**(7): p. 605-607.
19. Monroy Cisneros, K., et al., *IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN EL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA*. Nutrición Hospitalaria, 2014. **30**(4): p. 876-882.
20. Manolagas, S.C. and R.L. Jilka, *Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis*. The New England journal of medicine, 1995. **332**(5): p. 305-311.
21. Marcus, R., D. Feldman, and J. Kelsey, *Osteoporosis*. 2001: Elsevier Science & Technology.
22. Martin-Millan, M., et al., *The estrogen receptor- α in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone*. Molecular endocrinology, 2010. **24**(2): p. 323-334.
23. Confavreux, C., et al., *Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates*. Bone, 2007. **41**(3): p. 346-352.
24. Coleman, R.E., et al., *Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study*. The lancet oncology, 2007. **8**(2): p. 119-127.
25. Eastell, R., et al., *Effect of an Aromatase Inhibitor on BMD and Bone Turnover Markers: 2-Year Results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial (18233230)*. Journal of Bone and Mineral Research, 2006. **21**(8): p. 1215-1223.
26. Gonnelli, S., et al., *Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane*. Bone, 2007. **40**(1): p. 205-210.
27. Berger, N.A., *Cancer and Energy Balance, Epidemiology and Overview*. 2010: Springer New York.
28. Tisdale, M.J., *Mechanisms of Cancer Cachexia*. Vol. 89. 2009. 381-410.
29. Argilés, J.M., et al., *Fisiología de la sarcopenia: Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica*. Nutrición hospitalaria, 2006. **21**: p. 38-45.
30. Demark-Wahnefried, W., et al., *Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients*

- receiving adjuvant chemotherapy*. Journal of clinical oncology, 2001. **19**(9): p. 2381-2389.
31. Saarto, T., et al., *Ten-year follow-up of 3 years of oral adjuvant clodronate therapy shows significant prevention of osteoporosis in early-stage breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(26): p. 4289-4295.
 32. Hillner, B.E., et al., *American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(21): p. 4042-4057.
 33. Fournier, P.G., et al., *How do bisphosphonates inhibit bone metastasis in vivo*. Neoplasia, 2010. **12**(7): p. 571-578.
 34. Van Poznak, C.H., et al., *American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(9): p. 1221-1227.
 35. Perry, M.C., C.M. Anderson, and D.C. Doll, *Companion Handbook to the Chemotherapy Sourcebook*. 2004: Lippincott Williams & Wilkins.

Table 1. Characterization of BMD and BMC parameters in breast cancer patients (n=40).

Parameter	Basal* (No treatment)	6 moths* (After treatment)	Δ^{**}	p^{***}	Confidence Interval 95%
BMD femoral neck (g/cm²)	1.02 \pm 0.1	1.001 \pm 0.1	-0.018	<0.001	(-0.026, -0.011)
BMD L2-L4 (g/cm²)	1.19 \pm 0.2	1.15 \pm 0.1	-0.048	<0.001	(-0.063, -0.033)
BMC (Kg)	2.46 \pm 0.34	2.43 \pm 0.34	-0.032	0.066	(-0.065, 0.002)

*Mean \pm SD.

** Δ =measurement 2- measurement 1

***paired t test.

BMD= Bone Mineral Density, BMC= Bone Mineral Content.

Table 2. Antineoplastic treatment effect on BMD and BMC based on oral calcium and vitamin D₃ supplementation in breast cancer patients (n=40).

Parameter	No calcium supplement			Calcium supplement**		
	β^*	<i>p</i>	Confidence Interval 95%	β^*	<i>p</i>	Confidence Interval 95%
BMD femoral neck (g/cm²)	-0.03	<0.001	(-0.036, -0.024)	0.006	0.344	(-0.007, 0.018)
BMD L2-L4 (g/cm²)	-0.055	<0.001	(-0.076, -0.035)	-0.033	0.003	(-0.052, -0.013)
BMC (Kg)	-0.047	0.039	(-0.092, -0.003)	<0.001	0.987	(-0,052, 0.052)

* Determined by mixed model regression for repeated measures.

** Calcium supplement (and treatment interaction ($p \leq 0.1$)).

BMD= Bone Mineral Density, BMC= Bone Mineral Content.

Calcium and vitamin D₃ supplementation (600 mg/200 UI day).

Table 3. Antineoplastic treatment effect on BMD and BMC depending on menopausal status and clinical stage in breast cancer patients (n=40).

Parameter	Premenopause			Postmenopause		
	β^*	p	Confidence Interval 95%	β^*	p	Confidence Interval 95%
BMD femoral neck (g/cm²)**	-0.023	<0.001	(-0.032, -0.013)	-0.015	0.021	(-0.027, -0.002)
Clinical stage I, IIA***	-0.030	0.004	(-0.047, -0.013)	-0.018	0.037	(-0.034, -0.001)
Clinical stage IIB, IIIA, IIIB***	-0.017	0.007	(-0.029, -0.006)	-0.0123	0.198	(-0.032, 0.008)
BMD L2-L4 (g/cm²)**	-0.063	<0.001	(-0.086, -0.039)	-0.035	0.001	(-0.054, -0.016)
Clinical stage I, IIA***	-0.059	0.006	(-0.095, -0.023)	-0.043	<0.001	(-0.059, -0.026)
Clinical stage IIB, IIIA, IIIB***	-0.066	0.003	(-0.102, -0.029)	-0.029	0.088	(-0.062, 0.005)
BMC (Kg)**	-0.027	0.29	(-0.078, 0.025)	-0.036	0.140	(-0.085, 0.013)
Clinical stage I, IIA***	-0.019	0.66	(-0.118, 0.079)	-0.005	0.895	(-0.088, 0.078)
Clinical stage IIB, IIIA, IIIB***	-0.032	0.33	(-0.103, 0.038)	-0.059	0.078	(-0.126, 0.008)

* Determined by mixed model regression for repeated measures.

** Menopausal status and treatment interaction (p<0.1).

***Menopausal status and clinical stage interaction (p<0.1).

BMD= Bone Mineral Density, BMC= Bone Mineral Content.

Acknowledgements

The authors acknowledge all breast cancer patients, for participating in this study. The State Centre of Oncology (CEO) and Center for Food Research and Development (CIAD) granted by the facilities. The National Council of Science and Technology (CONACyT) for the scholarship that made the project possible. To QFB Diana Mendoza Bermudez, QB Bertha Pacheco Moreno, M. in C. Orlando Tortoledo Ortiz and M. in C. Ana Cristina Gallegos Aguilar by providing technical support. To Dr. Benjamin Arroyo Acosta and Dr. Ernesto Rivera Claisse for the hospitality and facilities granted.

List of abbreviations

BMC: Bone Mineral Content

BMD: Bone Mineral Density

DXA: Dual X Absorptiometry

CEO: State Oncology Center

CIAD: Food and Development Research Center

Competing interests

All authors declare no competing interests

CAPÍTULO III

Artículo:

Efecto Diferencial del Tratamiento Antineoplásico en Función de la Expresión Tumoral de Receptores Hormonales y Estadío Clínico Sobre el Cambio en Peso Corporal en Pacientes Con Cáncer De Mama

Monroy-Cisneros Karina¹, Esparza-Romero Julián¹, Valencia Mauro E.², Álvarez-Hernández Gerardo³, Guevara-Torres Alfonso G.⁴, Pedroza-Montero Martín R.⁵

- Monroy-Cisneros Karina, MSc¹. kmonroycisl@hotmail.com
- Esparza-Romero Julián, PhD¹. julian@ciad.mx
- Guevara-Torres Alfonso G., MD². drquevaramx@yahoo.com.mx
- Valencia Mauro E., PhD³. mauro@ciad.mx
- Álvarez-Hernández Gerardo., PhD⁴. galvarezh63@gmail.com
- Pedroza-Montero Martín R., PhD⁵. mpedroza@cifus.uson.mx

¹ Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), Coordinación de Nutrición. Carretera a La Victoria km 0.6 C.P. 83304, Hermosillo, Sonora, México.

²Universidad de Sonora. Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Coordinación de Ciencias Nutricionales. Blvd. Luis Encinas y Rosales S/N. Hermosillo, Sonora, México.

³Universidad de Sonora. Departamento de Medicina. Coordinación de Ciencias de la Salud. Blvd. Luis Encinas y Rosales S/N. Hermosillo, Sonora, México.

⁴Centro Estatal de Oncología (CEO). Reforma final y Paseo Río San Miguel. C.P. 83280. Hermosillo, Sonora, México.

⁵Universidad de Sonora. Departamento de Investigación en Física. Blvd. Luis Encinas y Rosales S/N. Hermosillo, Sonora, México.

Autor para correspondencia: Pedroza-Montero Martín R., PhD⁵.

Segundo autor para correspondencia: Esparza-Romero Julián, PhD¹.

Resumen

Introducción: El tratamiento antineoplásico para cáncer de mama puede inducir incremento de peso corporal. Sin embargo, este puede ser diferencial en función de origen étnico y características clínico-patológicas (expresión de receptores, estadio clínico). No obstante, se desconoce el comportamiento de dicho fenómeno en mujeres mexicanas.

Objetivo: Valorar la interacción de la clasificación fenotípica (en función de los receptores hormonales para estrógenos, progesterona y HER-2neu) y estadio clínico, sobre el cambio en peso corporal durante el primer año de tratamiento.

Pacientes y métodos: Diseño cuasi-experimental; se comparó el peso corporal e IMC al inicio del tratamiento con las mediciones tomadas después de seis y doce meses. Se incluyó a 409 mujeres con cáncer de mama invasivo sin metástasis. La interacción de la clasificación fenotípica (en función de receptores hormonales) y estadio clínico se evaluó con regresión mixta para mediciones repetidas.

Resultados: Solo las pacientes en luminal A y HER-2neu aumentaron de peso corporal a los seis meses de tratamiento: 0.75 Kg ($p=0.013$) y 2.47 Kg ($p<0.001$) respectivamente. Al año, también aquellas en luminal B aumentaron 1.72 Kg ($p=0.024$). El estadio clínico también modificó el efecto del tratamiento sobre el peso corporal: In situ, I=1.64 Kg ($p=0.002$), IIA=0.69 Kg ($p=0.042$) a los seis meses. Al año, también aquellas en IIB: 1.38 Kg ($p=0.022$).

Conclusiones: La expresión tumoral de receptores hormonales y el estadio clínico modifican el efecto del tratamiento sobre el cambio en peso corporal. Solo las pacientes con carcinoma diferenciado y en etapas tempranas aumentan peso corporal. Se requiere considerar esto al efectuar intervenciones nutricionales.

Palabras clave: neoplasia mamaria, tratamiento antineoplásico, peso corporal.

Introducción

En 2012 se registraron 1.7 millones de nuevos casos y 522 000 muertes por cáncer de mama en el mundo, lo que posicionó a esta neoplasia como la segunda más incidente, precedida solo por el cáncer de pulmón, así como en quinto lugar como causa de muerte por neoplasia (Ferlay et al., 2015).

El incremento de peso asociado con la quimioterapia adyuvante en las pacientes con cáncer de mama fue documentado desde finales de los años setenta (Dixon et al., 1978). Este es significativo en el 50-96% de las pacientes en etapa temprana de la neoplasia y que reciben tratamiento adyuvante. El aumento más común se encuentra en un rango de 2.5-6 Kg; sin embargo, no es raro encontrar incrementos de 10 kg o más, eso depende del régimen quimioterapéutico usado, la duración del mismo y del estatus menopáusico de la paciente; se ha reportado que las mujeres en premenopausia tienden a ganar más peso, de 5-9 Kg en promedio, mientras que aquellas en postmenopausia aumentan de 3-4 Kg solamente (Camoriano et al., 1990).

El aumento de la masa corporal generalmente está ligado a la ganancia de tejido adiposo y por otro lado, como ocurre en muchos de los pacientes oncológicos, a disminución de tejido magro resultado del catabolismo estimulado por la presencia del tumor (M. Tisdale, 2009). Esta particular combinación puede inducir un estado de obesidad sarcopénica en la que el detrimento de las reservas corporales no es tan aparente como en otros tipos de cáncer (Demark-Wahnefried et al., 2001).

Las células tumorales del cáncer de mama pueden expresar receptores para estrógenos, progesterona y HER-2neu en función del grado de diferenciación celular de la estirpe neoplásica, lo cual es determinante para la elección del tratamiento, respuesta esperada y factores pronósticos (Dawood et al., 2011; Wang et al., 2011). Por ello se ha efectuado una clasificación fenotípica en función de las distintas combinaciones de éstos receptores (Tamimi et al., 2008).

No obstante lo anterior, la conservación e incremento de grasa corporal en las mujeres con cáncer de mama, aparte de predisponerlas a las patologías asociadas con la obesidad, puede promover la progresión de la enfermedad y elevar el riesgo de recidiva ya que fomenta la síntesis extragonadal de hormonas esteroideas, que tienen un importante rol tanto en la carcinogénesis como en el desarrollo de la neoplasia (Demark-Wahnefried et al., 1993; McTiernan et al., 2003). Adicionalmente, el tejido adiposo provee proteínas proinflamatorias y VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) que confieren invasividad a las células neoplásicas (Gilbert y Slingerland, 2013) incidiendo todo ello directamente en la sobrevida de las pacientes (Kroenke et al., 2005).

Además, algunas investigaciones señalan diferencias en la expresión de receptores hormonales en las células tumorales en función de origen étnico, así como de la relación del mismo con la distribución corporal del tejido adiposo y sobrevida (Slattery et al., 2007; Banegas et al., 2014). Aunado a ello, se sabe que los factores ambientales y sociodemográficos pueden alterar la relación obesidad-cáncer (Abdel-Maksoud et al., 2012). De hecho, en un estudio previo efectuado en mujeres con cáncer de mama por nuestro grupo de trabajo, se encontró un incremento de peso corporal debido al tratamiento, menor al reportado por otras investigaciones (Monroy Cisneros et al., 2014).

Resulta patente la necesidad de explorar la relación entre la expresión tumoral de receptores hormonales, tratamiento y posterior cambio de peso corporal en mujeres con cáncer de mama en México, lo que permitiría diseñar e implementar estrategias de apoyo nutricional más efectivas. Por tanto, el objetivo del trabajo fue valorar la presencia de un efecto diferencial del tratamiento antineoplásico en función de expresión tumoral de receptores hormonales y estadio clínico, sobre el cambio en peso corporal en pacientes con cáncer de mama durante el primer año de tratamiento.

Pacientes y Métodos

Se trata de un diseño cuasi experimental; se compararon las mediciones antropométricas basales con las tomadas después de seis y doce meses de comenzado el tratamiento antineoplásico. Se incluyó a mujeres con cáncer de mama invasivo que acudieron al Centro Estatal de Oncología (CEO) en Hermosillo, Sonora en el periodo 2008-2012, para iniciar su tratamiento, que no presentaron metástasis ni otras enfermedades que afectaran directamente su peso y composición corporal (p. e. hipo e hipertiroidismo, fracturas y/o lesiones incapacitantes, etc.) y que no hubieran recibido tratamiento antineoplásico previamente. Se excluyó del estudio a aquellas mujeres que desarrollaron metástasis en el periodo de estudio y/o abandonaron el tratamiento.

Este protocolo fue aprobado por el comité de ética del CEO. A partir de lo registrado en los expedientes clínicos, se tomaron los datos referentes al peso, talla, etapa de la enfermedad, esquema de tratamiento, reporte por inmunohistoquímica para receptores para estrógenos, progesterona y HER2neu, así como edad, estado menopáusico, antecedentes gineco-obstétricos, escolaridad y nivel socioeconómico (NSE); éste último fue determinado por el departamento de trabajo social del hospital en función del ingreso mensual, características de la vivienda y número de habitantes en ella, acceso a servicios básicos, entre otros. En función de dichas variables se asignó un estrato (menor a mayor NSE): A, B, C, D, E o F.

Antropometría

Se midió el peso corporal del individuo con el mínimo de ropa posible, y sin zapatos, utilizando una báscula clínica Bame con una capacidad de 140 ± 0.5 Kg con estadiómetro con capacidad 201 ± 0.1 cm. La medición de la talla se llevó a cabo posicionando a la paciente en el plano de Frankfurt. El índice de masa corporal (IMC) se calculó utilizando la relación peso/talla² (kg/m²).

Receptores Hormonales

Las muestras de biopsia por trucut de cada paciente se sometieron a la tinción por inmunohistoquímica de Estreptavidina-Biotina-Peroxidasa (Dako systems) para la identificación de los receptores para estrógenos, progesterona y HER2neu. Se clasificó en fenotipos en función de las distintas combinaciones según lo propuesto por Tamimi y col. (Tamimi et al., 2008) : Luminal A (RE positivo y/o RP positivo, HER-2 negativo), Luminal B (RE positivo y/o RP positivo, HER-2 positivo), HER-2 (RE negativo, PR negativo y HER-2 positivo), Basal-like (ER negativo, PR negativo, HER-2 negativo y citokeratina ó receptor de factor de crecimiento epidérmico EGFR positivo) y triple negativo (RE negativo, RP negativo y HER-2 negativo). Sin embargo, dado que a la mayoría de las pacientes no se les determinaron los marcadores citokeratina y EGFR no fue posible discriminar entre los fenotipos Basal-like y triple negativo.

Estadio clínico

Se clasificó en función de los estándares establecidos por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* vigentes para 2008 (Greene, 2002b).

Análisis estadístico

El cambio promedio en peso corporal e IMC después de seis y doce meses de tratamiento se determinó mediante una prueba de t pareada. La normalidad en la distribución de los datos se valoró con histogramas. Para analizar el efecto debido a la terapia antineoplásica se empleó regresión lineal mixta para mediciones repetidas. Los términos de interacción con la variable independiente tratamiento fueron estado menopáusico, estadio clínico y fenotipo en función de receptores hormonales ($p \leq 0.1$). Dadas las interacciones, se analizó en estratos en función de cada variable de interacción. La significancia estadística se consideró a una $p \leq 0.05$. Todos los análisis se hicieron con el software NCSS versión 7.03 (2007).

Resultados

Se colectaron los datos de un total de 698 mujeres entre enero de 2008 y agosto de 2012. Tras aplicar los criterios de exclusión (desarrollo de metástasis durante el primer año de tratamiento, o abandono del mismo) quedaron 409 pacientes, a las cuales corresponden los resultados aquí presentados. La edad promedio fue de 51.2 años, 200 en premenopausia y 209 en postmenopausia. La edad de la menarquia promedio fue 13.02 años. La mayoría de ellas (85.76%) reportó no haber usado anticonceptivos hormonales nunca, la media de embarazos fue 3.42 y el 95.9% expresó no haber fumado nunca. En cuanto al NSE, 7.8% de las pacientes se encontraron en los niveles más bajos (A, B), 29.2% en nivel C, 42.7% en nivel D y 20.2% en los niveles E y F. La distribución por estadio clínico, clasificación fenotípica y tratamiento prescrito se detalla en la Tabla I.

Se encontró un aumento significativo en peso e Índice de Masa Corporal (IMC) tanto a los seis como a los doce meses de tratamiento: el aumento promedio fue de 0.6 Kg a los seis meses ($p=0.005$) y a los doce meses 1.22 kg ($p<0.001$) como se muestra en la tabla II. Sin embargo, estratificando por estado menopáusico debido a la presencia de interacción (entre estado menopáusico y tratamiento), se observó que solo aquellas en premenopausia aumentaron de peso: 1.26 Kg y 2.36 Kg a los seis y doce meses, respectivamente ($p<0.001$ en ambos) (Tabla III).

Al estratificar en función de fenotipo, se encontró que a los seis meses de tratamiento solo las pacientes con fenotipo Luminal A y HER-2neu aumentaron de peso corporal: 0.75 Kg ($p=0.013$) y 2.47 Kg ($p<0.001$) respectivamente. A los doce meses de tratamiento, las mujeres con fenotipo Luminal B también aumentaron de peso en 1.72 Kg ($p=0.024$) (Tabla III).

En la clasificación por estadio clínico, solo las mujeres diagnosticadas en etapas tempranas e intermedias de la neoplasia ganaron peso: In situ y I, 1.64 Kg ($p=0.002$) a los seis meses y 2.33 Kg ($p<0.001$) al año de iniciado el tratamiento, IIA 0.69 Kg ($p=0.042$) a los seis meses y 1.32 Kg ($p<0.001$) al año. Aquellas

pacientes en IIB solo presentaron un cambio de peso significativo de 1.38 Kg hasta el año de tratamiento ($p=0.022$), mientras que las pacientes en estadios IIIA y IIIB no presentaron cambio (Tabla III).

Discusión

Nuestros hallazgos muestran que la expresión tumoral de receptores hormonales (estrógenos, progesterona y HER-2neu) y el estadio clínico modifican el efecto del tratamiento sobre el peso corporal. Posterior al informe de Dixon y col. (Dixon et al., 1978) algunas investigaciones se avocaron a tratar de esclarecer las causas del aumento de peso en las pacientes con cáncer de mama, su impacto en la respuesta al tratamiento, sobrevida, así como intervenciones para tratar de mitigar el fenómeno (Chlebowski et al., 1993; Demark-Wahnefried et al., 1993; Goodwin, 2001; Kroenke et al., 2005). Quedo claro desde entonces que las mujeres en premenopausia son las más afectadas a este respecto, por la ablación ovárica resultante del tratamiento quimioterapéutico (Goodwin et al., 1999; Shapiro et al., 2001) debido a la administración de ciclofosfamida principalmente (Perry et al., 2004). Sin embargo, el cambio en peso corporal encontrado en el presente estudio es menor al reportado en estas investigaciones y es congruente con lo reportado por nuestro grupo anteriormente donde se encontró que únicamente las mujeres en premenopausia incrementaron su peso corporal en alrededor de 2 Kg (Monroy Cisneros et al., 2014).

Dado que el tratamiento se encuentra estandarizado internacionalmente (Theriault et al., 2013), las razones de tal divergencia pudieran deberse a una mayor susceptibilidad genética a la enfermedad (Fejerman et al., 2015), estado nutricional subyacente distinto e incluso mayor actividad tumoral. Se ha encontrado que las mujeres hispanas en comparación con las caucásicas tienen mayor incidencia de la enfermedad a una edad más joven, con carcinomas de tipo poco diferenciado (triple negativo), que se caracterizan por poseer mayor invasividad y por tanto, peor pronóstico (Abdel-Maksoud et al., 2012; Banegas y Li, 2012). La proporción de triple negativo encontrada es mayor a la reportada en

mujeres hispanas residentes del estado de California (23% vs. 14%), donde la población hispana es preponderantemente de origen mexicano (Ennis et al., 2012), por lo que se infiere que el entorno en que viven estas mujeres pudiera desempeñar un rol importante.

Según Banegas y col. (Banegas et al., 2014), el NSE se asocia con el riesgo de presentar fenotipo triple negativo; las mujeres en estrato bajo presentaron con mayor frecuencia esta clase de carcinoma así como mayor mortalidad. El NSE y el entorno pueden condicionar la presencia de potenciales detonantes para obesidad (importante factor de riesgo para cáncer de mama) y la sobrepeso una vez presente la neoplasia; acceso a alimentación saludable, disponibilidad de espacios para realizar actividad física, entre otros. De hecho, en un estudio efectuado en la región, se encontró que la dieta es algo limitada, sobre todo en el consumo de frutas y vegetales (Ortega y Valencia, 2002).

Asimismo, el bajo NSE se ha asociado con paridad temprana y falta de amamantamiento, ambos factores de riesgo para carcinomas poco diferenciados (Li et al., 2013), por lo que la mortalidad en ese grupo pudiera deberse en buena medida a las características intrínsecas del tumor y no solo a diferencias en el acceso al tratamiento antineoplásico como pudiera pensarse (Ju et al., 2013). Además, en México el tratamiento para cáncer de mama se incluye en el fondo de protección contra gastos catastróficos de la Secretaría de Salud, por lo que no representa ningún costo para las pacientes (Mohar et al., 2009).

Por lo anterior, dado que los tumores poco diferenciados son catabólicamente más activos, resulta congruente que las pacientes que los presenten no incrementen de forma significativa su peso corporal. Sin embargo, otro punto a considerar a este respecto es el tamaño tumoral al momento del diagnóstico. Pese a los esfuerzos del sector Salud en la promoción de la autoexploración mamaria y la realización de mamografías para un diagnóstico oportuno, se ha reportado que la proporción de mujeres diagnosticadas en etapas iniciales en México es de apenas 10% (Chávarri-Guerra et al., 2012). Aunque en el presente estudio la proporción es de 24% (In situ y I) está muy lejos del 60% reportado en

Estados Unidos (Goss et al., 2013), por lo que aunado a las divergencias en grado de diferenciación y expresión de receptores arriba mencionadas, es de esperarse que el cambio en peso corporal también sea distinto.

En México, las intervenciones nutricionales en pacientes con cáncer de mama son incipientes. Si bien el incremento de peso corporal se ha asociado con recurrencia de la enfermedad y disminución en sobrevida (Chlebowski et al., 2002), es importante considerar que las recomendaciones al respecto están basadas en resultados algo distintos a los aquí observados. Por ejemplo: aumento importante de peso y grasa corporal (2 a 8 Kg o más) (Knobf et al., 1983; Camoriano et al., 1990), acentuado en estadios clínicos avanzados y postmenopausia (Irwin et al., 2005), esto último completamente opuesto a lo observado en el presente estudio. Debido a ello, es posible que se sobreestime la necesidad de restringir ciertos alimentos (por ejemplo los de origen animal) en el afán de disminuir la ingestión de grasas, pero limitando con ello una fuente importante de proteína, que ayudaría a tratar la disminución de tejido magro. Debe considerarse también, que muchas pacientes con cáncer de mama se diagnostican en etapas avanzadas y de hecho, se encontró que pierden masa corporal, algo más parecido al resto de las neoplasias, donde lo usual es el abatimiento de las reservas corporales que llega a conducir a caquexia (M. Tisdale, 2009).

Por lo anterior, es recomendable que se consideren cuidadosamente los aspectos clínicos tales como fenotipo, estadio clínico y estado menopáusico, incluso NSE (que puede condicionar la disponibilidad de ciertos alimentos y/o prácticas) y de forma individualizada al momento de emitir recomendaciones e implementar intervenciones nutricionales en este grupo de pacientes, ya que pudieran llegar a resultar desfavorables, mermando con ello la respuesta al tratamiento y por ende, la sobrevida.

Limitaciones del estudio: El cambio en peso corporal no puede explicarse en su totalidad como consecuencia del tratamiento quimioterapéutico. Como se

discutió, se asume que en mucho, la magnitud de los resultados obtenidos es debida a diferencias en características intrínsecas de la neoplasia. Aunque se incluyó un número considerable de pacientes, la información obtenida en los resultados expuestos puede no ser generalizable a todas las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en la entidad, hasta que se reúna una muestra con mayor representatividad y que tome en cuenta a mujeres que acuden a otras instituciones de salud.

Conclusiones

Se encontró interacción significativa del estado menopáusico con el tratamiento sobre el cambio de peso corporal, pero solo las pacientes en premenopausia aumentaron esta medida. Además, se halló interacción de la clasificación fenotípica (con el tratamiento) en función de receptores hormonales: solo las pacientes con los fenotipos luminal A y HER-2 aumentaron de peso a los seis meses de tratamiento. Adicionalmente las pacientes en fenotipo luminal B también aumentaron de peso al año de tratamiento. La proporción de pacientes con fenotipo triple negativo fue mayor a la reportada en otros estudios y no presentaron cambio en peso corporal. El estadio clínico también presentó interacción con el tratamiento: únicamente aquellas en etapas iniciales de la neoplasia aumentaron de peso. Esto es notable, ya que desafortunadamente muchas mujeres se diagnostican en etapas tardías. Se recomienda para futuros estudios, abundar en la respuesta inducida por el tumor y su posible interacción con factores dietarios y entorno.

Referencias

1. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International Journal of Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-E386.
2. Dixon, J., D. Moritz, and F. Baker. *Breast cancer and weight gain: an unexpected finding*. in *Oncology nursing forum*. 1978.
3. Camoriano, J.K., et al., *Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1990. **8**(8): p. 1327-1334.
4. Tisdale, M., *Mechanisms of cancer cachexia*. Physiological reviews, 2009. **89**(2): p. 381.
5. Demark-Wahnefried, W., et al., *Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy*. Journal of clinical oncology, 2001. **19**(9): p. 2381-2389.
6. Dawood, S., et al., *Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study*. Breast cancer research and treatment, 2011. **126**(1): p. 185-192.
7. Wang, S.-Y., et al., *Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis*. Breast cancer research and treatment, 2011. **127**(1): p. 1-14.
8. Tamimi, R.M., et al., *Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer*. Breast Cancer Res, 2008. **10**(4): p. R67.
9. McTiernan, A., et al., *Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(10): p. 1961-1966.
10. Demark-Wahnefried, W., E.P. Winer, and B.K. Rimer, *Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1993. **11**(7): p. 1418-1429.
11. Gilbert, C.A. and J.M. Slingerland, *Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression*. Annual review of medicine, 2013. **64**: p. 45-57.
12. Kroenke, C.H., et al., *Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis*. Journal of clinical oncology, 2005. **23**(7): p. 1370-1378.
13. Slattery, M.L., et al., *Body size, weight change, fat distribution and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women*. Breast cancer research and treatment, 2007. **102**(1): p. 85-101.
14. Banegas, M.P., et al., *Heterogeneity of breast cancer subtypes and survival among Hispanic women with invasive breast cancer in California*. Breast cancer research and treatment, 2014. **144**(3): p. 625-634.

15. Abdel-Maksoud, M.F., et al., *Behavioral risk factors and their relationship to tumor characteristics in Hispanic and non-Hispanic white long-term breast cancer survivors*. Breast cancer research and treatment, 2012. **131**(1): p. 169-176.
16. Monroy Cisneros, K., et al., *IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN EL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA*. Nutrición Hospitalaria, 2014. **30**(4): p. 876-882.
17. Greene, F.L., *AJCC cancer staging manual*. Vol. 1. 2002: Springer Science & Business Media.
18. Chlebowski, R.T., et al., *Adherence to a dietary fat intake reduction program in postmenopausal women receiving therapy for early breast cancer. The Women's Intervention Nutrition Study*. Journal of clinical oncology, 1993. **11**(11): p. 2072-2080.
19. Goodwin, P.J., *Weight gain in early-stage breast cancer: where do we go from here?* Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(9): p. 2367-2369.
20. Goodwin, P.J., et al., *Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(1): p. 120-120.
21. Shapiro, C.L., J. Manola, and M. Leboff, *Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(14): p. 3306-3311.
22. Perry, M.C., C.M. Anderson, and D.C. Doll, *Companion handbook to the chemotherapy sourcebook*. 2004: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Theriault, R.L., et al., *Breast cancer, version 3.2013*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2013. **11**(7): p. 753-761.
24. Fejerman, L., et al., *Interaction between Common Breast Cancer Susceptibility Variants, Genetic Ancestry, and Nongenetic Risk Factors in Hispanic Women*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2015. **24**(11): p. 1731-1738.
25. Banegas, M.P. and C.I. Li, *Breast cancer characteristics and outcomes among Hispanic Black and Hispanic White women*. Breast cancer research and treatment, 2012. **134**(3): p. 1297-1304.
26. Ennis, S., M. Rios-Vargas, and N. Albert, *The Hispanic population: 2010. 2010 census brief*. Washington DC: US Census Bureau, 2011. 2012.
27. Ortega, M. and M. Valencia, *Measuring the intakes of foods and nutrients of marginal populations in north-west Mexico*. Public health nutrition, 2002. **5**(6a): p. 907-910.
28. Li, C.I., et al., *Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age*. Breast cancer research and treatment, 2013. **137**(2): p. 579-587.

29. Ju, N.R., et al., *Patient and tumor characteristics associated with breast cancer recurrence after complete pathological response to neoadjuvant chemotherapy*. Breast cancer research and treatment, 2013. **137**(1): p. 195-201.
30. Mohar, A., et al., *Available resources for the treatment of breast cancer in Mexico*. Salud Pública de México, 2009. **51**: p. s263-s269.
31. Chávarri-Guerra, Y., et al., *Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system*. The Lancet Oncology, 2012. **13**(8): p. e335-e343.
32. Goss, P.E., et al., *Planning cancer control in Latin America and the Caribbean*. The Lancet Oncology, 2013. **14**(5): p. 391-436.
33. Chlebowski, R.T., E. Aiello, and A. McTiernan, *Weight loss in breast cancer patient management*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(4): p. 1128-1143.
34. Knobf, M., et al. *Weight gain in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy*. in *Oncology nursing forum*. 1983.
35. Irwin, M.L., et al., *Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(4): p. 774-782.

Tabla I. Distribución de pacientes por estadio clínico, clasificación fenotípica en función de receptores hormonales y tratamiento prescrito. (n=409).

Variable	Clasificación	Proporción
Estadio clínico	In situ	1.46%
	I	22.73%
	IIA	32.51%
	IIB	17.85%
	IIIA	10.51%
	IIIB	14.67%
Clasificación fenotípica	Luminal A: (RE +, RP+/-, HER2 -)	51.10%
	Luminal B: (RE +, RP+/-, HER2+)	13.43%
	HER-2: (RE -, RP-, HER2 +)	12.22%
	Triple negativo: (RE -, RP-, HER2 -)	23.23%
Tratamiento	Solo cirugía	2.44%
	Cirugía + radioterapia	6.85%
	Cirugía + radioterapia + quimioterapia	75.31%
	Cirugía + radioterapia + quimioterapia + Trastuzumab	15.40%

Tabla II. Cambio en peso e IMC después de seis y doce meses de tratamiento. (n=409).

		Media \pm DE	Δ	p	IC 95%
Peso (Kg)	Inicial	73.46 \pm 13.66	-	-	-
	6 Meses	74.06 \pm 14.01	0.60	0.005	(0.18, 1.02)
	12 Meses	74.68 \pm 14.24	1.22	<0.001	(0.70, 1.73)
IMC	Inicial	29.54 \pm 5.15	-	-	-
	6 Meses	29.77 \pm 5.24	0.23	0.009	(0.06, 0.39)
	12 Meses	30.03 \pm 5.38	0.48	<0.001	(0.27, 0.69)

*Medición 2 – medición 1

**T pareada ($\alpha=0.05$)

Tabla III. Efecto del tratamiento sobre el cambio en peso corporal, estratificado por estado menopáusico, fenotipo y estadio clínico. (n=409).

	6 meses			12 meses		
	β^*	p	IC 95%	β^*	p	IC 95%
<u>Estado menopáusico</u>						
Premenopausia	1.26	<0.001	(0.59, 1.93)	2.36	<0.001	(1.59, 3.12)
Postmenopausia	0.03	0.898	(-0.55, 0.48)	0.13	0.713	(-0.55, 0.79)
<u>Fenotipo**</u>						
Luminal A	0.75	0.013	(0.16, 1.34)	1.23	0.002	(0.47, 1.99)
Luminal B	0.45	0.41	(-0.65, 1.55)	1.72	0.024	(0.23, 3.20)
HER-2neu	2.47	<0.001	(1.15, 3.78)	2.37	0.001	(0.99, 3.75)
Triple negativo	-0.63	0.13	(-1.45, 0.19)	0.28	0.55	(-0.67, 1.24)
<u>Estadio clínico</u>						
In situ, I	1.64	0.002	(0.62, 2.64)	2.33	<0.001	(1.13, 3.54)
IIA	0.69	0.042	(0.02, 1.35)	1.32	<0.001	(0.55, 2.09)
IIB	0.53	0.27	(-0.41, 1.47)	1.38	0.022	(0.20, 2.56)
IIIA	0.20	0.67	(-0.77, 1.18)	0.59	0.41	(-0.83, 2.02)
IIIB	-0.92	0.13	(-2.13, 0.30)	-0.59	0.44	(-2.13, 0.95)

*Regresión lineal mixta para mediciones repetidas ($\alpha=0.05$).

** Luminal A (RE positivo y/o RP positivo, HER-2 negativo), Luminal B (RE positivo y/o RP positivo, HER-2 positivo), HER-2 (RE negativo, PR negativo y HER-2 positivo y triple negativo (RE negativo, RP negativo y HER-2 negativo)(Tamimi et al., 2008).

graphic, prognostic, and lifestyle factors. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(4): p. 774-782.

REFERENCIAS

- Abdel-Maksoud, Madiha F, Risendal, Betsy C, Slattery, Marty L, Giuliano, Anna R, Baumgartner, Kathy B, y Byers, Tim E. 2012. Behavioral risk factors and their relationship to tumor characteristics in Hispanic and non-Hispanic white long-term breast cancer survivors. *Breast cancer research and treatment*, 131(1), 169-176.
- Argilés, Josep M, Busquets, Silvia, López-Soriano, Francisco J, y Figueras, Maite. 2006. Fisiología de la sarcopenia: Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. *Nutrición hospitalaria*, 21, 38-45.
- Banegas, Matthew P, y Li, Christopher I. 2012. Breast cancer characteristics and outcomes among Hispanic Black and Hispanic White women. *Breast cancer research and treatment*, 134(3), 1297-1304.
- Banegas, Matthew P, Tao, Li, Altekruise, Sean, Anderson, William F, John, Esther M, Clarke, Christina A, y Gomez, Scarlett L. 2014. Heterogeneity of breast cancer subtypes and survival among Hispanic women with invasive breast cancer in California. *Breast cancer research and treatment*, 144(3), 625-634.
- Baumgartner, KB, Hunt, WC, Baumgartner, RN, Crumley, DD, Gilliland, FD, McTiernan, A, . . . Ballard-Barbash, R. 2004. Association of body composition and weight history with breast cancer prognostic markers: divergent pattern for Hispanic and non-Hispanic White women. *American journal of epidemiology*, 160(11), 1087-1097.
- Berger, N.A. 2010. *Cancer and Energy Balance, Epidemiology and Overview*: Springer New York.
- Burstein, Harold J, Prestrud, Ann Alexis, Seidenfeld, Jerome, Anderson, Holly, Buchholz, Thomas A, Davidson, Nancy E, . . . Malin, Jennifer. 2010. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, JCO. 2009.2026. 3756.
- Camoriano, John K, Loprinzi, Charles L, Ingle, James N, Therneau, Terry M, Krook, JE, y Veeder, MH. 1990. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 8(8), 1327-1334.
- Colditz, Graham A, Rosner, Bernard A, Chen, Wendy Y, Holmes, Michelle D, y Hankinson, Susan E. 2004. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(3), 218-228.
- Coleman, Robert E, Banks, Linda M, Girgis, Samia I, Kilburn, Lucy S, Vrdoljak, Eduard, Fox, John, . . . Hall, Emma. 2007. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *The lancet oncology*, 8(2), 119-127.
- Confavreux, CB, Fontana, A, Guastalla, JP, Munoz, F, Brun, J, y Delmas, PD. 2007. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone*, 41(3), 346-352.
- Chávarri-Guerra, Yanin, Villarreal-Garza, Cynthia, Liedke, Pedro ER, Knaul, Felicia, Mohar, Alejandro, Finkelstein, Dianne M, y Goss, Paul E. 2012. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *The Lancet Oncology*, 13(8), e335-e343.

- Chlebowski, Rowan T, Aiello, Erin, y McTiernan, Anne. 2002. Weight loss in breast cancer patient management. *Journal of clinical oncology*, 20(4), 1128-1143.
- Chlebowski, Rowan T, Blackburn, George L, Buzzard, I Marilyn, Rose, David P, Martino, Silvana, Khandekar, JD, . . . Wynder, Ernst L. 1993. Adherence to a dietary fat intake reduction program in postmenopausal women receiving therapy for early breast cancer. The Women's Intervention Nutrition Study. *Journal of clinical oncology*, 11(11), 2072-2080.
- Dawood, Shaheenah, Hu, Rong, Homes, Michelle D, Collins, Laura C, Schnitt, Stuart J, Connolly, James, . . . Tamimi, Rulla M. 2011. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast cancer research and treatment*, 126(1), 185-192.
- Delmas, PD, Balena, R, Confravreux, E, Hardouin, C, Hardy, P, y Bremond, A. 1997. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, 15(3), 955-962.
- Demark-Wahnefried, Wendy, Peterson, Bercedis L, Winer, Eric P, Marks, Lawrence, Aziz, Noreen, Marcom, P Kelly, . . . Rimer, Barbara K. 2001. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 19(9), 2381-2389.
- Demark-Wahnefried, Wendy, Winer, Eric P, y Rimer, Barbara K. 1993. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 11(7), 1418-1429.
- Dixon, JK, Moritz, DA, y Baker, FL. (1978). *Breast cancer and weight gain: an unexpected finding*. Paper presented at the Oncology nursing forum.
- Donegan, WL, Hartz, AJ, y Rimm, AA. 1978. The association of body weight with recurrent cancer of the breast. *Cancer*, 41(4), 1590-1594.
- Eastell, Richard, Hannon, Rosemary A, Cuzick, Jack, Dowsett, Mitch, Clack, Glen, y Adams, Judith E. 2006. Effect of an Aromatase Inhibitor on BMD and Bone Turnover Markers: 2-Year Results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trial (18233230). *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(8), 1215-1223.
- Ennis, SR, Rios-Vargas, M, y Albert, NG. 2012. The Hispanic population: 2010. 2010 census brief. Washington DC: US Census Bureau, 2011.
- Fejerman, Laura, Stern, Mariana C, John, Esther M, Torres-Mejía, Gabriela, Hines, Lisa M, Wolff, Roger K, . . . Pérez-Stable, Eliseo J. 2015. Interaction between Common Breast Cancer Susceptibility Variants, Genetic Ancestry, and Nongenetic Risk Factors in Hispanic Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 24(11), 1731-1738.
- Ferlay, Jacques, Soerjomataram, Isabelle, Dikshit, Rajesh, Eser, Sultan, Mathers, Colin, Rebelo, Marise, . . . Bray, Freddie. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.
- Foltz, AT, y Grant, Marcia. 1986. Weight gain among stage II breast cancer patients: a study of five factors. *Nutrition in Clinical Practice*, 1(1), 55-55.
- Fournier, Pierrick G, Stresing, Verena, Ebetino, Frank H, y Clezardin, Philippe. 2010. How do bisphosphonates inhibit bone metastasis in vivo. *Neoplasia*, 12(7), 571-578.
- Gilbert, Candace A, y Slingerland, Joyce M. 2013. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annual review of medicine*, 64, 45-57.

- Gonnelli, S, Cadirni, A, Caffarelli, C, Petrioli, R, Montagnani, A, Franci, MB, . . . Nuti, R. 2007. Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone*, 40(1), 205-210.
- Goodwin, Pamela J. 2001. Weight gain in early-stage breast cancer: where do we go from here? *Journal of Clinical Oncology*, 19(9), 2367-2369.
- Goodwin, Pamela J, Ennis, Marguerite, Pritchard, Kathleen I, McCready, David, Koo, Jarley, Sidlofsky, Saul, . . . Redwood, Sheila. 1999. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 17(1), 120-120.
- Goss, Paul E, Lee, Brittany L, Badovinac-Crnjevic, Tanja, Strasser-Weippl, Kathrin, Chavarri-Guerra, Yanin, St Louis, Jessica, . . . Debiasi, Márcio. 2013. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Oncology*, 14(5), 391-436.
- Greene, Frederick L. 2002a. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*: Springer Science & Business Media.
- Greene, Frederick L. 2002b. *AJCC cancer staging manual* (Vol. 1): Springer Science & Business Media.
- Greenspan, Susan L, von Stetten, Eric, Emond, Sarah K, Jones, Lisa, y Parker, Robert A. 2002. Instant vertebral assessment: a noninvasive dual X-ray absorptiometry technique to avoid misclassification and clinical mismanagement of osteoporosis. *Journal of clinical densitometry*, 4(4), 373-380.
- Griggs, Jennifer J, Hawley, Sarah T, Graff, John J, Hamilton, Ann S, Jagsi, Reshma, Janz, Nancy K, . . . Abrahamse, Paul H. 2012. Factors associated with receipt of breast cancer adjuvant chemotherapy in a diverse population-based sample. *Journal of Clinical Oncology*, 30(25), 3058-3064.
- Harvie, Michelle N, Campbell, IT, Baidam, A, y Howell, A. 2004. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*, 83(3), 201-210.
- Heasman, KZ, Sutherland, HJ, Campbell, JA, Elhakim, T, y Boyd, NF. 1985. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 5(2), 195-200.
- Hillner, Bruce E, Ingle, James N, Chlebowski, Rowan T, Gralow, Julie, Yee, Gary C, Janjan, Nora A, . . . Lipton, Allan. 2003. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(21), 4042-4057.
- INEGI. 2015. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer
- Irwin, Melinda L, McTiernan, Anne, Baumgartner, Richard N, Baumgartner, Kathy B, Bernstein, Leslie, Gilliland, Frank D, y Ballard-Barbash, Rachel. 2005. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *Journal of Clinical Oncology*, 23(4), 774-782.
- Ju, Na Rae, Jeffe, Donna B, Keune, Jason, y Aft, Rebecca. 2013. Patient and tumor characteristics associated with breast cancer recurrence after complete pathological response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*, 137(1), 195-201.
- Knobf, MK, Mullen, JC, Xistris, D, y Moritz, DA. (1983). *Weight gain in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy*. Paper presented at the Oncology nursing forum.
- Kroenke, Candyce H, Chen, Wendy Y, Rosner, Bernard, y Holmes, Michelle D. 2005. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology*, 23(7), 1370-1378.

- Li, Christopher I, Beaver, Elisabeth F, Tang, Mei-Tzu Chen, Porter, Peggy L, Daling, Janet R, y Malone, Kathleen E. 2013. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age. *Breast cancer research and treatment*, 137(2), 579-587.
- López-Ríos, Olga, Lazcano-Ponce, Eduardo César, Tovar-Guzmán, Víctor, y Hernández-Avila, Mauricio. 1997. La epidemia de cáncer de mama en México:¿ Consecuencia de la transición demográfica? *Salud pública de México*, 39(4), 259-265.
- Manolagas, Stavros C, y Jilka, Robert L. 1995. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *The New England journal of medicine*, 332(5), 305-311.
- Marcus, R., Feldman, D., y Kelsey, J. 2001. *Osteoporosis*: Elsevier Science & Technology.
- Martin-Millan, Marta, Almeida, Maria, Ambrogini, Elena, Han, Li, Zhao, Haibo, Weinstein, Robert S, . . . Manolagas, Stavros C. 2010. The estrogen receptor- α in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone. *Molecular endocrinology*, 24(2), 323-334.
- McTiernan, Anne, Rajan, Kumar B, Tworoger, Shelley S, Irwin, Melinda, Bernstein, Leslie, Baumgartner, Richard, . . . Ballard-Barbash, Rachel. 2003. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 21(10), 1961-1966.
- Missmer, Stacey A, Eliassen, A Heather, Barbieri, Robert L, y Hankinson, Susan E. 2004. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(24), 1856-1865.
- Mohar, Alejandro, Bargalló, Enrique, Ramírez, Ma, Lara, Fernando, y Beltrán-Ortega, Arturo. 2009. Available resources for the treatment of breast cancer in Mexico. *Salud Pública de México*, 51, s263-s269.
- Monroy Cisneros, K, Astiazarán García, H, Esparza Romero, J, Guevara Torres, AG, Valencia Juillerat, ME, Méndez Estrada, RO, . . . Pacheco Moreno, BI. 2014. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN EL ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. *Nutrición Hospitalaria*, 30(4), 876-882.
- Nissen, Mary Jo, Shapiro, Alice, y Swenson, Karen K. 2011. Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Clinical breast cancer*, 11(1), 52-60.
- Ortega, MI, y Valencia, ME. 2002. Measuring the intakes of foods and nutrients of marginal populations in north-west Mexico. *Public health nutrition*, 5(6a), 907-910.
- Pacifici, Roberto. 1996. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11(8), 1043-1051.
- Perry, M.C., Anderson, C.M., y Doll, D.C. 2004. *Companion Handbook to the Chemotherapy Sourcebook*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Powles, Trevor, Paterson, Sandy, Kanis, John A, McCloskey, Eugene, Ashley, Sue, Tidy, Alwynne, . . . Legault, Sandra. 2002. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20(15), 3219-3224.
- Prado, Carla MM, Lieffers, Jessica R, McCargar, Linda J, Reiman, Tony, Sawyer, Michael B, Martin, Lisa, y Baracos, Vickie E. 2008. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The lancet oncology*, 9(7), 629-635.
- Roubenoff, Ronenn. 2008. Excess baggage: sarcopenia, obesity, and cancer outcomes. *The lancet oncology*, 9(7), 605-607.

- Saarto, Tiina, Blomqvist, Carl, Välimäki, Matti, Mäkelä, Pekka, Sarna, Seppo, y Elomaa, Inkeri. 1997. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 15(4), 1341-1347.
- Saarto, Tiina, Vehmanen, Leena, Blomqvist, Carl, y Elomaa, Inkeri. 2008. Ten-year follow-up of 3 years of oral adjuvant clodronate therapy shows significant prevention of osteoporosis in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(26), 4289-4295.
- Shapiro, Charles L, Manola, Judith, y Leboff, Meryl. 2001. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19(14), 3306-3311.
- Silva-Zolezzi, Irma, Hidalgo-Miranda, Alfredo, Estrada-Gil, Jesus, Fernandez-Lopez, Juan Carlos, Uribe-Figueroa, Laura, Contreras, Alejandra, . . . Lara, Cesar. 2009. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(21), 8611-8616.
- Slattery, Martha L, Sweeney, Carol, Edwards, Sandra, Herrick, Jennifer, Baumgartner, Kathy, Wolff, Roger, . . . Byers, Tim. 2007. Body size, weight change, fat distribution and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Breast cancer research and treatment*, 102(1), 85-101.
- Sørli, Therese, Perou, Charles M, Tibshirani, Robert, Aas, Turid, Geisler, Stephanie, Johnsen, Hilde, . . . Jeffrey, Stefanie S. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), 10869-10874.
- Tamimi, Rulla M, Baer, Heather J, Marotti, Jonathan, Galan, Mark, Galaburda, Laurie, Fu, Yineng, . . . Colditz, Graham A. 2008. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*, 10(4), R67.
- Tamimi, Rulla M, Colditz, Graham A, Hazra, Aditi, Baer, Heather J, Hankinson, Susan E, Rosner, Bernard, . . . Collins, Laura C. 2012. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 131(1), 159-167.
- Theriault, Richard L, Carlson, Robert W, Allred, Craig, Anderson, Benjamin O, Burstein, Harold J, Edge, Stephen B, . . . Goldstein, Lori J. 2013. Breast cancer, version 3.2013. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 11(7), 753-761.
- Tisdale, Michael J. 2009. *Mechanisms of Cancer Cachexia* (Vol. 89).
- Tisdale, MJ. 2009. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological reviews*, 89(2), 381.
- Van Poznak, Catherine H, Temin, Sarah, Yee, Gary C, Janjan, Nora A, Barlow, William E, Biermann, J Sybil, . . . Theriault, Richard L. 2011. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(9), 1221-1227.
- Van Poznak, Catherine, Hannon, Rosemary A, Mackey, John R, Campone, Mario, Apffelstaedt, Justus P, Clack, Glen, . . . Eastell, Richard. 2010. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risidronate: the SABRE trial. *Journal of clinical oncology*, 28(6), 967-975.
- Wang, Shi-Yi, Shamliyan, Tatyana, Virnig, Beth A, y Kane, Robert. 2011. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 127(1), 1-14.