

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA ONCOLÓGICA

MODALIDAD: RESIDENTADO MEDICO

TÍTULO:

**“OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA RECURRENCIA DE ENFERMEDAD EN
CÁNCER DE MAMA HORMONOSENSIBLE EN IREN NORTE 2018”**

AUTOR:

M.C. Jorge Luis Huamanchumo Baca

ASESOR:

Dra. Rocio del Pilar Cisneros Tipismana

2018

1. DATOS GENERALES

TÍTULO O NOMBRE DE PROYECTO.

- Obesidad como factor de riesgo para recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible en IREN - NORTE.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.

- Diseño observacional, analítico, de cohorte histórica.

ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO.

- Escuela de Postgrado de la Facultad de Medicina Humana.
- Unidad de Segunda Especialización de la Facultad de Medicina Humana.

EQUIPO INVESTIGADOR.

- MC. Jorge Luis Huamanchumo Baca
 - Médico Residente del 4er año de la especialidad de Medicina Oncológica.
 - Sede Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - NORTE.

INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTE EL PROYECTO.

- Distrito de Trujillo.
- Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - NORTE.

DURACIÓN (FECHA DE INICIO Y DE TÉRMINO)

- Inicio : 01-01-2019.
- Término : 31-12-2019.

FACTOR DE EXPOSICIÓN

- La obesidad como factor de riesgo para recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible en IREN - NORTE

1. RESUMEN

Resumen: Existe una relación muy estrecha entre cáncer de mama y obesidad. Casi un 50 % de las pacientes con cáncer de mama sufre de obesidad y de las cuales presentan con subtipo molecular hormonosensible y este puede ser un factor de riesgo para recurrencia de enfermedad después de haber recibido tratamiento oncológico o se encuentre recibiendo. Objetivo: Determinar si la obesidad es un factor de riesgo para la recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible en IREN – NORTE. Diseño: Diseño observacional, analítico, retrospectiva, de cohorte histórica. Se consideró las historias clínicas de pacientes de sexo femenino que ingresaron al servicio de medicina oncológica con diagnóstico de cáncer de mama hormonosensible que han recibido tratamiento oncológico (quimioterapia, cirugía, radioterapia y/o hormonoterapia como último tratamiento antes de la progresión o recurrencia de enfermedad en el IREN - NORTE del 1 de enero del 2012 hasta 31 de diciembre del 2018. Se encontró un tamaño muestral de 69 pacientes por grupo de casos y para los controles, hasta completar el tamaño muestral en ambos grupos. Y entraran al estudio las historias clínicas de aquellos pacientes que cumplan con los criterios necesarios para la determinar el factor de riesgo considerado. Se procesará utilizando el Programa estadístico IBM SPSS Versión 24.0.

2. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La obesidad a nivel mundial, ha alcanzado proporciones epidémicas, y cada año mueren 2,8 millones de personas. En la obesidad su prevalencia se ha triplicado entre 1975 y 2016. Antes se pensaba que era un problema de países de altos ingresos, pero ahora también es prevalente en los países de bajos y medianos ingresos. Según la Organización Mundial de la Salud (WHO) para el 2016, alrededor del 13.2% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos; además para el continente Americano fueron obesos un 29.0 % y siendo las mujeres el 31.7% ¹. Para el 2016 según el Marco Global de Monitoreo de la Nutrición y el Sistema de Información Nutricional (NLIS) informaron que el Perú, tenía una prevalencia de obesidad en mujeres 19.7 % ².

La definición de obesidad actual es de una acumulación excesiva y anormal de la grasa que es perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) equivale al peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m²) comúnmente utilizado.

La OMS define la obesidad como un índice de masa corporal igual o mayor que 30 kg/m² ³.

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo. Según GLOBOCAN 2018 a nivel mundial, la incidencia de cáncer de mama fue de 11.6 % (2 088 849 pacientes) y con una mortalidad de 6.6 % (626 679 pacientes). Asia y Europa encabezan la incidencia a nivel mundial con un 43.3 % y 25%, respectivamente; pero la incidencia es mayor en América del Norte en relación a Latinoamérica y el Caribe con 12.6 % y 9.6%, respectivamente ⁴. En Perú, el cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente con un 10.5% de incidencia después del cáncer de próstata; y el primero en mujeres con un 19.5%, dejando atrás al cáncer de cérvix y estómago. En cuanto a la mortalidad, el cáncer de mama en el Perú ocupa el tercer lugar después de cáncer de próstata y estómago, con un 10.3% ⁵.

Factores asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama incluye la edad avanzada, el sexo femenino, los antecedentes familiares positivos, las variaciones de secuencia de genes perjudiciales (BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 y otros); aumento de la densidad mamaria mamográfica, factores reproductivos (p. ej., nuliparidad, edad temprana en la menarquia, edad tardía en la menopausia y edad tardía en el primer embarazo a término), un estilo de vida sedentario, consumo de alcohol, obesidad (mujeres posmenopáusicas), terapia hormonal para la menopausia (tratamientos combinados basados en estrógeno y progesterona) y radioterapia médica previa al tórax, especialmente durante la infancia. Los estudios prospectivos también han encontrado una asociación entre el tabaquismo y el cáncer de mama. Por el contrario, la actividad física y la lactancia materna se asocian con una reducción en el riesgo de cáncer de mama ⁶.

El cáncer de mama se puede clasificar por características moleculares e histopatológicas. El subtipo histológico más común que comprende del 80% al 85% de todos los cánceres de mama invasivos es el carcinoma ductal infiltrante. El carcinoma lobular infiltrante representa aproximadamente del 10% al 15% de los casos, mientras que otros subtipos histológicos más raros representan el 1% o menos ⁷.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con cáncer de mama tienen enfermedad positiva con receptor de hormonas (HR), es decir, receptor de estrógeno (ER) y / o receptor de progesterona (PR) de 1% o más. Además, del 15% al 20% de los cánceres de mama son receptores del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) humano, según lo determinado por la sobreexpresión de la proteína HER2 medida por

inmunohistoquímica o amplificación de genes. Finalmente, el cáncer de mama triple negativo (TNBC) describe tumores que no expresan ER y PR y no sobreexpresan HER2 ^{8 - 10}.

Los carcinomas de mama luminal A y B son positivos para la expresión de ER y / o PR. El subtipo luminal B se distingue por una expresión de HR menos prominente, mayores tasas de proliferación y / o amplificación del gen HER2 / neu ¹¹. Hace 30 años el tratamiento, el Tamoxifeno era el principal tratamiento en adyuvancia para cáncer de mama hormonosensible, con la aparición de los Inhibidores de aromatasa como el anastrozol, existieron mejores tasas de respuesta y de recurrencia de enfermedad ¹², pero sugiere que 10 años de tratamiento con tamoxifeno en vez de 5 años, puede reducir a la ½ la mortalidad durante la segunda década después del diagnóstico en pacientes con cáncer de mama ¹³ y en mujeres premenopáusicas en estadio precoz, tratamiento en base a exemestano como adyuvancia asociada a supresión ovárica, en comparación con supresión ovárica y tamoxifeno, existió una disminución significativamente de la recurrencia de enfermedad en este escenario ¹⁴.

En IREN NORTE, unas de las patologías más frecuentes que encontramos en la consulta es el cáncer de mama y de ellas más del 50% de las pacientes son obesas y de las cuales el 70% son del subtipo hormonosensible, por lo que vemos una gran incidencia de obesidad en esta patología y creemos que sea un fuerte factor de riesgo de recurrencia de enfermedad después de recibir tratamiento estándar; a pesar de ser un factor modificable y se podría solucionar con mejor soporte nutricional y con políticas de salud.

Problema:

¿Es la obesidad un factor de riesgo para recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible en IREN – NORTE Trujillo 2018?

2.2 ANTECEDENTES DE PROBLEMA.

En un estudio español en el 2013, se realizó un análisis retrospectivo que incluyó a 5,683 pacientes de cáncer de mama operables inscritos en cuatro ensayos clínicos aleatorios que evaluaron antraciclina y taxanos como tratamientos adyuvantes; el objetivo principal fue evaluar el efecto pronóstico del índice de masa corporal (IMC) sobre la recurrencia de la enfermedad, la mortalidad por cáncer de mama (MCM) y la mortalidad general (MO); donde mostraron que los pacientes obesos (IMC 30.0 a 34.9)

tuvo un pronóstico similar al de los pacientes con un IMC <25 (grupo de referencia) en términos de recurrencia. Los pacientes con obesidad severa (IMC \geq 35) tuvieron un riesgo significativamente mayor de recurrencia en comparación con nuestro grupo de referencia. El efecto pronóstico de la obesidad severa no varió por subtipo. Concluyendo que los pacientes con obesidad grave tratados con antraciclinas y taxanos presentan un peor pronóstico con respecto a recurrencia, BCM y OM que los pacientes con IMC <25¹⁵.

En un estudio Saudi del 2018, con 320 mujeres postmenopáusicas (PM) con ER + BC que inician el agente único adyuvante letrozol. Entre los años 2005 y 2014 fueron seguidas retrospectivamente. Los puntos finales de interés principal fueron: (1) Frecuencia de la obesidad; (2) supervivencia sin recaída (RFS) en no obesos (G1; IMC <30) y pacientes obesos (G2; IMC \geq 30). Los resultados: la obesidad (IMC: 30–34.99) y la obesidad mórbida (IMC \geq 35) estuvieron presentes en 105/320 (32.8%) y 115/320 (35.9%) mujeres, respectivamente. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 49 meses; RFS a los 5 años (G1: 69% versus G2: 78%) y a los 8 años (G1: 69% versus G2: 71%). La mediana de RFS no se alcanza en ambos grupos (rango de registro; P = 0.097). No hubo correlación entre IMC y RFS (coeficiente de correlación $r = 0.075$; P = 0.174). Concluyendo que más de dos tercios de las mujeres PM que comienzan con IA adyuvantes son obesas. La obesidad no afectó adversamente el resultado de mujeres con adyuvante letrozol¹⁶.

En Canadá, compararon si el ejercicio aeróbico moderado a intenso tenía alguna influencia sobre la grasa corporal en mujeres posmenopáusicas. El ensayo fue aleatorizado, desde junio a junio del 2010 al 2013. Participaron 400 mujeres posmenopáusicas inactivas con IMC correspondiente de 22 a 40, que no tenían enfermedad de malignidad, no consumidoras de tabaco ni de terapia hormonal. Realizaron ejercicio aeróbico 05 días por semana (3 días por semana supervisados, 2 días por semana sin supervisión) durante 30 minutos por sesión (volumen moderado) o 60 minutos por sesión (volumen alto) con un 65% a 75% de la reserva de frecuencia cardíaca por al menos el 50% de cada sesión. Se pidió a los participantes que no cambiaran la dieta habitual. De 400 mujeres, 384 proporcionaron mediciones de adiposidad de línea de base y de seguimiento. La proporción de grasa abdominal y cintura a cadera subcutánea disminuyó significativamente más en el grupo de alto volumen. Algunos efectos de dosis-respuesta fueron más fuertes para las mujeres obesas. Se llega a la conclusión, que la prescripción de 1 año de ejercicio moderado a

vigoroso durante 300 min / semana fue superior a 150 min / semana y reduciendo la grasa total en las mujeres obesas y posmenopáusicas previamente inactivas. Estos resultados sugieren un beneficio adicional del ejercicio aeróbico para los resultados de la adiposidad y un riesgo reducido para carcinoma de mama posmenopáusico ¹⁷.

Uno de los primeros estudios sobre obesidad y cáncer, los cuatro ensayos más importantes sobre IA frente a tamoxifeno realizados en el seno adyuvante (ATAC, BIG 1-98 y TEAM en el ámbito posmenopáusico y ABCSG-12 en el entorno premenopáusico) informaron los efectos del índice de masa corporal (IMC) sobre la efectividad relativa de una IA frente a tamoxifeno. La obesidad se confirmó como un factor pronóstico adverso en ATAC y BIG 1-98 pero no en el estudio TEAM; en ABCSG-12, la obesidad se asoció con resultados deficientes solo en el brazo de anastrozol. En los tres ensayos posmenopáusicos, el uso de una IA frente a tamoxifeno se asoció con mejores resultados en todos los niveles de IMC [todos los índices de riesgo de recurrencia <1, aunque los intervalos de confianza del 95% a menudo incluyeron 1 debido a una menor potencia y menores reducciones en el riesgo]. Es de destacar que no hubo interacción significativa del IMC con letrozol (frente al tamoxifeno) en el ensayo BIG 1-98; mientras que los investigadores del ATAC concluyeron que el beneficio del anastrozol (vs. tamoxifeno) podría ser mejor en mujeres delgadas (versus pesadas). En ABCSG-12, el uso de anastrozol (versus tamoxifeno) se asoció con resultados significativamente peores en mujeres con un IMC de 25 kg / m² (similar al efecto perjudicial del anastrozol en la supervivencia general observada en el ensayo original). Estos hallazgos no apoyan el uso del IMC como un factor predictivo del beneficio de la IA (vs. tamoxifeno) en el adyuvante Establecimiento en el cáncer de mama posmenopáusica ¹⁸.

En el 2018, La Alianza para Ensayos Clínicos en Oncología en su ensayo también conocido como A011401, estudiaron la pérdida de peso para el cáncer de mama, que prueba el impacto de un programa de pérdida de peso por teléfono en la supervivencia sin enfermedad invasiva en 3136 mujeres con un IMC de ≥ 27 kg / m². Han sido diagnosticados recientemente con cáncer de mama HER-2 negativo en estadio II-III. Los resultados secundarios del ensayo incluyen el impacto de la intervención de pérdida de peso en la supervivencia global, el peso corporal, la actividad física, las ingestas dietéticas, la incidencia de comorbilidades, los biomarcadores séricos y los resultados informados por los pacientes. Los participantes son aleatorios de 1:1 a 2 años, intervención de pérdida de peso por teléfono. a un grupo de control. La intervención se

realiza a través de 42 llamadas telefónicas, realizadas por entrenadores de salud con base en el Instituto de Cáncer Dana-Farber. Las llamadas se complementan con un libro de trabajo de intervención, así como con una serie de herramientas para ayudar a facilitar la pérdida de peso. Los objetivos de la intervención incluyen la pérdida del 10% del peso corporal inicial, logrado mediante la restricción calórica y el aumento de la actividad física. Este estudio a gran escala que evalúa el impacto de la pérdida de peso intencionada después del diagnóstico de cáncer en el riesgo de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama tiene el potencial de hacer que los programas de pérdida de peso sean una parte estándar del tratamiento del cáncer de mama ¹⁹.

Siendo el estudio más importante que realizó sobre obesidad y recurrencia de enfermedad en cáncer de mama, J. Sparano en el 2012, evaluó la relación entre el Índice de masa corporal y los resultados en 3 estudios adyuvantes en coordinación con el Eastern Cooperative Oncology Group que consideró los regímenes de quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida, que estaban en el E1199, E5188 y E3189. Cuando la obesidad se estudió como una variable cuantitativa, el aumento del IMC dentro de los rangos de obesos (IMC, ≥ 30 kg/m²) y sobrepeso (IMC, 25-29.9 kg/m²) existió menor asociación en pacientes con receptores hormonales positivo y HER-2 negativo con respecto a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general, pero no en HER-2 positivo o triple negativo. Cuando se estudió como una variable categórica, la obesidad se asoció con una supervivencia libre de enfermedad menor y OS con respecto a pacientes con receptores hormonales positivos pero no en otros subtipos. Se concluyó que en los pacientes sin comorbilidades, la obesidad se asoció con resultados inferiores en pacientes con cáncer de mama operable con receptores hormonales tratados con quimio-hormonoterapia ²⁰.

Un estudio realizado en el Perú (2019), con un diseño de controles y casos, donde participaron 123 pacientes portadoras de cáncer de mama (que fueron los casos) y 208 pacientes sanas (que fueron los controles), con medidas del Índice de masa corporal de inicio (peso promedio de la vida adulta de la persona) y para el registro del índice de masa corporal al momento del estudio (peso cuantificado al momento de efectuar la investigación). Los IMC de inicio mostraron mayor riesgo tanto en premenopáusicas y posmenopáusicas con obesidad y sobrepeso. A diferencia del estudio en el IMC al momento del estudio, donde se encontró que en las mujeres premenopáusicas, el sobrepeso es un factor protector y la obesidad no muestra asociación, en comparación con las posmenopáusicas no se evidenció asociación con el sobrepeso ni la obesidad.

Se llega a la conclusión que tener un historial de obesidad está asociada con un incremento significativo del riesgo de carcinoma de mama invasor tanto pacientes posmenopáusicas y pre menopáusicas ²¹.

2.3 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO (IMPORTANCIA, BENEFICIOS, RESULTADOS ESPERADOS).

El cáncer y la obesidad son dos patologías que están íntimamente relacionadas que hasta el momento no hemos podido encontrar con precisión. Existen muchas investigaciones donde un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² se ha relacionado de forma directamente proporcional con una mayor probabilidad de contraer carcinoma invasor de mama siendo mucho mayor el riesgo de mortalidad y recaída de enfermedad en el momento del diagnóstico. En primer lugar, las hormonas estrogénicas y los niveles elevados de insulina en sangre aumentan el riesgo de recurrencia de enfermedad de carcinoma invasor de la mama. Viendo otro punto, la obesidad está relacionada con la hiperinsulinemia y el síndrome metabólico, también vinculado con un mayor riesgo de recaídas de enfermedad. La asociación de todos estos factores provocan la recurrencia del carcinoma invasor a pesar de que la paciente se haya sometido a cirugía, quimioterapia o/y hormonoterapia. En concreto, se detectó que las mujeres con un índice de masa corporal mayor de 30 incrementa el riesgo de recurrencia del cáncer en un 17% y de mortalidad en un 23% y una relación directamente proporcional de si mayor es el índice de masa corporal en las mujeres con carcinoma invasor de la mama, mayor es el riesgo de recaída o de muerte de esta enfermedad. Basándonos en estos estudios, y teniendo una gran incidencia de pacientes obesas con carcinoma de mama es de mi interés confirmar estos datos en nuestra realidad teniendo tasas de obesidad que van aumentando progresivamente y promover políticas de salud con estilos de vida saludable y programas de pérdida de peso que deben ser parte del tratamiento del cáncer de mama.

2.4 OBJETIVOS:

2.4.1 General:

- Determinar si la obesidad es un factor de riesgo para la recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible en IREN - NORTE

2.4.2 Específico:

- Determinar grado de obesidad en los pacientes con cáncer de mama hormonosensible en IREN – NORTE Trujillo 2018.
- Determinar la recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible en IREN – NORTE Trujillo 2018.

2.5 MARCO TEÓRICO.

La obesidad es un importante problema de salud pública en América del Norte, Europa y otras regiones desarrolladas del mundo. Se ha utilizado un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg / m² o más para definir la obesidad en la mayoría de los informes, incluidos los que muestran una asociación entre la obesidad y el aumento del riesgo de cáncer, la mortalidad por cáncer y la mortalidad por todas las causas ²². La obesidad se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama, que es el cáncer más común en las mujeres y la segunda causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos y otras naciones desarrolladas en todo el mundo ²³. La obesidad en el diagnóstico de carcinoma invasor de la mama también se ha asociado con una supervivencia inferior, incluida la supervivencia específica del cáncer de mama. Otros análisis han indicado que para una población de un ensayo clínico de pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos y receptores de linfocitos negativos tratados con tamoxifeno que tienen un riesgo relativamente bajo de recurrencia de cáncer, la obesidad se asocia con un aumento en la tasa de cáncer de mama contralateral, segundos cánceres primarios, y otras muertes no relacionadas con el cáncer ²⁴. Los estudios de perfiles de expresión génica han demostrado que el carcinoma invasor de la mama es una neoplasia muy heterogénea caracterizada por distintos subtipos que tienen diferentes comportamientos clínicos y respuestas a la terapia. Las decisiones de manejo se basan en factores predictivos para la respuesta a terapias dirigidas, como la proteína del receptor de estrógeno (ER) y / o del receptor de progesterona (PR), expresión para seleccionar la terapia hormonal y la sobreexpresión del receptor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) / neu para seleccionar la terapia dirigida anti-HER-2. Se ha demostrado que los patrones de expresión de ER, PR y HER-2 corresponden a subconjuntos definidos genotípicamente ²⁵. Comprender la relación entre los factores relacionados con el hospedador, como la obesidad, y los factores relacionados con el tumor, como el subtipo de cáncer de mama, puede tener implicaciones importantes para identificar los factores que contribuyen a la recurrencia y, por lo tanto, puede afectar el manejo de la enfermedad localizada y avanzada ²⁶.

2.5.1 CARCINOGENESIS ESTROGENICA EN CANCER DE MAMA

En la actualidad múltiples investigaciones confirman que los estrógenos participan en la carcinogénesis del carcinoma invasor de la mama. La teoría de disminuir los niveles de estrógenos para disminuir el crecimiento del carcinoma de glándula mamaria fue publicada por Beatson (1896), quien sometió a las pacientes a una ooforectomía paliativa en pacientes con carcinoma invasor de la mama en etapa avanzada ²⁷. Incidentalmente los resultados fueron beneficiosos, al encontrar que los niveles séricos de estrógeno también suprimían el crecimiento descontrolado del carcinoma invasor de la mama siendo reafirmado por observaciones recientes a las de Beatson, que los estrógenos también pueden desencadenar vías apoptóticas, particularmente después de un período de privación de estrógeno. Los estudios que reforzaron la teoría de la gran importancia que los estrógenos tenían en la evolución del carcinoma invasor de la mama, que surgió del uso de un modulador selectivo de receptor de estrógeno conocido como tamoxifeno en el tratamiento y la prevención de carcinoma invasor de la mama²⁸. Los múltiples ensayos y en metanálisis han demostrado que el tamoxifeno reduce el riesgo de recurrencia en mujeres de cualquier edad con cáncer de mama invasivo o in situ que expresa receptores de estrógenos, receptores de progesterona o ambos. Además, este modulador selectivo de receptores de estrógenos reduce el riesgo de una segunda neoplasia primaria de la mama contralateral; esta observación fue la base para los estudios de quimioprevención con tamoxifeno y raloxifeno con placebo. En un metanálisis recomienda que el tamoxifeno disminuye el riesgo de carcinoma invasor de la mama en un 38 % en pacientes sanas con alto riesgo de carcinoma invasor de la mama²⁹. La reducción del riesgo de recurrencia de enfermedad parece estar dirigida a los tumores con receptores estrogénicos positivos. En los ensayos clínicos recientes, los agentes que suprimen la síntesis de estrógenos a través de la aromatización periférica en pocas palabras los inhibidores de aromatasa; las mujeres posmenopáusicas con receptores estrogénicos o de progesterona con cáncer de mama reafirman la importancia de los estrógenos en la proliferación celular del carcinoma invasor de la mama. Varios ensayos aleatorios compararon los inhibidores de la aromatasa con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con carcinoma invasor de la mama precoz o avanzado que tuvieron receptores de esteroides positivos donde los resultados fueron superiores para los inhibidores de aromatasa. Los inhibidores de la aromatasa también están en estudios

para su aprobación en la quimioprevención en mujeres posmenopáusicas sanas con alto riesgo de cáncer de mama ³⁰. Además existe la subclasificación molecular del carcinoma invasor de la mama que nos da pronóstico y supervivencia de los pacientes. Por ejemplo, el subtipo luminal A con la expresión mayor de 1% de receptores hormonales y expresión baja de Ki67, mientras que el basal-like que pertenece al subtipo de triple negativo, carece de receptor de estrógeno expresión; estos hechos implican que los factores relacionados con los estrógenos son parte importante de la evolución y tratamiento, con un papel más agresivo que en la aparición del luminal A ³¹⁻³².

2.5.2 OBESIDAD Y CÁNCER DE MAMA

La obesidad y el metabolismo lipídico alterado son factores de riesgo para el cáncer de mama en mujeres pre- y postmenopáusicas. Estas relaciones patológicas se han atribuido en parte al impacto del colesterol en las propiedades biofísicas de las membranas celulares y a la influencia de estos cambios en los eventos de señalización iniciados en la membrana. Sin embargo, estudios más recientes han indicado que el oxysterol 27-ydroxycholesterol (27HC), y no el colesterol per se, puede ser el vínculo bioquímico primario entre el metabolismo de los lípidos y el cáncer. La enzima responsable de la producción de 27HC a partir del colesterol, CYP27A1, se expresa principalmente en el hígado y en los macrófagos. Además, también se ha observado una expresión significativamente elevada de esta enzima en los tumores de mama. Se cree que 27HC, que actúa a través del receptor X del hígado en macrófagos y posiblemente en otras células, participa en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol en el organismo. También se ha demostrado recientemente que 27HC es un agonista del receptor de estrógeno en las células del cáncer de mama y que estimula el crecimiento y la metástasis de los tumores en varios modelos de cáncer de mama. Estos hallazgos proporcionan la razón para la evaluación clínica de los enfoques farmacéuticos que interfieren con la síntesis de colesterol / 27HC como un medio para mitigar el impacto del colesterol en la patogénesis del cáncer de mama ³³.

2.6 HIPÓTESIS:

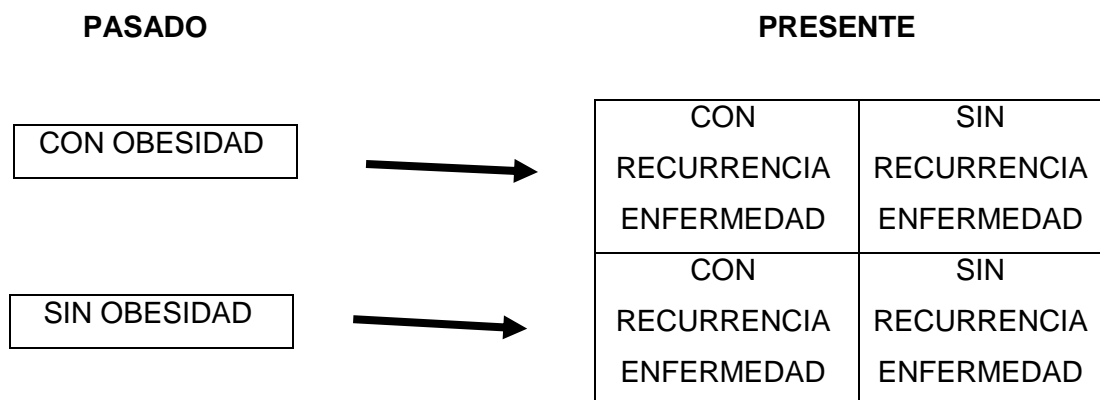
H1: La obesidad es un factor de riesgo para recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible en IREN – NORTE.

H0: La obesidad NO es un factor de riesgo de recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible en IREN – NORTE.

2.7 METODOLOGIA

2.7.1 TIPO DE ESTUDIO:

Diseño observacional, analítico, retrospectiva, de cohorte histórica.



2.7.2 POBLACION

Población objetivo.

Pacientes atendidos en el IREN Norte con cáncer de mama en el periodo 2012 al 2018.

Población de estudio.

Todos los pacientes con cáncer de mama hormonosensible que recibieron tratamiento oncológico en IREN NORTE del 1 de enero del 2012 hasta 31 de diciembre del 2018.

La población en estudio se ha dividido en:

- **Grupo 1 (expuestos):** Pacientes con obesidad al diagnóstico.
- **Grupo 2 (no expuestos):** Pacientes sin obesidad al diagnóstico.

2.7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de inclusión.

- Historias clínicas de los pacientes con cáncer de mama hormonosensible de sexo femenino.
- Historias clínicas de los pacientes con cáncer de mama hormonosensible > 18 años.
- Historias clínicas de los pacientes con cáncer de mama hormonosensible y Her2 negativo.

- Historias clínicas de los pacientes con cáncer de mama hormonosensible que ha recibido tratamiento de oncológico (quimioterapia, cirugía, radioterapia y/o hormonoterapia como último tratamiento antes de la progresión o recurrencia de enfermedad).

Criterios de exclusión.

- Historias clínicas de pacientes con información incompleta o ausente.
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de mama receptores hormonales negativos.
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de mama Her2 positivo.
- Historias clínicas de pacientes con cáncer de mama que no han recibido tratamiento oncológico (quimioterapia, cirugía, radioterapia o hormonoterapia como último tratamiento antes de la progresión o recurrencia de enfermedad)
- Historias clínicas de pacientes con comorbilidades asociadas como Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y/o síndrome metabólico.

2.7.4 MARCO MUESTRAL

En el marco muestral se consideró las historias clínicas de pacientes de sexo femenino que ingresaron al servicio de medicina oncológica con diagnóstico de cáncer de mama hormonosensible que han recibido tratamiento oncológico (quimioterapia, cirugía, radioterapia y/o hormonoterapia como último tratamiento antes de la progresión o recurrencia de enfermedad en el IREN - NORTE del 1 de enero del 2012 hasta 31 de diciembre del 2018.

Unidad de muestreo.

La unidad de muestreo está conformada por cada historia clínica de los pacientes de sexo femenino del Servicio de Medicina Oncológica con diagnóstico de cáncer de mama hormonosensible.

Unidad de análisis.

La unidad de análisis está conformada por los pacientes con cáncer de mama atendidos en el Servicio de Medicina Oncológica del IREN Norte.

2.7.5 TAMAÑO DE MUESTRA:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la formula estadística para estudios de cohorte:

$$n = \frac{Z^2 (1 - p_1)/p_1 + (1 - p_2)/p_2}{[\ln (1 - E)^2]}$$

Dónde:

$$E = 0.50$$

n = Número de casos

$p_1 = 0.27$ ²¹. Recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible, tomando como datos las historias revisadas en el IREN NORTE en el periodo enero del 2012 al diciembre 2018.

$p_2 = 0.15$ ²¹. Recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible, tomando como datos las historias revisadas en el IREN NORTE en el periodo enero del 2012 al diciembre 2018.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 67 \text{ por grupo}$$

2.8 DEFINICIÓN DE VARIABLES:

2.8.1 Definiciones conceptuales:

Obesidad: se define como un Índice de Masa Corporal igual o superior a 30 kg/m^2 ³.

Recurrencia de enfermedad: se define como la aparición de cáncer después de recibir tratamiento oncológico, que puede ser local, locorregional o a distancia, después de un periodo de tiempo en donde no hubo enfermedad detectable.

1.8.2 Definiciones operacionales:

INDICADORES DE SEGURIDAD	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN
OBESIDAD	IMC IMC IGUAL O SUPERIOR A 30 KG/M2	CUANTITATIVA CONTINUA
RECURRENCIA DE ENFERMEDAD	NUEVAS LESIONES NUEVA APARICION DE CANCER DESUPUES DEL TRATAMIENTO ONCOLOGICO SIN EVIDENCIADE ENFERMEDAD DETECTABLE.	CUALITATIVA NOMINAL

2.9 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Para garantizar los aspectos éticos de la investigación se solicitará la aprobación por el comité de ética del IREN NORTE y como la investigación se realizará sobre la base de revisión de los datos existentes en las historias clínicas, como tal no se solicitará consentimiento informado. Se revisaran las historias clínicas de todos los pacientes atendidos durante el periodo del 1ro de enero del 2012 hasta el 31 de diciembre del 2018 en el IREN NORTE que cumplan con los criterios de inclusión para pertenecer a alguno de los 2 grupos de estudio. Se escogerán las historias clínicas por muestreo aleatorio simple para cada grupo (selección de números de historias clínicas de manera aleatoria); hasta completar el tamaño muestral en ambos grupos. Y entraran al estudio las historias clínicas de aquellos pacientes que cumplan con los criterios necesarios para la determinar el factor de riesgo considerado.

2.10 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Los datos recogidos se almacenarán en una base de datos en Excel y se procesaron utilizando el Programa estadístico IBM SPSS Versión 24.0, presentando los resultados en tablas de contingencia de 2 x 2 simple, así como en gráficos de relevancia. Se calculará el Riesgo Relativo puntual e interválico (95% e confianza), las cuales serán obtenidas al cruzar las variables: obesidad y recurrencia de cáncer mama en el

software estadístico con nivel de significancia menor al 5% ($p < 0.05$) para determinar la asociación de las variables. Se aplicará la prueba de Chi Cuadrado, si $P < 0.05$ existiera asociación entre los factores propuestos. Para medir el nivel de asociación se calcula el RR muestral o interválico. Se empleará para medir recurrencia de enfermedad en cáncer de mama hormonosensible que estuvieron expuestos a la obesidad, si el RR los valores menores de 1 señalan el riesgo mayor de recurrencia de enfermedad en comparación de las recurrencias que no estuvieron expuestas a la obesidad.

2.11 BIBLIOGRAFÍA.

1. WHO: Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30 , crude [Internet]. 2018. World Health Organization. (consultado 02 octubre del 2018). Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI30CREGv?lang=en>.
2. WHO: Nutrition Landscape Information System Nutrition Landscape Information System (NLIS) Country Profile Perú [Internet]. 2018. World Health Organization. (consultado 02 octubre del 2018). Disponible en: <http://apps.who.int/nutrition/landscape/report.aspx?iso=per>.
3. WHO: 10 datos sobre la obesidad. [Internet]. 2017. World Health Organization. (consultado 02 octubre del 2018). Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>.
4. International Agency for Research on Cancer. WHO. Source: Globocan 2018: Breast. On line: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
5. International Agency for Research on Cancer. WHO. Source: Globocan 2018: Perú. On line: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>.
6. O'SULLIVAN C., LOPRINZI L. ET AL. Updates in the evaluation and management of Breast Cancer. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Clin Proc 2018, 93(6): 794 – 807.
7. JAMES RG, ET AL. Obesity in breast cancer – What is the risk factor?. European Journal of cancer 2015, 51, 705 – 720.
8. WOLFF AC, HAMMOND ME, HICKS DG, ET AL. Recomendaciones para la prueba del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano en cáncer de mama: Actualización de la guía de práctica clínica de la Sociedad Estadounidense de

Oncología Clínica / Colegio de Patólogos Estadounidenses. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3997

9. PISTELLI M., MORA D., ET AL. Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects. *Curr Oncol.* 2018 April; 25(2): e168 – e175.
10. PONDE N., LAMBERTINI M., DE AZAMBUJA E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO Open* 2016; 1:e000073.
11. CHEANG MC, CHIA SK, VODUC D, ET AL. Índice Ki67, estado de HER2 y pronóstico de pacientes con cáncer de mama luminal B. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-750.
12. DOWSETT M., CUZICK J., HOWELL T., ET AL. Retrospective Analysis of Time to Recurrence in the ATAC Trial According to Hormone Receptor Status: An Hypothesis-Generating Study. *J Clin Oncol.* 2005, 23:7512-7517.
13. DAVIES C., PAN H., ET AL. Efectos a largo plazo de la administración de tamoxifeno adyuvante continuo a 10 años versus la interrupción a los 5 años después del diagnóstico de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo: ATLAS, un ensayo aleatorizado. *The Lancet*, 2012. doi.org/10.106/S0140-6736(12)61963-1.
14. PAGANI O., REGAN M., WALLEY B., ET AL. Adjuvant exemestane with Ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2014. Doi: 10.1056/NEJMoa1404037.
15. PAJARES B., POLLAN M., ET AL. Obesidad y supervivencia en pacientes con cáncer de mama operable tratados con antraciclinas y taxanos adyuvantes de acuerdo con los subtipos patológicos: un análisis combinado. *Breast Cancer Research* 2013, 15: R105.
16. ZEKRI J., FARAG K., ET AL. Obesity and outcome of post-menopausal women receiving adjuvant letrozole for breast cancer. *Ecancer* 2018, 12:821.
17. FRIEDENREICH C., NEILSON H., ET AL. Efectos del volumen de ejercicio aeróbico alto vs moderado en los resultados de adiposidad en mujeres posmenopáusicas Un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Oncol.* 2015;1 (6):766-776. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2239.
18. GOODWIN P. Obesity and endocrine therapy: Host factors and breast cancer outcome. *The Breast* 22 (2013) S44eS47
19. LIGIBEL J., BARRY W., ET AL. Ensayo aleatorizado de fase III que evalúa el papel de la pérdida de peso en el tratamiento adyuvante de mujeres obesas y con sobrepeso

- con cáncer de mama precoz (Alliance A011401): diseño del estudio. *Breast Cancer* (2017) 3:37 ; doi:10.1038/s41523-017-0040-8
20. SPARANO J., WANG M., ET AL. Obesity at Diagnosis Is Associated With Inferior Outcomes in Hormone Receptor-Positive Operable Breast Cancer. *Cancer*. 2012 December 1; 118(23): 5937–5946. doi:10.1002/cncr.27527.
 21. ROJAS J., HUAMANÍ I. HISTORY OF OBESITY AS A FACTOR ASSOCIATED TO BREAST CANCER IN PATIENTS OF A PUBLIC HOSPITAL OF PERU. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2009; 26(3): 343-48.
 22. FLEGAL KM, CARROLL MD, OGDEN CL, CURTIN LR. Prevalencia y tendencias de la obesidad en adultos de EE. UU., 1999-2008. *JAMA*. 2010; 303:235–241.
 23. RYAN DH, KUSHNER R. The state of obesity and obesity research. *JAMA*. 2010; 304:1835–1836.
 24. PROTANI M, COORY M, MARTIN JH. Efecto de la obesidad en la supervivencia de mujeres con cáncer de mama: revisión sistemática y metaanálisis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123:627–635.
 25. SPARANO JA, FAZZARI M, KENNY PA. Aplicación clínica del perfil de expresión génica en cáncer de mama. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010; 19:581–606.
 26. EWERTZ M, JENSEN MB, GUNNARSDOTTIR KA, ET AL. Efecto de la obesidad en el pronóstico después del cáncer de mama en etapa temprana. *J Clin Oncol*. 2011; 29:25–31.
 27. YAGER J., DAVIDSON N. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270-82.
 28. LEWIS JS, OSIPO C, MEEKE K, JORDAN VC. Apoptosis inducida por estrógenos en un modelo de cáncer de mama resistente a la abstinencia de estrógenos a largo plazo. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;94:131-41.
 29. COOMBES RC, HALL E, GIBSON LJ, ET AL. Un ensayo aleatorio de exemestano después de dos a tres años de terapia con tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92. [Erratum, *N Engl J Med* 2004;351:2461.]
 30. Osborne CK, Shou J, Massarweh S, Schiff R. La interferencia entre las vías del receptor de estrógeno y del receptor del factor de crecimiento como causa de la resistencia a la terapia endocrina en el cáncer de mama. *Clin Cancer Res* 2005;11: 865s-870s.

31. SORLIE T, TIBSHIRANI R, PARKER J, ET AL. Observación de los subtipos moleculares de tumores de la mama independiente de la expresión génica. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100: 8418-23.
32. FRASOR J, STOSS F, DANES JM, KOMM B, LYTTLE CR, KATZENELLENBOGEN BS. Moduladores selectivos del receptor de estrógeno: discriminación de las actividades agonistas versus antagonistas por el perfil de expresión génica en células de cáncer de mama. Cancer Res 2004;64:1522-33.
33. MCDONNELL D., PARK S., ET AL. Obesity, Cholesterol Metabolism, and Breast Cancer Pathogenesis. Cancer Res 2014; 74(18); 4976–82.

CRONOGRAMA ACTIVIDADES.

ACTIVIDADES / AÑO-MES		2019											
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO													
APROBACIÓN Y RETROALIMENTACIÓN													
RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	Selección de la muestra												
	Aplicación instrumentos												
ORDENAMIENTO Y ANÁLISIS	Elaboración de base de datos												
	Categorización de la información												
	Análisis de resultados												
REDACCIÓN DE INFORME	Presentación de versión preliminar												

PRESUPUESTO DETALLADO.

RECURSOS HUMANOS	CANTIDAD	PRECIO	
		UNITARIO	TOTAL
Recolector de Datos	1 personas/mes	750.00	750.00
Estadístico	1 persona/ mes	2000.00	2000.00
RECURSOS MATERIALES			
BIENES			
Computadora	1 Unidad	2000.00	2000.00
Multifuncional	1 Unidad	500.00	500.00
Hojas bond	2 Millar	20.00	40.00
Lapiceros	1 Docena	0.50	6.00
Engrapador	1 Unidad	56.00	56.00
Tinta de Impresora	12 Unidades	60.00	720.00
SERVICIOS			
Fotocopias	1000 Unidades	0.10	100.00
Movilidad Local	20 veces	5.00	100.00
Libros, revistas, documentos científicos, internet	Pago Mensual	800.00	2000.00
Transporte local	Pasaje ida y vuelta (10)	50.00	500.00
TOTAL		4000.0	14,00.00

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nº de Historia: _____

Fecha: _____

Edad: _____

Sexo: Masculino. Femenino.

MARCA CON UNA ASPA

1. Premenopausica () Postemenopausica ()
2. Índice de masa corporal al inicio: () ≥ 30 kg/mt² () < 30 kg/mt²
3. Índice de masa corporal al momento: () ≥ 30 kg/mt² () < 30 kg/mt²
4. Tratamiento de QT: () AC + P () AC () TC () otros.
5. Tratamiento de QX: () mastectomía radical () lumpéctomia
6. Tratamiento RT: () local mama () axilar () supraclavicular
7. Tratamiento HT: () Tamoxifeno () Anastrozol () Exemestane () Letrozol
8. Tamaño del tumor: () T1 () T2 () T3 () T4
9. Compromiso ganglionar: () N1 () N2 () N3