



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de fin de grao

Variacións no Índice de Masa Corporal e adherencia a dieta mediterránea en cancro de mama. Revisión sistemática.

Variaciones en el Índice de Masa Corporal y adherencia a dieta mediterránea en cáncer de mama. Revisión sistemática.

Body Mass Index variations and mediterranean diet adherence in breast cancer. Systematic review.

Autor: Miguel Vidal Gómez

Titor: Manuel García García

Cotitor: Ruben Moreda Álvarez

Departamento: Cirurxía Xeral CHUO

Xuño 2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor del TFG, el Dr. Manuel García García.

A mi cotutor del TFG, el Dr. Rubén Moreda Álvarez.

Al servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de Ourense

ÍNDICE

1. RESUMEN / RESUMO / ABSTRACT	2
1.1 RESUMEN	2
1.2 RESUMO	2
1.3 ABSTRACT	3
2. JUSTIFICACIÓN	4
3. OBJETIVOS	5
4. INTRODUCCIÓN	6
4.1 ANATOMÍA DE LA MAMA	6
4.2 EL CÁNCER DE MAMA	7
4.3 EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES	8
4.4 CLÍNICA, CRIBADO Y DIAGNÓSTICO	11
4.5 TRATAMIENTO	12
5. MATERIAL Y MÉTODOS	14
5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA, FUENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
5.2 ESTUDIOS SELECCIONADOS	14
6. DESARROLLO Y DISCUSIÓN	16
6.1 PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA	16
6.1.1 PDM Y RECEPTORES HORMONALES	16
6.1.2 PDM Y SUBTIPO HISTOLÓGICO	17
6.1.3 PDM, MORTALIDAD Y RECURRENCIA	17
6.1.4 ACEITE DE OLIVA EN EL CÁNCER DE MAMA	17
6.2 ÍNDICE DE MASA CORPORAL	19
6.2.1 IMC Y RIESGO CÁNCER DE MAMA	19
6.2.2 IMC Y RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA	20
6.2.3 IMC COMO FACTOR PRONÓSTICO	22
7. CONCLUSIONES	26
8. ANEXO I - ABREVIATURAS	27
9. BIBLIOGRAFÍA	28

1. RESUMEN / RESUMO / ABSTRACT

1.1 RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres. Algunos factores de riesgo que clásicamente se han asociado con este son: sexo femenino, antecedentes familiares, presencia de BRCA1 o BRCA2, menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad o primer embarazo tardío. Investigaciones más recientes señalan la obesidad y sobrepeso, así como la dieta mediterránea como factores modificadores del riesgo.

Objetivo: Investigar la existencia de relación entre la adherencia a dieta mediterránea y el valor del IMC, respectivamente, con el desarrollo, evolución y recidiva del cáncer de mama.

Material y métodos: Se realiza una búsqueda sistemática limitada a los últimos 5 años con el fin de obtener datos de la literatura médica más reciente. Tras una lectura en detalle se seleccionan 23 artículos para revisión.

Resultados: Una alta adherencia al Patrón de Dieta Mediterránea, especialmente si se complementa con aporte de aceite de oliva adicional, parece relacionarse con un riesgo disminuido de cáncer de mama, sobre todo del tipo receptor de estrógenos negativo en mujeres postmenopáusicas. No se ha observado relación de la dieta mediterránea con el riesgo de recidiva. Un IMC elevado en edad adulta incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer de mama. También se puede considerar un factor de mal pronóstico por asociarse a la aparición de eventos adversos.

Conclusiones: La adherencia al Patrón de Dieta Mediterránea y el consumo de aceite de oliva se asocian a un menor riesgo de cáncer de mama. Valores elevados de IMC suponen un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama y un indicador de peor pronóstico. La adherencia a dieta mediterránea y el control del IMC podrían resultar beneficiosos.

Palabras clave: cáncer de mama, neoplasia de mama, tumor de mama, dieta mediterránea, aceite de oliva, IMC, obesidad, sobrepeso.

1.2 RESUMO

Introducción: O cancro de mama é a neoplasia máis común nas mulleres. Algúns factores de risco que clásicamente se teñen asociado con este son: sexo feminino, antecedentes familiares, presenza de BRCA1 ou BRCA2, menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidade ou primeiro embarazo tardío. Investigación máis recentes señalan a obesidade e o sobrepeso, así como a dieta mediterránea como factores modificadores do risco.

Obxectivo: Investigar a existencia de relación entre a adhesión á dieta mediterránea e o valor do IMC, respectivamente, co desenvolvemento, evolución e recidiva de cancro de mama.

Material e métodos: Realízase unha búsqueda sistemática limitada aos últimos 5 anos co fin de obter datos da literatura médica máis recente. Despois dunha lectura en detalle selecciónanse 23 artigos para revisión.

Resultados: Unha alta adherencia ao Patrón de Dieta Mediterránea, especialmente complementándose con aceite de oliva adicional, parece relacionarse cun risco diminuído de cancro de mama, sobre todo do tipo receptor de estróxenos negativo en mulleres

postmenopáusicas. Non se ten observado relación da dieta mediterránea co risco de recidiva. Un IMC elevado en idade adulta incrementa o risco de aparición de cancro de mama. Tamén se pode considerar un factor de mal pronóstico por asociarse coa aparición de eventos adversos.

Conclusiones: A adherencia ao Patrón de Dieta Mediterránea e o consumo de aceite de oliva asócianse a un menor risco de cancro de mama. Valores elevados de IMC supoñen un factor de riesgo de desenvolvemento de cancro de mama e un indicador de peor pronóstico. A adherencia a dieta mediterránea e o control do IMC poderían resultar beneficiosos.

Palabras clave: cancro de mama, neoplasia de mama, tumor de mama, dieta mediterránea, aceite de oliva, IMC, obesidade, sobrepeso.

1.3 ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common neoplasm among women. Some risk factors typically associated with it are: female sex, breast cancer family history, BRCA1 and BRCA2 presence, early menarche, late menopause, nulliparity or late first pregnancy. Recent research has pointed out that obesity and overweight, as well as mediterranean diet, could be risk modifier factors.

Objective: To investigate the existence of a relationship between mediterranean diet adherence and BMI, respectively, and the development, evolution and relapse of breast cancer.

Material and methods: A systematic search, limited to the previous 5 years, was made with the objective of retrieving data from the most recent medical literature. After a detailed reading, 23 articles were selected for review.

Results: A high adherence to Mediterranean Diet Pattern, especially if complemented with extra olive oil, seems to be related with a decreased risk of breast cancer, especially in premenopausal women with estrogen negative subtype. No relationship between mediterranean diet and relapse was observed. A high BMI at adult age raises the risk of breast cancer. It could also be considered a bad prognosis factor for being associated with the occurrence of adverse events.

Conclusions: Adherence to Mediterranean Diet Pattern and olive oil intake are associated with lower risk of breast cancer. High BMI is a risk factor for the development of breast cancer and an indicator of bad prognosis. Mediterranean diet adherence and BMI management could be beneficial.

Key words: breast cancer, breast tumor, breast neoplasm, mediterranean diet, olive oil, BMI, obesity, overweight.

2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia que con mayor frecuencia se presenta en las mujeres, suponiendo el 26-31% de los cánceres diagnosticados en ellas. Algunos factores de riesgo que clásicamente se han asociado con su aparición son el sexo femenino, los antecedentes familiares, la presencia de BRCA1 o BRCA2 y ciertos factores reproductivos y hormonales entre los que se incluyen: menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, primer embarazo a edad avanzada o hiperestrogenismo en postmenopausia. Se ha observado que la exposición a tóxicos como el alcohol, principalmente, y el tabaco aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. Sin embargo, parece que la dieta y la adiposidad corporal pueden actuar como factores modificadores del mismo.

Los métodos de screening y la educación en autoexploración de la mama nos permiten detectar el cáncer de mama en estadios más precoces. Sin embargo, con estas medidas se actúa sobre el diagnóstico precoz pero no sobre la prevención. Conocer la relación de la dieta y el IMC con el desarrollo de neoplasias de mama nos permitiría diseñar medidas de prevención primarias basadas en el control de estos factores modificables.

Por otro lado, el estudio de la influencia del IMC y la dieta en la evolución de la enfermedad nos permitiría conocer si el consejo dietético y el control de la adiposidad en pacientes ya diagnosticadas de cáncer de mama podría suponer un efecto beneficioso para estas.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la bibliografía más reciente existente en relación con la obesidad, el patrón de dieta y el cáncer de mama con la finalidad de valorar:

- Impacto de la adhesión al Patrón de Dieta Mediterránea y el desarrollo, evolución o recidiva del cáncer de mama.
- Asociación entre los componentes característicos de la Dieta Mediterránea, como el aceite de oliva, en el desarrollo, evolución o recidiva del cáncer de mama.
- Diferencias entre distintos valores de IMC y el desarrollo, evolución o recidiva del cáncer de mama.

4. INTRODUCCIÓN

4.1 ANATOMÍA DE LA MAMA

La mama es una estructura que se localiza entre la línea medioaxilar y el borde esternal, teniendo una proyección lateral que se introduce hacia la axila denominada cola de Spence. Se compone de piel, tejido celular subcutáneo y el tejido propio de la glándula mamaria, que a su vez podemos dividir en estroma y parénquima. Este tejido glandular se organiza en unidades independientes denominadas lóbulos mamarios, rodeadas por tejido adiposo y separadas entre sí por tejido conjuntivo. Cada uno de ellos está formado por múltiples acinos, que convergen dando lugar a los lobulillos y estos, al lóbulo. La leche producida en estas unidades glandulares es conducida hasta su lugar de salida en el pezón a través de los conductos galactóforos, los cuales presentan una dilatación previa al orificio en superficie que se conoce con el nombre de seno galactóforo.(1,2)

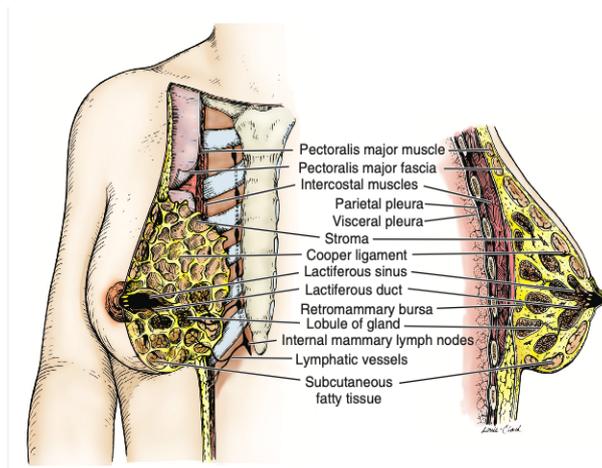


Figura 1. Anatomía de la mama (3)

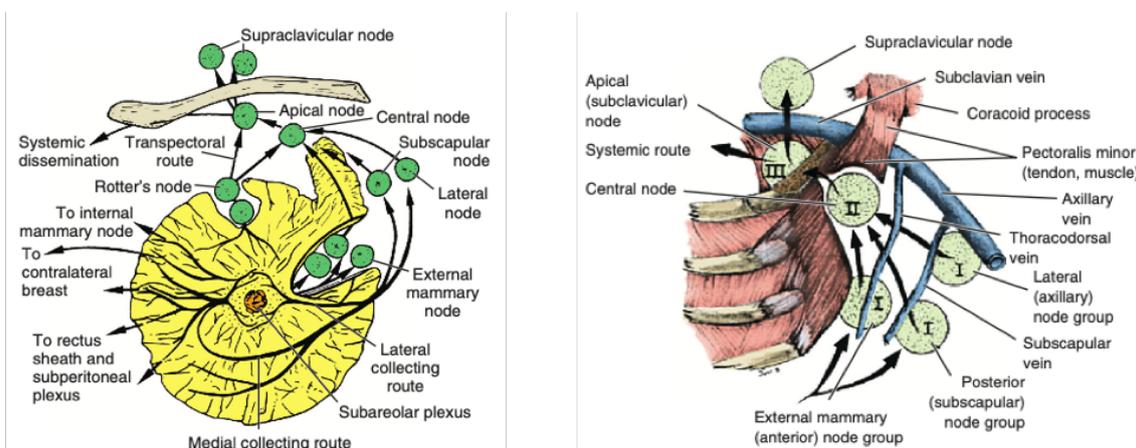


Figura 2. Drenaje linfático de la mama (3)

Su irrigación arterial procede de las arterias mamaria interna, ramas perforantes de las intercostales posteriores y de la axilar. El drenaje venoso es paralelo al aporte arterial y drena a las venas torácica interna, axilar e intercostales posteriores. Por otro lado, la circulación

linfática se produce de plexos linfáticos superficiales a profundos, drenando a nivel de los ganglios axilares, en su mayoría, y la cadena linfática mamaria interna, en menor medida. Los ganglios linfáticos del territorio axilar se agrupan en tres niveles en función de su localización con respecto al pectoral menor: nivel I, laterales al músculo; nivel II, bajo el propio músculo; nivel III mediales a este. A esta clasificación se le denomina niveles de Berg. El flujo linfático se produce en orden de los grupos ganglionares del nivel I a los de nivel II y posteriormente III (Figura 2).(1,3)

4.2 EL CÁNCER DE MAMA

Las neoplasias malignas de la mama más comunes derivan de los tejidos epiteliales que componen la glándula mamaria. Desde el punto de vista histológico, los cánceres de mama se clasifican en función de si atraviesan o no la membrana basal limitante en (1,4,5):

- No invasivos o *in situ*. No atraviesan la membrana basal limitante. Dentro de este grupo podemos distinguir carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS):
 - El CDIS se puede presentar con distintos patrones estructurales (cribiforme, comedoniano, papilar, micropapilar y sólido) que se empleaban para su clasificación anatomopatológica. Hoy en día cobran más relevancia el grado nuclear, tamaño y presencia de necrosis a la hora de clasificarlo en función de su riesgo clínico (alto-bajo). Característicamente el CDIS se asocia a la presencia de calcificaciones, por lo que la mayoría son detectados mediante mamografía (1,4,5).
 - Los CLIS tienen un aspecto uniforme y es poco frecuente que se asocien calcificaciones, a diferencia de los CDIS (1,4,5).

En ambos existe riesgo de desarrollo de carcinoma infiltrante, pero si se trata de un CLIS este carcinoma infiltrante puede desarrollarse en cualquiera de las mamas, mientras que en el caso del CDIS suele aparecer en el mismo cuadrante. (1,4,5)

- Invasivos o infiltrantes. Atraviesan la membrana basal limitante. Se incluyen dentro de este grupo los subtipos ductal, lobulillar, mucinoso, tubular, papilar, medular y adenoide quístico (4,5). De entre todos ellos el más frecuente con diferencia es el ductal infiltrante, pues supone alrededor del 85% de los cánceres de mama (5); seguido del lobulillar infiltrante responsable del 5-15% de las neoplasias en mama (5):
 - El carcinoma ductal infiltrante forma estructuras tubulares, que pueden estar más o menos desestructuradas en función del grado de desdiferenciación (4,5).
 - El carcinoma lobulillar infiltrante está compuesto por células pequeñas y regulares, de morfología similar al CLIS, que se alinean en cadenas de células únicas adyacentes a lobulillos y conductos (4,5).

Ambos tipos, aunque con más frecuencia el lobulillar, pueden producir una reacción desmoplásica en la cual se reemplaza la grasa normal, de forma que podremos palparlos como masas y observarlos en la mamografía como un aumento de densidad.(4,5)

Además de por su patrón histológico, también podemos clasificar los cánceres de mama en función de la presencia de ciertos marcadores que influyen en el pronóstico y la elección de tratamiento: expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y

sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 o ERBB2) o protooncogén HER2/neu. De esta forma podemos distinguir: luminal A (positivo para RE y RP, negativo para HER2), luminal B (positivo para alguno de los receptores hormonales y también para HER2), enriquecido en HER2 (positivo para HER2 y negativo para receptores hormonales) y triple negativo o *basal-like*.(1,4,5)

4.3 EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres, seguido por el cáncer de pulmón y colon. Supone entre un 26-31% de los cánceres diagnosticados en mujeres (6,7). En Europa, un 28,2% de las neoplasias se corresponden con cáncer de mama, suponiendo un 16,2% de las muertes de causa tumoral (7). La estimación de la mortalidad por cáncer en Francia entre 1990 y 2018 coloca al cáncer de mama como principal causa de muerte por neoplasia en las mujeres, seguido por el de pulmón (18% y 15% de los fallecimientos por cáncer respectivamente) (7). Sin embargo, otros países de Europa como Finlandia, Austria, Dinamarca, etc. siguen la misma tendencia que EEUU, en donde la principal causa de mortalidad por cáncer en las mujeres se atribuye al de pulmón, seguido por el de mama (5,6). Los datos más recientes sobre cáncer de mama en España aportados en el informe de cifras del cáncer de la Sociedad Española de Oncología Médica (8) nos muestra que esta neoplasia es la más prevalente en mujeres (36,2%) y la responsable del mayor número de muertes tumorales en mujeres (14,7%), al igual que en Francia.

La incidencia del cáncer de mama se ha visto incrementada en el periodo de 1990 a 2018, siendo este incremento mucho menos pronunciado en la actualidad (7), incluso pudiendo llegar a considerarse que la tasa de incidencia se ha estabilizado en algunos lugares (5,6). Esto puede deberse tanto al envejecimiento y aumento de la población (7); el empleo de la mamografía como método de cribado, lo que supone una mayor detección de cáncer in situ (6); la modificación de ciertos factores de riesgo relacionados con la vida reproductiva (6) y el cese del uso de la terapia de reposición hormonal en la menopausia (5-7). Este último punto supuso un gran descenso en la incidencia en el periodo de 1999 a 2005 con respecto a la tendencia en aumento o estable descrita anteriormente (5).

El principal marcador de riesgo de cáncer de mama es el sexo. Mientras que el cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres, es hasta 100 veces menos común en hombres, siendo más habitual en esta situación en varones con antecedentes familiares (7). También lo es la edad, pues el riesgo se incrementa junto con esta (1,7) hasta los 80 años, momento a partir del cual se ha observado que la incidencia disminuye (7). La presencia de familiares de primer grado con historia de cáncer de mama también supone un marcador de riesgo por sí mismo para el desarrollo de este tipo de neoplasia. Este riesgo se ve aún más incrementado en casos de diagnóstico de la enfermedad a edades tempranas y afectación bilateral (5-7). Los genes de susceptibilidad a cáncer BCRA1 y BCRA2 se asocian con mayor frecuencia al cáncer de mama hereditario, así como a desarrollo de la neoplasia a edades más tempranas y asociación con otras neoplasias, siendo la más relevante el cáncer de ovario (5-7). Otras mutaciones, mucho menos frecuentes que los genes de susceptibilidad anteriormente mencionados, pero que también se asocian a cáncer de mama hereditario son TP53, PTEN, CDH1 y SKT11 (5).

Ciertos factores reproductivos se han relacionado con el desarrollo de neoplasias de la mama. La presentación de la primera menstruación a edad temprana supone un mayor riesgo de cáncer de mama (1,5-7), de forma que cuanto más precoz sea la menarquia, más se incrementa el riesgo (7). Lo contrario sucede con la menopausia, pues es una aparición más

tardía de esta lo que se asocia con un riesgo incrementado (1,5-7). También se ha encontrado un riesgo incrementado de desarrollo de patología maligna mamaria en mujeres nulíparas o con un primer embarazo a término a edad avanzada (1,5-7). La lactancia materna parece ser un factor protector frente al desarrollo de cáncer (1,5-7). Estos factores parecen ser especialmente relevantes en el desarrollo de los cánceres de mama luminales, pero los estudios realizados hasta ahora ofrecen datos heterogéneos con respecto a los triple negativo (7).

Con respecto a la producción endógena de estrógenos, sí se ha observado influencia en el desarrollo de neoplasias mamarias, pues estos estimulan la proliferación celular tanto de tejido mamario normal como patológico. Se cree que el riesgo incrementado observado en la menarquia precoz y menopausia tardía podría deberse a una mayor exposición acumulada del tejido glandular mamario a la acción estrogénica. Niveles elevados de estrógenos endógenos en el periodo postmenopáusico también se han relacionado con un mayor riesgo. Por el contrario, a día de hoy desconocemos si existe conexión entre la acción del estradiol y el desarrollo de cáncer de mama en el periodo premenopáusico, pues los resultados de los estudios realizados hasta la fecha son heterogéneos en este aspecto. Apoyando la hipótesis de que el estrógeno tiene un papel relevante en la patogenia del cáncer de mama nos encontramos con que el bloqueo de la acción de este se ha relacionado con una reducción de la incidencia, siendo esto más evidente cuando los niveles de estrógeno son elevados.(5,6)

Del mismo modo que la producción endógena de estrógeno se ha relacionado con riesgo de desarrollo de cáncer de mama, también se ha estudiado si esto sucede con la exposición a estrógeno exógeno. Respecto al uso de anticonceptivos orales, la mayoría de los estudios parecen coincidir en que los fármacos actuales empleados con este propósito no suponen un aumento del riesgo significativo de desarrollo de cáncer de mama. En aquellos estudios en los que sí se había observado un ligero aumento del riesgo durante su administración, parece ser que este desaparece a los 5-10 años tras su suspensión. Por otra banda, sí se ha observado mayor desarrollo de neoplasias de mama invasivas asociadas al uso de algunos tipos de terapia sustitutiva hormonal en mujeres postmenopáusicas, siendo más concretos, algunos tratamientos combinados de estrógenos y progestágenos.(1,4-7)

La exposición del tórax a radiación ionizante también es un factor de riesgo estudiado en el cáncer de mama de especial relevancia, pues algunas pruebas de cribado de esta patología como la mamografía suponen el empleo de este tipo de radiación. Se ha observado que es de gran importancia tanto la dosis como la edad de exposición para que dicha radiación ionizante suponga un riesgo incrementado de desarrollo de neoplasia. De este modo, supondrá un mayor riesgo la exposición a altas dosis de radioterapia, como la empleada en el linfoma de Hodgkin, en edades previas a los 20-30 años durante el periodo de desarrollo de la mama. No se han observado diferencias significativas con las dosis empleadas para procedimientos de radiodiagnóstico como la mamografía y en edades posteriores a las mencionadas.(1,4-6)

Otros factores de riesgo también estudiados, pero menos característicos con respecto al cáncer de mama, incluyen hábitos tóxicos como el tabaquismo y el consumo de alcohol, así como la influencia de la dieta y la obesidad. Dados los objetivos de este trabajo, nos centraremos más en comentar estos dos últimos. De todos modos, cabe destacar que tanto consumo de alcohol como el hábito tabáquico se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama. La influencia del hábito tabáquico en el desarrollo del cáncer de mama parece ser un factor de riesgo de poco peso, siendo más relevante si la exposición se ha iniciado en edades tempranas de la vida (7). El consumo de alcohol supone un factor de riesgo de mucho mayor peso. Aunque el aumento del RR (Riesgo Relativo) por cada 10g de ingesta de alcohol diaria difiere un poco entre los distintos estudios, sí se ha observado en todos ellos

una relación directa entre el incremento de la ingesta de alcohol y el aumento de riesgo de desarrollo de neoplasia mamaria (7,9-11).

La obesidad es un factor de riesgo a menudo relacionado con múltiples enfermedades, tanto neoplásicas como no neoplásicas. Con respecto al cáncer de mama, la adiposidad como factor influyente en su génesis y evolución varía en función de la situación. La asociación más fuerte entre riesgo y adiposidad corporal se encuentra al utilizar el IMC como parámetro determinante de esta (12). El Índice de Masa Corporal es una razón matemática que se emplea para determinar dicha adiposidad corporal. Se calcula empleando la siguiente fórmula: $\frac{\text{peso en kg}}{(\text{altura en m})^2}$. La Organización Mundial de la Salud define los siguientes estratos en función del resultado obtenido: infrapeso IMC <18,5 kg/m², normopeso IMC 18,5-24,9 kg/m², sobrepeso IMC 25-29,9 kg/m² y obesidad IMC ≥30 kg/m². Si empleamos el IMC para indicar si la paciente se encuentra en situación de sobrepeso u obesidad; la mayoría de los estudios concluyen que ambos se asocian con un aumento del riesgo de cáncer de mama en periodo de postmenopausia (5,7,9-11,13). Incluso se observa aumento de la mortalidad (5). Sin embargo, el IMC no tiene esta influencia como factor de riesgo en mujeres premenopáusicas. Al evaluar la influencia del IMC en mujeres adolescentes y adultas jóvenes, un valor por encima del normopeso se ha relacionado con cierto efecto protector frente al desarrollo de tumores de mama (7,13).

Existen varias hipótesis acerca de por qué la obesidad influye en el desarrollo del cáncer de mama postmenopáusicas. Una de ellas defiende que la mayor cantidad de tejido adiposo supone una mayor fuente de estrógenos endógenos, producidos gracias a la actividad de la aromatasas presente en el tejido graso (13). Este estado hiperestrógeno supone de por sí un factor de riesgo, que ya se ha mencionado. Además, la obesidad también supondría una situación proinflamatoria sistémica y de resistencia a la insulina con influencia en la tumorigénesis. El estado proinflamatorio sería secundario a la activación de macrófagos por la situación de hipoxia presente en el tejido adiposo. Estos promueven la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α IL-6), la activación del NF- κ B y la consecuente producción de más citocinas; cuyo resultado final será la estimulación de la transcripción de la aromatasas (anteriormente mencionada) (10). Por otro lado, se produciría un aumento de los niveles séricos de leptina y disminución de los de adiponectina. La mayor presencia de leptina en sangre se traduce en inhibición de la apoptosis en el contexto del cáncer de mama (10). Dado que la adiponectina condiciona la sensibilidad a la insulina, su disminución sérica se traducirá en un estado de resistencia a la insulina cuyas consecuencias finales serán (7,10):

- El aumento de la proliferación celular y disminución de la apoptosis por la vía AKT/mTOR (7,10).
- Un aumento de estradiol libre a expensas de una menor cantidad de globulina de unión a hormonas sexuales condicionada por la presencia de insulina, IGF-1 y TNF- α (7,10).

En lo referente a la dieta podemos estudiar el efecto de componentes individuales de dicha dieta o bien del patrón de dieta en su totalidad. Alimentos como la verdura y las frutas, aquellos ricos en fibra, carnes rojas o la reducción de la ingesta calórica total de grasas no suponen ningún tipo de efecto ni perjudicial ni beneficioso en el contexto del cáncer de mama al ser estudiados de forma individual (7,9,10,14). Existe la creencia de que la soja podría tener cierto efecto protector derivado de la isoflavona, un fitoestrógeno presente en ella. Sin embargo, los estudios realizados muestran una reducción del riesgo asociada al consumo de este alimento sólo en poblaciones de Asia, que no se observa en comunidades occidentales. Esto significa que no podemos decir con seguridad que ese riesgo disminuido se deba al mayor consumo de

soja en las dietas asiáticas o a características propias de los individuos (7,15). El consumo de alimentos con un alto índice glucémico parece estar relacionado con un incremento de riesgo moderado, en relación con un aumento de la insulinemia y el IGF-1 (7,14,16). De este modo, dietas con un buen índice de calidad de carbohidratos (*carbohydrate quality index*), podrían suponer una reducción del riesgo de cáncer de mama. Este índice se obtiene a partir del índice glucémico, la fibra de la dieta, la proporción de cereales integrales/totales y la proporción de carbohidratos sólidos/totales (17). Por último, el alimento que de forma individual sí ha demostrado mayor asociación con la reducción del cáncer de mama es el aceite de oliva virgen extra. Un aporte a mayores de este aceite supone una reducción del riesgo adicional (7,10,11,18).

En cuanto al estudio del patrón de dieta, se ha observado que es más relevante que el posible efecto de cada uno de sus componentes individualmente (10). El Patrón de Dieta Mediterránea se ha relacionado en diferentes estudios con una reducción del riesgo de cáncer de mama. Esta reducción de riesgo es incluso mayor con la inclusión del aceite de oliva y la eliminación del alcohol de la dieta (7,10,11,18). Esta reducción de riesgo es especialmente relevante en cáncer postmenopáusico RE negativos (11,18).

Es difícil determinar mediante qué mecanismos exactos la dieta como factor independiente puede disminuir el riesgo de cáncer de mama. Además de lo mencionado acerca de los fitoestrógenos, la hiperinsulinemia y el IGF; también se cree que uno de los mecanismos mediante los cuales la dieta mediterránea influye en el desarrollo de cáncer de mama podría ser a través de modificaciones en la microbiota intestinal (19). A mayores, se sospecha que el genotipo podría influir en los beneficios que el individuo obtiene de la dieta mediterránea (20).

4.4 CLÍNICA, CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

El cáncer de mama puede dar lugar a distintos signos clínicos como hoyuelos en la piel de la mama, retracción del pezón, secreción patológica del pezón, piel de naranja ... Existen incluso variantes con clínica característica, como el carcinoma inflamatorio o la enfermedad de Paget del pezón. Sin embargo, lo más habitual es que las neoplasias de la mama se manifiesten en forma de masa o nódulo mamario indoloro, que la propia paciente ha detectado de forma incidental o tras realizarse una autoexploración de la mama. En consulta, debemos preguntar a nuestra paciente acerca de los factores de riesgo anteriormente mencionados para realizar una correcta historia clínica. El momento ideal para realizar la exploración física de la mama será tras la menstruación y antes de la ovulación. Además de la palpación sistemática debemos realizar una inspección visual en busca de asimetrías entre ambas mamas, así como alteraciones visibles en superficie. La presencia de hoyuelos o retracción del pezón suelen ser indicativos de infiltración, pues ponen de manifiesto la formación de adherencias a planos profundos. También será importante hacer una exploración de la axila y supraclavicular, valorando una posible diseminación linfática.(1,4,5)

Como prueba complementaria inicial para el estudio del nódulo mamario emplearemos la mamografía bilateral diagnóstica, distinta de la de cribado, con el fin de observar con detalle las características radiográficas de la lesión, así como la presencia de otras lesiones no palpables en otras localizaciones de ambas mamas. También podemos realizar una ecografía del nódulo, especialmente útil en pacientes jóvenes con masas de características clínicas sugestivas de benignidad. En caso de que nos encontremos con una lesión quística que no impresione de malignidad, existe la posibilidad de realizar aspirado de su contenido y seguimiento estrecho. Sin embargo, en caso de recurrencia del quiste o presencia de masa sólida

(salvo aquellas altamente sugestivas de fibroadenoma en pacientes jóvenes) debemos realizar una toma de biopsia mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) o aguja gruesa, prefiriéndose este segundo método, pues permite el estudio histológico de la muestra. También será importante detectar la expresión de los marcadores RP, RE y HER2; pues ello influirá en el pronóstico y tratamiento. En algunas situaciones sugestivas de falso negativo en el resultado de la PAAF o punción con aguja gruesa, se recurrirá a la biopsia escisional, suponiendo esto también parte del tratamiento.(1,5)

Dados los actuales métodos de cribado de cáncer de mama aplicados a la población general, también es común detectar lesiones neoplásicas en pacientes asintomáticas. En una mamografía de cribado prestaremos atención a la presencia de microcalcificaciones, así como a su morfología y distribución topográfica en la mama. En función de la sospecha de malignidad de los hallazgos se atribuirá una categoría BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), lo cual nos permitirá orientar el plan terapéutico: lesiones sugestivas de benignidad que no precisan más estudio, lesiones probablemente benignas que precisan seguimiento o lesiones sospechosas de malignidad que es necesario biopsiar. De nuevo, la biopsia podrá realizarse mediante técnicas de punción con aguja gruesa o escisión quirúrgica en función de las características de la paciente y la lesión.(1,5)

Una vez hecho el diagnóstico de cáncer de mama debemos hacer también un estudio de la extensión y diseminación linfática de la neoplasia. Según los resultados de la anatomía patológica, si la paciente no presenta adenopatías indicaremos biopsia del ganglio centinela. Conocer si existe invasión del ganglio centinela en un cáncer de mama invasivo nos permitirá realizar una completa estadificación del cáncer y orientar las decisiones terapéuticas.(5,21)

4.5 TRATAMIENTO

A la hora de elegir un tratamiento adecuado para la paciente con cáncer de mama tendremos en cuenta, además de su estado basal, la estadificación TNM, el tipo y grado histológico del tumor y su expresión de RE, RP y HER2 (4,5,21). Este tratamiento se basará en una combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia.

En cuanto a la cirugía del cáncer de mama debemos diferenciar entre el manejo quirúrgico de la mama y el de la axila. En caso de tumor en estadios iniciales (I-II) se optará en primer lugar por cirugía conservadora de la mama, pues tanto esta técnica como la mastectomía son equivalentes en términos de supervivencia (5,21). Se recurrirá a la mastectomía en casos de tumor invasivo o multicéntrico, márgenes positivos tras varios intentos de resección, radioterapia de la pared torácica previa, contraindicaciones para radioterapia o insuficiente relación $\frac{\text{volumen mama}}{\text{volumen tumoral}}$ (5,21). En caso de someterse a mastectomía, puede ofrecerse a la paciente realizar una mastectomía profiláctica contralateral si es portadora de las mutaciones BRCA1/2 (21). En caso de no ser portadora no será necesario, pues el riesgo de desarrollo de una segunda neoplasia contralateral no es tan alto en ellas, no superando el 0,4-0,5% al año (5).

La disección de los ganglios axilares se realizará en función de su estudio anatomopatológico. Si la paciente presenta adenopatías en la exploración clínica o en las pruebas de imagen tomaremos nuestra muestra de ellas. En caso de no presentarlas, se realizará el estudio de los ganglios centinela, tal y como se relata en el apartado de diagnóstico. La disección de los ganglios axilares se indicará al obtener resultados positivos en estos estudios. Será posible evitarla si la paciente presenta un tumor estadio I-II con menos de tres ganglios

centinela positivos o negativización de los ganglios centinela tras quimioterapia neoadyuvante (21).

Tras la cirugía, la paciente podrá someterse a radioterapia. Este tratamiento reduce hasta la mitad el riesgo de recurrencia (5). El esquema de radioterapia varía en función del tipo de cirugía, estadio tumoral y estado basal de la paciente. Se podrá plantear omitir su aplicación en pacientes de avanzada edad con cáncer estadio I, así como en algunas pacientes sometidas a cirugía conservadora (5,21).

Por último, a las pautas anteriores también se podrá añadir terapia sistémica con quimioterapia y hormonoterapia. Los tumores susceptibles a tratamiento con hormonoterapia son los de tipo luminal. La emplearemos de forma adyuvante en todas las pacientes que presenten este tipo de neoplasia, tanto en estadios iniciales (21) como en recurrencia o enfermedad avanzada (22). La quimioterapia se podrá emplear como tratamiento adyuvante y neoadyuvante para el tratamiento de tumores luminales, triple negativos y enriquecidos en HER2. En los tumores enriquecidos en HER2 también es de especial utilidad el trastuzumab, pues su adición supone una gran mejoría en el pronóstico del cáncer en estadios iniciales (21).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA, FUENTES Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

A la hora de realizar la búsqueda de artículos apropiados para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado se decidió utilizar la base de datos Pubmed. Las palabras clave empleadas fueron las siguientes: “breast cancer”, “breast tumor”, “breast neoplasm”, “mammary cancer”, “mammary neoplasm”, “mammary tumor”, “BMI”, “mediterranean diet”. Dichas palabras clave fueron combinadas entre sí mediante los operadores booleanos AND y OR. Se acotó la búsqueda a estudios publicados en los 5 años previos (rango de 2016 a 2021). También se limitó la búsqueda a artículos publicados en los idiomas inglés o español. Además, se revisaron los anexos de los estudios obtenidos con el objetivo de encontrar textos adicionales con relevancia en el campo de estudio del trabajo.

Los criterios de selección a los que se sometieron los estudios obtenidos fueron los siguientes:

- Artículos originales: revisiones sistemáticas, revisiones, metaanálisis, estudios observacionales prospectivos y retrospectivos y ensayos clínicos aleatorizados.
- Artículos que evalúen el impacto de la adiposidad corporal valorada mediante el IMC en el contexto del cáncer de mama. Para poder reducir los resultados de la búsqueda se descartan aquellos artículos que empleen otros parámetros distintos al IMC.
- Artículos que estudien el impacto de la dieta mediterránea y de sus componentes característicos en el contexto del cáncer de mama.

5.2 ESTUDIOS SELECCIONADOS

Tras una primera búsqueda inicial se obtuvieron 1605 artículos. A estos artículos se añadieron manualmente 9 más. De todos ellos, 1578 fueron descartados tras una revisión del título y el *abstract* por no cumplir los criterios de inclusión: artículos redactados en un idioma distinto al español o el inglés, estudio de otros cánceres y no el de mama, estudio de otros tipos de dieta distinta a la Mediterránea, empleo de otras medidas antropométricas en lugar del IMC, estudio de medidas de reducción del IMC en pacientes oncológicas, ... Los 36 artículos restantes fueron revisados con mayor detenimiento, encontrando 2 duplicados. Además, otros 11 artículos adicionales fueron descartados por: no encontrarse finalizados, desviarse de la temática de estudio o no tratarse de uno de los tipos de artículo descritos en los criterios de inclusión. De esta forma, 23 artículos se incluyeron finalmente en esta revisión.

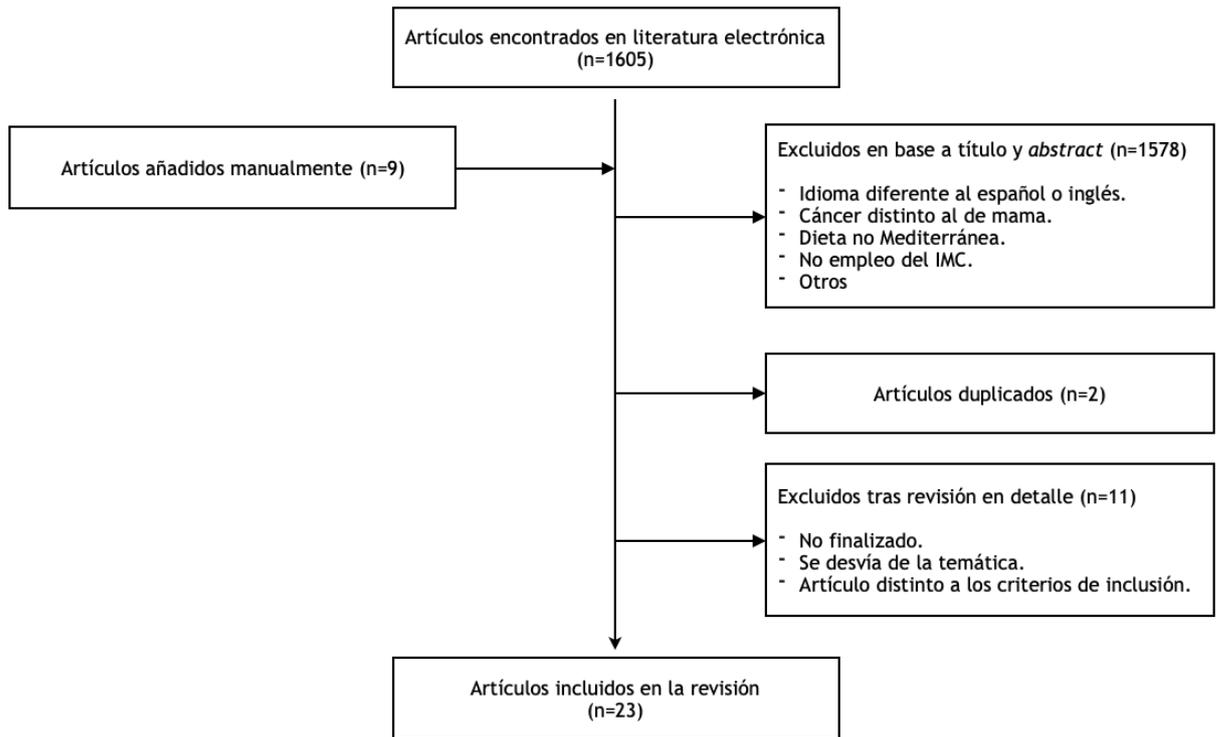


Figura 3. Esquema de selección de artículos

6. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

6.1 PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

Para el estudio de la influencia del patrón de dieta en la tumorigénesis y evolución del cáncer se emplean una serie de *scores*. Estos nos indican que componentes típicos de dichos patrones de dieta deben ser evaluados o implementados en caso de estudios con intervención. En el caso específico del Patrón de Dieta Mediterránea (PDM), dichos *scores* se basan en la presencia de alimentos como las verduras, fruta, legumbres, cereales integrales, pescado, frutos secos y otras fuentes de grasas monoinsaturadas como el aceite de oliva. Dado que un consumo moderado de alcohol forma parte del PDM y, como se comenta en la introducción, se ha visto asociación de este con el desarrollo de cáncer de mama, existen versiones alternativas o modificadas del Score de Dieta Mediterránea original (aMED y mMED) en las que se elimina dicho factor.

6.1.1 PDM Y RECEPTORES HORMONALES

Existe evidencia de que la adherencia al PDM reduce el riesgo de distintas enfermedades no transmisibles, entre las cuales se encuentran diferentes neoplasias. Un metanálisis reciente evalúa el efecto de la adherencia a dieta mediterránea en la mortalidad por cáncer en general y el riesgo de desarrollo de algunos subtipos (23). En lo referente al cáncer de mama se concluye que existe una relación inversa entre la adherencia al PDM y el riesgo de cáncer de mama. En dicho metaanálisis, Schwingshackl L et al incluyen 1 ensayo aleatorizado que es evaluado de forma individual. En el se observa un Riesgo Relativo (RR) de cáncer de mama de 0,43 con un Intervalo de Confianza (IC) al 95% (0,21-0,88) cuando la adherencia a dieta mediterránea es alta (23). También se incluyen 16 estudios observacionales cuyo análisis conjunto revela un RR=0,92 IC 95% (0,86-0,96) y bajo nivel de heterogeneidad ($I^2=8\%$) (23) (Tabla 1).

No todos los autores coinciden en que exista esta relación entre el PDM y el cáncer de mama en general. Sin embargo, existe un mayor consenso en que la dieta mediterránea puede suponer un factor protector frente al cáncer de mama RE negativo en pacientes postmenopáusicas. En la literatura reciente, los trabajos de van den Brandt et al (24), Sanchez-Sanchez ML et al (25) y Du M et al (26) apoyan esta conclusión. En el estudio de cohortes de van den Brandt (24) se determina un HR=0,6 con IC 95% (0,39-0,93) para una alta adherencia frente baja adherencia al PDM en caso de tratarse de un tumor RE negativo postmenopausia. Los resultados para tumor RE positivos o tumor de mama en general no fueron estadísticamente significativos. El posterior metaanálisis realizado también en este mismo estudio es coherente con estos resultados. Sin embargo, cuando el alcohol es eliminado de los *scores* de dieta mediterránea empleados en los estudios del metaanálisis, sí se observa relación entre cáncer de mama en general y adherencia al PDM, con HR=0,92 IC 95% (0,87-0,98) (24).

De igual forma que en el estudio de cohortes de van den Brandt, Sanchez-Sanchez ML et al (25) y Du M et al (26) encuentran relación inversa entre el PDM y cáncer de mama RE negativo postmenopausia. Además, en su estudio de distintos índices de calidad de dieta en el contexto del cáncer de mama, Du et al concluyen que el *Score* de Dieta Mediterránea es el que de forma más consistente se asocia con dicha relación inversa (26). Los resultados de estos estudios se recogen en la Tabla 1.

6.1.2 PDM Y SUBTIPO HISTOLÓGICO

La mayoría de los estudios realizados que comparan la adherencia a dieta mediterránea en distintos subtipos de cáncer de mama se basan en la diferenciación en función de la expresión de receptores hormonales. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que estudia la posible relación entre los patrones de dieta mediterráneo y occidental y el desarrollo de carcinoma lobulillar y ductal invasivos (27). Dianatinasab M et al sugieren que el PDM podría ser un factor protector frente a ambos tipos histológicos de cáncer. Los resultados obtenidos fueron para el cáncer ductal un RR=0,77 con IC 95% (0,72-0,82) y para el cáncer lobulillar un RR=0,76 con IC 95% (0,64-0,86) (27) (Tabla 1). Sin embargo, una de las principales limitaciones de este estudio es la gran heterogeneidad encontrada ($I^2=95,3\%$ e $I^2=86,2\%$, respectivamente), así como los pocos trabajos incluidos en el estudio del subtipo lobulillar (27).

6.1.3 PDM, MORTALIDAD Y RECURRENCIA

Como hemos visto anteriormente, se ha asociado claramente la adherencia al PDM con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Es posible que no sólo se encuentre relacionado con la aparición del mismo, sino con su evolución. De este modo, podemos observar que la adhesión al PDM disminuye la mortalidad global por cáncer (23,28), sin embargo, no se ha encontrado en la literatura más reciente relación entre la adhesión a dieta mediterránea y el riesgo de recurrencia del cáncer de mama (28).

6.1.4 ACEITE DE OLIVA EN EL CÁNCER DE MAMA

El aceite de oliva es un elemento de la dieta mediterránea que se ha relacionado con una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama. Tal y como vemos en la revisión de Foscolou A et al se observa una relación inversa significativa entre el riesgo de cáncer de mama y una mayor ingesta de aceite de oliva, aunque los resultados no son significativos al hacer análisis dosis-respuesta (29) (Tabla 1). Sanchez-Sanchez ML et al y Du M et al también señalan que el aporte extra de aceite de oliva en el PDM se relaciona con un mayor efecto protector (25,26).

Autor	Año de publicación	Tipo de estudio	Resultados	HR/RR
Schwingshack L. et al (23)	2017	Metaanálisis	Existe relación inversa entre la adherencia al PMD y el riesgo de cáncer de mama.	RR _{ensayo} =0,43 IC 95% (0,21-0,88)
				RR _{obs} =0,92 IC 95% (0,86-0,96) I ² =8%
van den Brandt et al (24)	2017	Estudio de Cohortes	Existe relación inversa entre adherencia al PMD y el riesgo de cáncer de mama RE- postmenopausia	HR=0,6 IC 95% (0,39-0,93) p _{trend} =0,032
		Metaanálisis	Existe relación inversa entre adherencia al PMD y el riesgo de cáncer de mama RE- postmenopausia.	HR=0,73 IC 95% (0,57-0,93)
			Existe relación inversa entre adherencia al PMD y el riesgo de cáncer de mama RE- RP- postmenopausia.	HR=0,77 IC 95% (0,63-0,94)
			Existe relación inversa entre adherencia al PMD excluyendo alcohol y el riesgo de cáncer de mama total postmenopausia.	HR=0,92 IC 95% (0,87-0,98)
Shánchez-Sánchez ML et al (25)	2020	Revisión Sistemática	Existe relación inversa entre la adherencia al PMD y el riesgo de cáncer de mama RE- postmenopausia.	HR=0,6 IC 95% (0,39-0,93) p _{trend} =0,032
			Existe relación inversa entre la adherencia al PMD + aceite de oliva y el riesgo de cáncer de mama.	HR=0,32 IC 95% (0,13-0,79)
Du M et al (26)	2018	Revisión Sistemática	Existe relación inversa entre la adherencia al PMD y el riesgo de cáncer de mama RE-/RP- postmenopausia y el RE- postmenopausia.	RR=0,80 IC 95% (0,65-0,99) p _{trend} =0,043 HR=0,6 IC 95% (0,39-0,93) p _{trend} =0,03
			Existe relación inversa entre la adherencia al PMD + aceite de oliva y el riesgo de cáncer de mama.	HR=0,62 p=0,02
Dianatinasab M et al (27)	2020	Metaanálisis	Existe relación inversa entre la adherencia al PMD y el riesgo de cáncer de mama lobulillar.	RR=0,76 IC 95% (0,64-0,86) I ² =86,2%
			Existe relación inversa entre la adherencia al PMD y el riesgo de cáncer de mama ductal.	RR=0,77 IC 95% (0,72-0,82) I ² =95,3%
Foscolou A et al (29)	2018	Revisión	Existe relación inversa entre una mayor ingesta de aceite de oliva y el riesgo de cáncer de mama.	RR=0,62 IC 95% (0,44-0,88) RR=0,74 IC 95% (0,60-0,92)

Tabla 1. Principales estudios incluidos en la revisión sobre el impacto de la dieta mediterránea y sus componentes en el cáncer de mama. **HR:** Cociente de Riesgo. **RR:** Riesgo Relativo. **IC:** Intervalo de Confianza. **RE-:** Receptor de Estrógeno negativo. **RP-:** Receptor de Progesterona negativo.

6.2 ÍNDICE DE MASA CORPORAL

6.2.1 IMC Y RIESGO CÁNCER DE MAMA

En lo referente al impacto del IMC en el riesgo de aparición de tumores de mama, el reciente estudio de cohortes de Kabat GC et al (30) concluye que tanto obesidad como sobrepeso se relacionan con un mayor riesgo de cáncer de mama con $HR_{obesidad}=1.51$ IC 95% (1,28–1,78) y $HR_{sobrepeso}=1,12$ IC 95% (0,95–1,33) respectivamente. Dado que la obesidad con frecuencia se asocia al desarrollo de síndrome metabólico, Kabat GC et al también deciden estudiar la influencia de este factor. De esta forma, los resultados apuntan que además de ser un factor de riesgo independiente, el riesgo de cáncer de mama se ve especialmente incrementado en las mujeres obesas que padecen síndrome metabólico [$HR=1,61$ IC 95% (1,34–1,94)] (30) (Tabla 2).

A pesar de que Kabat GC et al concluyan que existe una relación directa entre un IMC elevado y un mayor riesgo de neoplasias de mama totales, algunos autores defienden que el IMC no tiene el mismo efecto sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres que se encuentran en premenopausia y postmenopausia. Incluso llega a asociarse efecto protector a un IMC elevado para el cáncer premenopausia. Los trabajos publicados por Chen Y et al, Hidayat K et al y Chan D et al ofrecen más información al respecto de esta diferenciación. En el metaanálisis realizado por Chen Y et al se observa un mayor riesgo de cáncer de mama en postmenopausia con valores elevados de IMC (31) (Tabla 2). De esta forma son capaces de calcular por cada incremento de $1\text{kg}/\text{m}^2$ un aumento del riesgo de 3,4% (31). Sin embargo, no encuentran relación entre el IMC y el riesgo de cáncer para los de aparición durante el periodo de premenopausia. Hidayat K et al y Chan D et al van un paso más allá en su investigación. En ambos metaanálisis no sólo se tiene en cuenta el valor del IMC, sino la edad en la cual se toma la medición de dicho índice. La hipótesis detrás de ello es que sólo en edades tempranas una mayor adiposidad podría ser factor protector de desarrollo de cáncer de mama. En ambos estudios se llega a conclusiones muy similares (Tabla 2):

- Un mayor IMC a edades tempranas (<30 años) se relaciona con un menor riesgo de cáncer en mujeres postmenopáusicas y premenopausias (32,33).
- Un mayor IMC en edad adulta supone un mayor riesgo de cáncer de mama postmenopáusico (32,33).

Sin embargo, ambos estudios discrepan en un aspecto. Tan sólo Chan D et al son capaces de encontrar una relación inversa entre mayor IMC (sin tener en cuenta <30 años) y menor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (32). Cabe destacar que un análisis más en detalle revela que este efecto protector del IMC depende principalmente de los estudios europeos incluidos en el metaanálisis (32). A la luz de los resultados obtenidos, en Hidayat K et al se señala que, a pesar de que su trabajo apoya la hipótesis de que la obesidad y el sobrepeso en mujeres jóvenes pueden tener un efecto protector frente al cáncer de mama, un IMC elevado en menores de 30 años como objetivo preventivo del cáncer de mama no es recomendable (33). Esto se debe no solo al mayor riesgo de cáncer de mama que tendrán estas mujeres con un IMC elevado posteriormente en edad adulta, si no al resto de enfermedades neoplásicas y no neoplásicas que se asocian a una mayor adiposidad (33).

El subtipo inmunohistoquímico del tumor de mama determina tanto el tratamiento que podemos ofrecer a nuestra paciente, así como su pronóstico. Por ello, es de especial relevancia el estudio de las posibles relaciones entre las variaciones del IMC y del subtipo de cáncer de mama. En este sentido, Torres-de la Roche et al concluye en su revisión que, aunque un IMC

elevado podría verse relacionado con la aparición de subtipos de neoplasia más agresivos en jóvenes, no puede afirmar que la obesidad suponga un factor de riesgo (34). Sahin S et al nos ofrece información más concreta en su trabajo, en el cual se incluyen un gran número de pacientes (n=3767). Los resultados de este estudio son los siguientes (Tabla 2):

- Entre las mujeres obesas premenopáusicas son significativamente más frecuentes los tumores de tipo triple negativo ($p=0,007$) y menos los de tipo luminal ($p=0,003$) (35).
- Entre las mujeres premenopáusicas en normopeso son significativamente más frecuentes sólo los tumores de tipo luminal ($p<0,001$) (35).

Finalmente, Li H et al nos muestra resultados similares a los de Sahin S et al en su estudio de casos y controles. En este caso el punto de corte es establecido en un IMC $> 25\text{kg/m}^2$, abarcando tanto sobrepeso como obesidad. De esta forma se obtienen los siguientes resultados (Tabla 2):

- En general, entre las mujeres cuyo IMC es $> 25\text{kg/m}^2$ se observa un mayor riesgo para neoplasias luminales y triple negativo (36).
- En el subgrupo de mujeres premenopáusicas, un valor de IMC $> 25\text{kg/m}^2$ se relaciona con un riesgo incrementado para tumores luminales y triple negativo (36).

Echando un vistazo a estos resultados podemos observar que tanto Torres-de la Roche como Sahin S et al y Li H et al observan tumores de peor pronóstico en el subgrupo de pacientes premenopáusicas con IMC elevado.

6.2.2 IMC Y RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA

En ocasiones el tratamiento que podemos ofrecer a nuestros pacientes dependerá de su condición física y enfermedades concomitantes. Es por ello por lo que podemos plantearnos si el IMC pudiera influir en la respuesta a quimioterapia, lo que nos llevaría a tener que realizar un tratamiento individualizado en función de este parámetro. Sin embargo, la literatura más reciente acerca de este tema parece ir en contra de esta hipótesis. Gennari A et al concluye en su estudio de cohortes prospectivo que ni la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) ni la Supervivencia Total de las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante difieren en función del valor del IMC (37). En la misma línea que estos resultados, Erbes T et al tampoco encuentra relación entre distintos valores de IMC y diferencias en la Respuesta Patológica Completa (RPC) a quimioterapia neoadyuvante (38). Un reciente estudio de cohortes proporciona algo más de información al respecto. Al igual que en los anteriores, Di Cosimino S et al no observa influencia del IMC de forma individual en la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en términos de SLE y RPC (39). Sin embargo, al hacer un análisis en función de la expresión de receptores hormonales, sí se observa una menor probabilidad de RPC en las pacientes con tumores HER2 positivos y receptores hormonales positivos con obesidad/sobrepeso frente a aquellas con normopeso/infrapeso con una OR=0.55, IC 95% (0.30–1.01) (39).

A la vista de estos resultados, no parece que el IMC influya de forma general en la respuesta a quimioterapia, por lo que no sería necesario individualizar el tratamiento. Estudios adicionales son necesarios para contrastar los resultados observados en el trabajo de Di Cosimino S et al.

Autor	Año	Tipo de Estudio	Resultados	
Kabat GC et al (30)	2020	Cohortes	Existe asociación positiva entre obesidad y riesgo de cáncer de mama.	HR=1,51 IC 95% (1,28-1,78)
			Existe asociación positiva entre sobrepeso y riesgo de cáncer de mama.	HR=1,12 IC 95% (0,95-1,33)
			El riesgo de cáncer de mama se incrementa si obesidad + síndrome metabólico.	HR=1,61 IC 95% (1,34-1,94)
Chen Y et al (31)	2017	Cohortes	Existe relación entre mayor IMC y mayor riesgo de cáncer postmenopausia (RR*). El riesgo se incrementa 3,4% por cada 1kg/m ²	RR=1.33 IC 95% (1.20-1.48) I ² =66%
Hidayat K et al (33)	2018	Metaanálisis	El aumento del IMC en edad joven se relaciona de forma inversa con el riesgo de cáncer pre- y postmenopausia.	RR=0.86 IC 95% (0,82-0,90) I ² =81,2%
			El aumento del IMC en edad joven se relaciona de forma inversa con el riesgo de cáncer premenopausia.	RR=0.88 IC 95% (0,81-0,95)
			El aumento del IMC en edad joven se relaciona de forma inversa con el riesgo de cáncer postmenopausia.	RR=0.83 IC 95% (0,77-0,89)
			Mayor IMC a partir de edad joven se relaciona de forma directa con el riesgo de cáncer pre-/postmenopausia.	RR=1,13 IC 95% (1,05-1,20) I ² =31,3%
			Mayor IMC a partir de edad joven se relaciona de forma directa con el riesgo de cáncer postmenopausia.	RR=1,14 IC 95% (1,06-1,23)
Chan D et al (32)	2019	Metaanálisis	El aumento del IMC en edad joven se relaciona de forma inversa con el riesgo de cáncer premenopausia.	RR=0,86 IC 95% (0,78-0,96) I ² =47%
			El aumento del IMC en edad joven se relaciona de forma inversa con el riesgo de cáncer postmenopausia.	RR=0,81 IC 95% (0,75-0,87) I ² =50%
			Mayor IMC se relaciona de forma inversa con el riesgo de cáncer premenopausia.	RR=0,94 IC 95% (0,91-0,98) I ² =59%
			Mayor IMC se relaciona de forma directa con el riesgo de cáncer postmenopausia.	RR=1,12 IC 95% (1,10-1,15) I ² =76%
Sahin S et al (35)	2016	Estudio retrospectivo	Los tumores de tipo triple negativo son mas frecuentes en mujeres obesas premenopáusicas.	p=0.007
			Los tumores de tipo tipo luminal son menos frecuentes en las mujeres obesas premenopáusicas.	P=0.033
			Los tumores RE+ son más frecuentes en las mujeres premenopáusicas con IMC<25 kg/m ²	P<0,001
Li H et al (36)	2017	Casos y controles	Un IMC≥25 kg/m ² supone un riesgo incrementado para cáncer luminal y triple negativo en pre- y postmenopausia.	ORluminal=2,58 IC 95% (1,60-4,14) ORtriple-negativo=2,96 IC 95% (1,34-6,54)
			Un IMC≥25 kg/m ² supone un riesgo incrementado para cáncer luminal y triple negativo en premenopausia.	ORluminal=1,88 IC 95% (1,31-2,69) ORtriple-negativo=2,51 IC 95% (1,53-4,12)
			Un IMC≥25 kg/m ² supone un riesgo incrementado para cáncer luminal en postmenopausia.	ORluminal=1,48 IC 95% (1,08-2,04)
		Metaanálisis	Un IMC≥25 kg/m ² supone un riesgo incrementado para cáncer luminal y triple negativo.	ORluminal=1,75 IC 95% (1,30-2,35) ORtriple-negativo=1,95 IC 95% (1,04-3,65)

Tabla 2. Principales estudios incluidos en la revisión sobre el impacto del IMC en el riesgo de cáncer de mama. HR: Cociente de Riesgo. OR: Razón de Probabilidades. RR: Riesgo Relativo. IC: Intervalo de Confianza.

6.2.3 IMC COMO FACTOR PRONÓSTICO

Como ya hemos descrito, la literatura actual apoya el efecto del IMC como factor de riesgo de desarrollo de tumores de mama. Sin embargo, tras la aparición del cáncer, una mayor adiposidad también podría jugar un papel en la evolución de la enfermedad. En este sentido, Vernaci G et al estudia la influencia del IMC de forma independiente sobre la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Aunque tras un primer análisis se encuentran peores resultados con valores elevados de IMC para ST, SLE invasiva y SLE tardía (a partir de los 10 años), al tener en cuenta otros factores que también influyen en la supervivencia casi todos estos resultados se vuelven no significativos (40). Sólo se mantiene estadísticamente significativo el IMC como factor independiente para una peor SLE invasiva tardía, asociándose un HR=2.81 IC 95% (1,64-4,83) (Tabla 3). En este trabajo de Vernaci G et al se decide dar un paso más y evaluar si la influencia del IMC podría variar según el subtipo histológico. De esta forma se encuentra que, efectivamente, un IMC elevado se asocia a peor SLE invasiva en tumores con receptores hormonales positivos y una peor SLE tardía en HER2 positivos (40).

En la misma línea que Vernaci G et al, Chung IY et al estudian el IMC como factor pronóstico independiente y su posible interacción con el estatus hormonal. Esta interacción es confirmada en el caso de pacientes obesas con tumores hormonales positivos y ganglios positivos, en donde se observa una peor Supervivencia Específica de Cáncer de Mama (SECM) (41). Aunque hasta este punto de la revisión hemos comentado el impacto negativo de la obesidad en el cáncer de mama, no podemos olvidar que el infrapeso y la desnutrición también pueden suponer un factor de mal pronóstico en muchas patologías. En este sentido, el trabajo de Chung IY et al nos señala que, en el caso de los tumores con receptores hormonales negativos, es el infrapeso lo que se relaciona con peor ST y SECM (41) (Tabla 3).

Además de la posible asociación a una peor supervivencia, el IMC también puede tener influencia sobre el desarrollo de eventos adversos como pueden ser las metástasis o la recidiva. En este sentido Wang J et al concluyen en su metaanálisis que un IMC elevado no sólo se asocia con un riesgo incrementado de metástasis ganglionares, sino que este efecto se observa para todos los subtipos de cáncer de mama a excepción del triple negativo (42) (Tabla 3). Pero, la extensión ganglionar no es el único evento adverso que podemos relacionar con el IMC. Akdeniz D et al también son capaces de encontrar relación entre un mayor IMC y un mayor riesgo de aparición de una segunda neoplasia primaria en la mama contralateral (43) (Tabla 3). Es decir, un control del IMC no sólo podría aportar beneficios desde un punto de vista de la evolución del cáncer de mama, sino también una vez superada esta enfermedad.

Hasta este punto hemos comentado cómo el IMC influye en el riesgo de desarrollo de eventos adversos sin tener en cuenta el momento de aparición de dichos eventos. Sin embargo, Biganzoli E et al enfocan su estudio precisamente en las variaciones del riesgo de metástasis a distancia a lo largo del tiempo. En la Figura 4, extraída de este mismo estudio (44) podemos observar 4 gráficas para distintos subtipos de tumor de mama en las que se representa el riesgo de metástasis con distintos colores para las categorías de IMC: verde-normopeso, amarillo-sobrepeso y rojo-obesidad. De esta forma, podemos observar en cada categoría de IMC lo siguiente:

- En general las pacientes obesas, independientemente del subtipo de cáncer (Figura 4A), presentan un primer pico de riesgo alrededor de los dos años mucho más pronunciado que las pacientes con normopeso, seguido de un segundo pico tardío alrededor de los 5 años. Esta distribución bimodal se mantiene en el análisis por subgrupos, siendo

especialmente pronunciada en neoplasias RE positivas premenopausia (Figura 4C) (44).

- El primer pico sólo es superado por las pacientes en normopeso en el caso de tumores RE negativos (Figura 4B). La distribución bimodal es menos evidente en estas pacientes, con un segundo pico más alejado en el tiempo (44).
- Las pacientes en el grupo de sobrepeso tienen un primer pico de aparición más tardía, con una forma más aplanada, lo que indica una mayor extensión a lo largo del tiempo del riesgo de metástasis a distancia. El mayor pico de riesgo se observa en el cáncer RE negativo (Figura 4B). También se observa mayor riesgo precoz en el grupo de tumores RE positivos postmenopausia (Figura 4D) (44).

Atendiendo a estos resultados podemos afirmar que el trabajo de Akdeniz D et al pone de manifiesto que el IMC se asocia a patrones de recurrencia distintos en función de la categoría. Por lo tanto, el control del IMC podría suponer una disminución de las metástasis a distancia precoces y tardías en las pacientes obesas.

Autor	Año	Tipo de Estudio	Resultados	
Vernaci et al (40)	2019	Cohortes retrospectivo	La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de SLE invasiva tardía.	HR=2,81 IC 95% (1,61-4,83)
			La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de SLE invasiva en tumores receptoras de hormonas positivos.	HR=1,72 IC 95% (1,30-2,28)
			La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de SLE invasiva tardía en tumores receptoras de hormonas positivos.	HR=3,36 IC 95% (2,25-6,62)
			La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de SLE invasiva tardía en tumores HER2.	p=0.006
Chung et al (41)	2017	Cohortes retrospectivo	La obesidad se relaciona con una peor SECM en tumor de mama receptor hormonales positivos con ganglios positivos.	HR _{SECM} =1,80 IC 95% (1,61-2,99)
			El infrapeso se relaciona con una peor ST y SECM en tumor de mama receptores hormonales negativos con ganglios positivos.	HR _{ST} =1,98 IC 95% (1,00-3,95) HR _{SECM} =2,24 IC 95% (1,12-4,47)
Wang et al (42)	2020	Metaanálisis	Existe una relación directa entre mayor IMC y mayor riesgo de metástasis ganglionar.	RR=1,22 IC 95% (1,01-1,47)
			Existe una relación lineal entre IMC y riesgo con un incremento por cada unidad de IMC de RR=...	RR=1,10 IC 95% (1,06-1,15) I ² =43,0%
Akdeniz et al (43)	2020	Metaanálisis	Un IMC >25kg/m ² al diagnóstico se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama contralateral.	RR=1,01 IC 95% (1,00-1,01)

Tabla 3. Estudios sobre el IMC como factor pronóstico. HR: Cociente de Riesgo. RR: Riesgo Relativo. IC: Intervalo de Confianza.

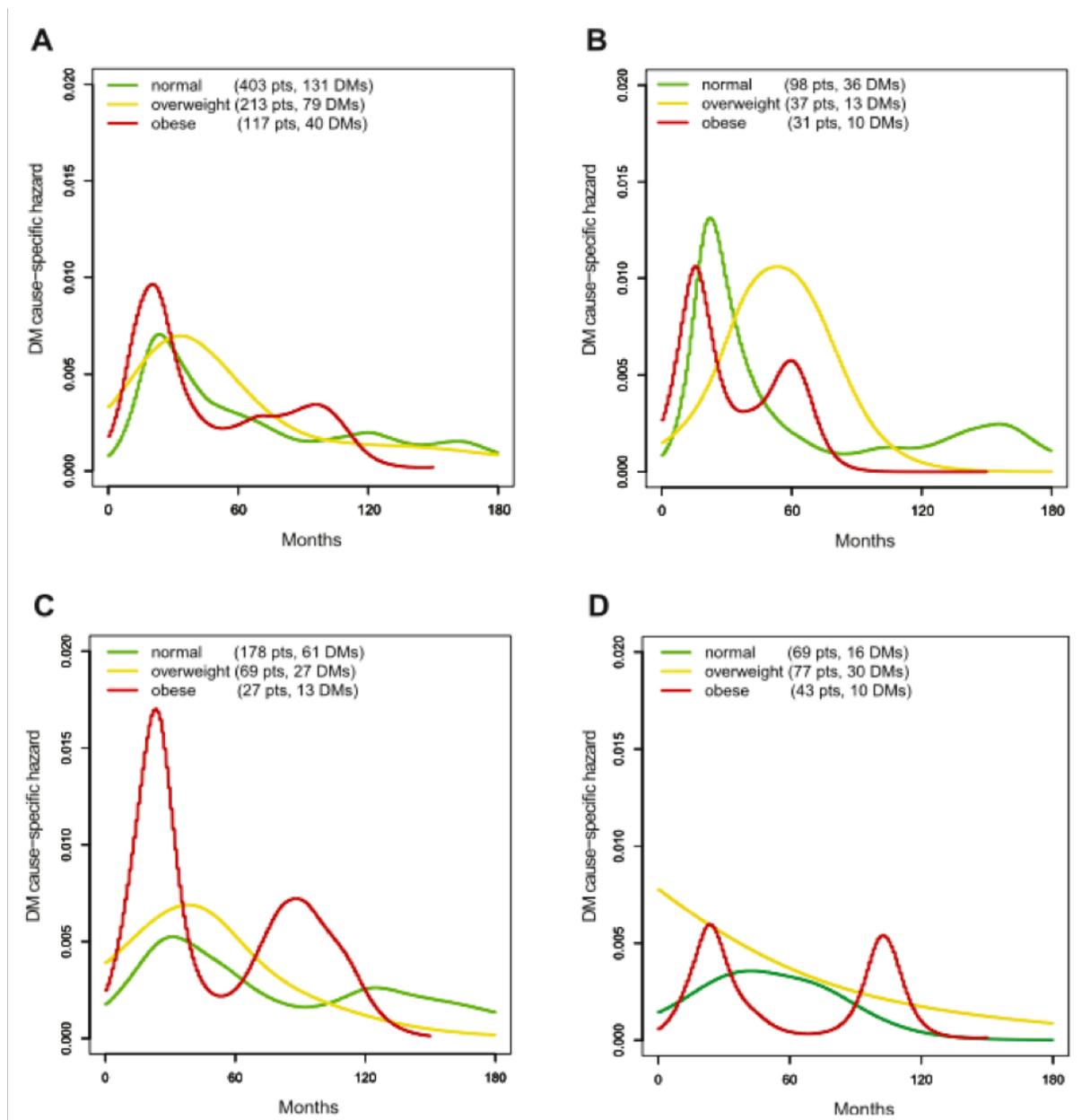


Figura 4. Estimación del riesgo específico de causa para metástasis a distancia a lo largo del tiempo: (A) todas las pacientes, (B) RE negativo, (C) RE positivo premenopausia, (D) RE positivo postmenopausia. (43)

IMC	Estudio	Metaanálisis
Obesidad	OR=2,51 IC 95% (1,79 - 3,58)	OR=1,79 IC 95% (1,19-2,68) I2=58,3%
Sobrepeso	OR=1,42 IC 95% (1,08-1,87)	OR=1,20 IC 95% (1,00-1,44) I2=49,1%
Incremento 1kg/m ²	OR=1,07 IC 95% (1,05-1,10)	OR=1,04 IC 95% (1,02-1,07) I2=54,2%

Tabla 4. Resultados del estudio Ding Y et al sobre el riesgo de dolor tras cirugía de la mama (45).

Finalmente, además de la supervivencia, el riesgo de metástasis o de recidiva; es de gran importancia considerar la calidad de vida de nuestros pacientes a la hora de evaluar el pronóstico de su enfermedad. En este sentido, el dolor crónico en las enfermedades neoplásicas puede suponer un gran deterioro de su calidad de vida. Ding et al en su estudio y metaanálisis pone de manifiesto que un IMC elevado puede suponer un mayor riesgo de desarrollo de dolor crónico postcirugía de la mama en pacientes con tumores de mama (45) (Tabla 4). Es decir, el control del IMC podría resultar beneficioso también de cara a mejorar el dolor como complicación postoperatoria.

7. CONCLUSIONES

1. Una alta adherencia al PD se asocia a menor riesgo de desarrollo de cáncer de mama, especialmente RE negativo en postmenopausia. No existe evidencia de que afecte a la recidiva o recurrencia, pero sí se ha visto asociación con disminución de la mortalidad global.
2. El aporte de aceite de oliva extra también proporciona un efecto protector complementario al PDM.
3. Un IMC elevado parece corresponderse con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama, especialmente postmenopausia. También podría asociarse a mayor riesgo de tumor triple negativo en premenopausia.
4. No parece haber evidencia suficiente que indique que el IMC influya en la respuesta a quimioterapia que nos lleve a individualizar el tratamiento en función de la adiposidad.
5. Además de determinar un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama primario, un IMC elevado también podría tener peso como factor pronóstico negativo. Se han llegado a observar patrones de recurrencia diferentes para cada categoría de IMC.
6. Podría resultar beneficioso de cara a prevenir el cáncer de mama implantar medidas de control del IMC y recomendaciones alimentarias basadas en el cumplimiento del Patrón de Dieta Mediterránea. El control del IMC también podría resultar beneficioso desde un punto de vista pronóstico del cáncer de mama.
7. Se necesitan más estudios randomizados para el estudio de dichas asociaciones y así poder implementar medidas más precisas.

8. ANEXO I - ABREVIATURAS

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

BMI: Body Mass Index (ver IMC)

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ

HER2 o ERBB2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

HR: *Hazard Ratio* - Cociente de Riesgo

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

OR: *Odds Ratio* - Razón de Probabilidades

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

PDM: Patrón de Dieta Mediterránea

RE: Receptores de estrógeno

RP: Receptores de progesterona

RPC: Respuesta Patológica Completa

RR: *Risk Ratio* - Riesgo Relativo

SECM: Supervivencia Específica por Cáncer de Mama

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

ST: Supervivencia Total

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cronin PA, Gemignani ML. 14 - Breast Diseases. In: DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG, editors. *Clinical Gynecologic Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 320-352.e6.
- (2) Young B, Woodford P, O'Dowd G. Capítulo 19: Aparato genital femenino. In: Young B, Woodford P, O'Dowd G, editors. *Wheater. Histología funcional: Texto y Atlas en color*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 378-383.
- (3) Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS. 2 - Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 20-36.e2.
- (4) Sattar HA. Capítulo 18: Aparato genital femenino y mama. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins. Patología humana*. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 704-714.
- (5) Henry NL, Shah PD, Haider I, Freer PE, Jagsi R, Sabel MS. 88 - Cancer of the Breast. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1560-1603.e12.
- (6) Vogel VG. Epidemiology of Breast Cancer. In: Gradishar WJ, Klimberg VS, Copeland EM, Bland KI, editors. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Fifth Edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 207-218.e4.
- (7) Espié M, Nguyen O, Douchet G, De Castelbajac V, Bourstyn E, Cuvier C, et al. Epidemiología del cáncer de mama. *EMC - Ginecología-Obstetricia 2020* -05;56(2):1.
- (8) SEOM. Cifras del cáncer en España 2020. 2020; Available at: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>. Accessed Jun 2, 2021.
- (9) Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *European journal of cancer* (1990) 2010;46(14):2555-2562.
- (10) Basen-Engquist K, Brown P, Coletta AM, Savage M, Maresso KC, Hawk E. 22 - Lifestyle and Cancer Prevention. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 337-374.e12.
- (11) Vernieri C, Nichetti F, Raimondi A, Pusceddu S, Platania M, Berrino F, et al. Diet and supplements in cancer prevention and treatment: Clinical evidences and future perspectives. *Critical reviews in oncology/hematology* 2018 Mar;123:57-73.
- (12) Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: A review of the epidemiologic literature. *Maturitas* 2010;66(1):5-15.

- (13) Mohanty SS, Mohanty PK. Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes & diseases* 2021 Mar;8(2):117-123.
- (14) Norat T, Scoccianti C, Boutron-Ruault M, Anderson A, Berrino F, Cecchini M, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer. *Cancer epidemiology* 2015;39:S56-S66.
- (15) Mourouti N, Panagiotakos DB. Soy food consumption and breast cancer. *Maturitas* 2013;76(2):118-122.
- (16) Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* 2015;25(9):795-815.
- (17) Romanos-Nanclares A, Gea A, Martínez-González MÁ, Zazpe I, Gardeazabal I, Fernandez-Lazaro CI, et al. Carbohydrate quality index and breast cancer risk in a Mediterranean cohort: The SUN project. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2021 January;40(1):137-145.
- (18) Visioli F, Franco M, Toledo E, Luchsinger J, Willett WC, Hu FB, et al. Olive oil and prevention of chronic diseases: Summary of an International conference. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* 2018 Jul;28(7):649-656.
- (19) Newman TM, Vitolins MZ, Cook KL. From the Table to the Tumor: The Role of Mediterranean and Western Dietary Patterns in Shifting Microbial-Mediated Signaling to Impact Breast Cancer Risk. *Nutrients* 2019 -10-24;11(11):2565.
- (20) Shaikh AA, Braakhuis AJ, Bishop KS. The Mediterranean Diet and Breast Cancer: A Personalised Approach. *Healthcare* 2019 -09-09;7(3):104.
- (21) Ayala de la Peña, F, Ayala de la Peña, F, Andrés R, Andrés R, Garcia-Sáenz J, Garcia-Sáenz J, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019 Jan 25;21(1):18-30.
- (22) Chacón López-Muñiz J, de la Cruz Merino, L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer M, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019 Jan 25;21(1):31-45.
- (23) Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017 Sep 26;9(10):1063.
- (24) van den Brandt, Piet A, Schulp M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *International journal of cancer* 2017 May 15;140(10):2220-2231.
- (25) Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez M, Tarín J, Cano A. Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. *Maturitas* 2020 Jun;136:25-37.

- (26) Du M, Liu SH, Mitchell C, Fung TT. Associations between Diet Quality Scores and Risk of Postmenopausal Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. *The Journal of nutrition* 2018 Jan 01;148(1):100-108.
- (27) Dianatinasab M, Rezaian M, HaghghatNezad E, Bagheri-Hosseinabadi Z, Amanat S, Rezaeian S, et al. Dietary Patterns and Risk of Invasive Ductal and Lobular Breast Carcinomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical breast cancer* 2020 Aug;20(4):e516-e528.
- (28) Weigl J, Hauner H, Hauner D. Can Nutrition Lower the Risk of Recurrence in Breast Cancer? *Breast care (Basel, Switzerland)* 2018 Apr;13(2):86-91.
- (29) Foscolou A, Critselis E, Panagiotakos D. Olive oil consumption and human health: A narrative review. *Maturitas* 2018 Dec;118:60-66.
- (30) Kabat GC, Kim MY, Lee JS, Ho GY, Going SB, Beebe-Dimmer J, et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017 -09-22;26(12):1730.
- (31) Chen Y, Liu L, Zhou Q, Imam MU, Cai J, Wang Y, et al. Body mass index had different effects on premenopausal and postmenopausal breast cancer risks: a dose-response meta-analysis with 3,318,796 subjects from 31 cohort studies. *BMC public health* 2017 Dec 08;17(1):936.
- (32) Chan D, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood D, Bandera E, et al. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2019 Nov;30(11):1183-1200.
- (33) Hidayat K, Yang C-, Shi B-. Body fatness at a young age, body fatness gain and risk of breast cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obesity reviews* 2018 Feb;19(2):254-268.
- (34) Torres-de la Roche, Luz Angela, Steljes I, Janni W, Friedl TWP, De Wilde RL. The Association between Obesity and Premenopausal Breast Cancer According to Intrinsic Subtypes – a Systematic Review. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2020 Jun;80(6):601-610.
- (35) Sahin S, Erdem GU, Karatas F, Aytakin A, Sever AR, Ozisik Y, et al. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. *Breast (Edinburgh)* 2016;32:227-236.
- (36) Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *Journal of epidemiology* 2017 Apr;27(4):143-151.
- (37) Gennari A, Amadori D, Scarpi E, Farolfi A, Paradiso A, Mangia A, et al. Impact of body mass index (BMI) on the prognosis of high-risk early breast cancer (EBC) patients treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2016 Aug;159(1):79-86.

- (38) Erbes T, Stickeler E, Rücker G, Buroh S, Asberger J, Dany N, et al. BMI and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Study and Meta-Analysis. *Clinical breast cancer* 2016;16(4):e119-e132.
- (39) Di Cosimo S, Porcu L, Agbor-tarh D, Cinieri S, Franzoi MA, De Santis MC, et al. Effect of body mass index on response to neo-adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: an exploratory analysis of the NeoALTTO trial. *Breast cancer research : BCR* 2020 Jan 01;22(1):1-115.
- (40) Vernaci G, Dieci MV, Manfrin S, Mantiero M, Falci C, Faggioni G, et al. BMI is an independent prognostic factor for late outcome in patients diagnosed with early breast cancer: A landmark survival analysis. *Breast (Edinburgh)* 2019 Oct;47:77-84.
- (41) Chung IY, Lee JW, Lee JS, Park YR, Min YH, Lee YS, et al. Interaction between body mass index and hormone-receptor status as a prognostic factor in lymph-node-positive breast cancer. *PLoS ONE* 2017 -03-01;12(3).
- (42) Wang J, Cai Y, Yu F, Ping Z, Liu L. Body mass index increases the lymph node metastasis risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis with 52904 subjects from 20 cohort studies. *BMC cancer* 2020 Jun 29;20(1):601.
- (43) Akdeniz D, Klaver MM, Smith CZA, Koppert LB, Hooning MJ. The impact of lifestyle and reproductive factors on the risk of a second new primary cancer in the contralateral breast: a systematic review and meta-analysis. *Cancer causes & control* 2020 May;31(5):403-416.
- (44) Biganzoli E, Desmedt C, Fornili M, de Azambuja E, Cornez N, Ries F, et al. Recurrence dynamics of breast cancer according to baseline body mass index. *European journal of cancer (1990)* 2017 Dec;87:10-20.
- (45) Ding Y, Yao P, Wu L, Han Z, Hong T, Zhu Y, et al. Body mass index and persistent pain after breast cancer surgery: findings from the women's healthy eating and living study and a meta-analysis. *Oncotarget* 2017 Jun 27;8(26):43332-43343.