

Índice de masa corporal y características clinicopatológicas de pacientes con cáncer de mama

Body mass index and clinical and pathological characteristics of breast cancer patients

Maydelín Frontela Noda, Zailí Gutiérrez Aleaga, María Caridad Rubio Hernández, Luis Eduardo Martín Rodríguez, Inés María Pérez Braojos, Idania Sánchez Varela, Zolidina Valdés del Pozo, Ronald Rodríguez Díaz

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: estudios previos han sugerido la relación del índice de masa corporal elevado con una mayor incidencia y un peor pronóstico del cáncer de mama.

Objetivo: identificar la relación entre el índice de masa corporal en el momento del diagnóstico, y las características clinicopatológicas de pacientes con cáncer de mama de acuerdo con la presencia o no de menopausia.

Métodos: estudio transversal y descriptivo de 47 mujeres, entre 36 y 84 años, con carcinoma ductal invasivo. Se midieron el peso y la estatura. Se calculó el índice de masa corporal para la clasificación de las pacientes en tres categorías: peso normal, sobrepeso y obesa. Se determinaron las características clinicopatológicas: tamaño del tumor, presencia de ganglios linfáticos metastásicos, etapa clínica, grado histológico y estado de los receptores de estrógeno, progesterona y receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico.

Resultados: el índice de masa corporal varió en el rango de 18,54 a 44,92 kg/m². No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedio globales de esta variable en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas (26,76 kg/m² ± 5,26 vs. 28,11 ± 5,61 kg/m²; p= 0,450), ni en el análisis realizado por categorías. La obesidad y el sobrepeso fueron asociados con un alto grado histológico, tanto en mujeres premenopáusicas (p= 0,038) como posmenopáusicas (p= 0,037). Adicionalmente, una asociación significativa entre el índice de masa corporal y el subtipo positivo al receptor de estrógenos o progesterona/receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico, se observó solo para las mujeres posmenopáusicas (p= 0,032).

Conclusiones: estos resultados muestran que las mujeres obesas y con sobrepeso desarrollan fenotipos agresivos de cáncer de mama, independientemente de la presencia o no de menopausia. Además, entre las mujeres posmenopáusicas con índice de masa corporal elevado predominó el subtipo positivo al receptor de estrógenos o progesterona/receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico. Estudios futuros deberán realizarse para comprender los factores relevantes del hospedero y del tumor, para la prevención y el manejo clínico de las pacientes obesas con cáncer de mama.

Palabras clave: cáncer de mama; obesidad; índice de masa corporal; grado histológico; fenotipo agresivo; subtipo molecular.

ABSTRACT

Introduction: previous studies have suggested the relationship of the high body mass index with higher incidence and bad prognosis of the breast cancer.

Objective: to determine the relationship between the body mass index at the time of diagnosis of cancer, and the clinical-pathological characteristics of menopausal or non-menopausal breast cancer patients.

Methods: descriptive and cross-sectional study of 47 women aged 36 to 84 years, with invasive duct carcinoma. Their weight and height were taken. Body mass index calculation served to classify the patients into 3 categories: normoweighted, overweighted and obese. The studied clinical-pathological characteristics were size of tumor, presence of metastatic lymph nodes, clinical staging, histological grade and state of estrogen receptor, progesterone receptor and 2 receptor for the epidermal growth factor.

Results: the body mass index changed from 18.54 to 44.92 kg/m². There were no statistically significant differences among the average overall values of this variable either in premenopausal and postmenopausal women ((26.76 kg/m² ± 5.26 vs. 28.11 ± 5.61 kg/m²; p= 0.450) or in the analysis by categories. Obesity and overweight were associated to high histological grade both in premenopausal (p= 0.035) and postmenopausal women (p= 0.037). Additionally, a significant association was found between the body mass index and the estrogen or progesterone receptor /receptor 2-positive subtype (for the epidermal growth factor) in postmenopausal women (p= 0.032).

Conclusions: these results show that obese and overweighted women may develop aggressive breast cancer phenotypes regardless of menopause. Moreover, the estrogen or progesterone receptor/receptor 2-positive subtype for the epidermal growth factor prevailed in postmenopausal women with high body mass index. Further studies should be conducted to better understand the relevant factors in the host and the tumor for the prevention and the clinical management of obese patients with breast cancer.

Keywords: breast cancer; obesity; body mass index; histological degree; aggressive phenotype; molecular subtype.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye un importante problema de salud en la mujer a nivel mundial. De acuerdo con las estadísticas del proyecto GLOBOCAN, iniciativa de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), en 2012 esta neoplasia se colocó en el primer lugar de incidencia y mortalidad para el sexo femenino, aunque las muertes ocurrieron fundamentalmente en países en vías de desarrollo.¹ En Cuba, la tasa de incidencia de cáncer de mama estandarizada a la población mundial (TEM) ha aumentado en los últimos años: 23,3 (1995),² 34,3 (2001),³ 37,2 (2010)⁴ y 41,3 (2012).⁵ De igual forma, la tasa de mortalidad se ha incrementado: 18,6 (1997),² 21,0 (2003),³ 25,6 (2013)⁴ y 27,4 (2015),⁵ por lo que en las dos últimas décadas se ha mantenido en el segundo lugar dentro de las localizaciones de cáncer que afectan a la mujer cubana.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, causada por la acumulación progresiva de mutaciones y alteraciones cromosómicas.⁶ Factores de riesgos genéticos, hormonales y ambientales se vinculan al desarrollo de esta neoplasia, además de la edad y la raza. El cáncer de mama familiar constituye alrededor del 10 % de todos los tumores mamarios, asociado a la presencia de mutaciones en la línea germinal de los genes p53, PTEN, BRCA1 y BRCA2, fundamentalmente.⁷ Sin embargo, la gran mayoría ocurren de manera esporádica y son atribuidos a alteraciones genéticas somáticas.⁸ Recientemente, se ha comprobado que las alteraciones en las vías de señalización celular son las que guían el curso del cáncer de mama en lugar de las mutaciones genéticas individuales.⁹ Esta amplia gama de mutaciones puede explicar las variaciones fenotípicas, tanto en términos de conducta del tumor, como de respuesta terapéutica.

La mayoría de los tumores de mama están vinculados con la exposición a estrógenos y las alteraciones en las vías de señalización de sus receptores. Algunos estudios epidemiológicos han identificado que las situaciones que favorecen la influencia de los estrógenos, como la menarquia temprana, la nuliparidad o edad tardía del primer embarazo a término; la menopausia tardía y el uso de anticonceptivos hormonales, incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El 70 % de los tumores de mama invasivos sobreexpresan el receptor de estrógenos (RE) y el receptor de progesterona (RP), por lo que son referidos como positivos a receptores hormonales (RE+/RP+).¹⁰ Cuando los estrógenos interactúan con su receptor en el núcleo de la célula mamaria, desencadenan mecanismos genómicos que conducen a la transcripción de genes relacionados con la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis.¹¹ Además, los estrógenos ejercen su acción por vías no genómicas que resultan en la activación de RE citosólicos o unidos a la membrana plasmática. Esto promueve una rápida fosforilación de quinasas y receptores de factores de crecimiento, importantes para la regulación de la homeostasis celular. Entre ellos se activa el receptor 2 para el factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés), el cual se encuentra amplificado o sobreexpresado en el 20-30 % de los tumores de mama invasivos, lo que se asocia a un crecimiento y proliferación acelerados, y a un peor pronóstico de la evolución de la enfermedad.¹² Aproximadamente el 50 % de los casos HER2+ también expresan los receptores hormonales (RE+/RP+/HER2+),¹³ y alrededor del 10-20 % no expresan ninguno de estos receptores, por lo que se les conoce como triple negativos (RE-/RP-/HER2-).¹⁴

La prevalencia mundial de la obesidad ha aumentado en paralelo con el cáncer, hasta alcanzar proporciones epidémicas en los últimos años. La obesidad, además de ser una enfermedad en sí misma, incrementa el riesgo de otras enfermedades no transmisibles, como las cardiovasculares, la diabetes mellitus, las alteraciones endocrinas y metabólicas, algunos problemas psicológicos y ciertos tipos de

cáncer,^{15,16} en particular, el de esófago, páncreas, colorrectal, endometrio, riñón y mama.¹⁷ Se ha estimado que para el año 2030 se añadirán 10 millones de casos de cáncer a los que se diagnostican actualmente, si continúa la tendencia actual de crecimiento de la incidencia de obesidad.¹⁸

Pocos son los factores de riesgo asociados al cáncer de mama que pueden ser modificados. Entre ellos se encuentran los relacionados con los estilos de vida, como el consumo de bebidas alcohólicas, la dieta, la actividad física y el peso corporal.^{19,20} El índice de masa corporal (IMC) elevado se ha asociado con la incidencia del cáncer de mama positivo al RE en pacientes posmenopáusicas,^{21,22} probablemente por el incremento en la producción de estrógenos circulantes.²³ Posteriormente, se ha comprobado que la obesidad no solo se relaciona con la incidencia, sino que también es un factor que se asocia significativamente a un peor pronóstico de la enfermedad.^{24,25} Sin embargo, no está claro si la obesidad desempeña un papel diferente de acuerdo con la presencia o no de menopausia. Algunos estudios refieren una relación inversa entre el IMC y el riesgo de cáncer de mama en la premenopausia,¹⁷ mientras que otros demuestran un incremento en la mortalidad por esta causa en las mujeres premenopáusicas y en las posmenopáusicas.^{26,27}

Existen muy pocos estudios que estiman el impacto de la obesidad al diagnóstico sobre las características clinicopatológicas de las pacientes con cáncer de mama. No está bien definido si el aumento de la mortalidad observada en mujeres obesas con cáncer de mama se debe a la biología intrínseca de los tumores que se desarrollan en este tipo de pacientes. Además, a pesar de que la obesidad está ligada a algunos mecanismos biológicos que se asocian a la oncogénesis de la mama como la resistencia a la insulina, la inflamación, el desbalance de adipocitocinas y el metabolismo de los estrógenos, no está demostrado si estos mecanismos predicen el fenotipo agresivo de la enfermedad.^{28,29} El objetivo de este trabajo fue identificar la relación entre el IMC y las características clinicopatológicas de pacientes con cáncer de mama de acuerdo con la presencia o no de menopausia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, en el que participaron 47 mujeres con diagnóstico de carcinoma ductal invasivo en etapas tempranas, con edades comprendidas entre 36 y 84 años. Las participantes fueron reclutadas durante su hospitalización para recibir tratamiento quirúrgico en el INOR, La Habana, Cuba, en el periodo 2010-2011. Las mujeres con metástasis a distancia, historia previa de cáncer invasivo de otra localización o embarazadas, fueron excluidas del estudio. La presencia o no de menopausia fue definida teniendo en cuenta si a las pacientes se les había practicado una ooforectomía bilateral, o presentaban ausencia de sangrado en los 12 meses previos al estudio.

Se realizaron mediciones de peso (kg) y estatura (m). Se calculó el IMC ($\text{peso [kg]}/\text{talla[m]}^2$) para la clasificación de las pacientes según OMS,³⁰ en las categorías siguientes: peso normal (18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (25-29,9 kg/m²) y obesa (≥ 30 kg/m²).

A partir del procesamiento de las muestras de tejido por las técnicas histológicas convencionales,³¹ se determinaron las características anatomopatológicas: tamaño del tumor, presencia de ganglios linfáticos metastásicos, etapa clínica y grado histológico. Además, se determinó el estado de los RE, RP y HER2 por métodos inmunohistoquímicos (IHQ). Para el RE y el RP se utilizaron anticuerpos

monoclonales SP1 y SP2 (Anacrom Diagnósticos, S.L., España) y para HER2 se empleó un anticuerpo policlonal antihumano en conejo (juego de reactivos diagnósticos Hercep Test™, Dako, Dinamarca). Se utilizó un sistema de detección basado en el método de la estreptavidina-biotina-peroxidasa, con el empleo de 3,3 diaminobencidina (DAB) para el revelado de la reacción (Anacrom Diagnósticos, S.L., España).

En este trabajo se adopta una clasificación aproximada de subtipos moleculares de cáncer de mama determinada por el perfil inmunohistoquímico: RE/RP positivo (RE y/o RP+), RE/RP/HER2 positivo (RE y/o RP+ y HER2+), HER2 (ER-, PgR- y HER2+) y triple negativo (ER-, PgR- y HER2-).³²

Se determinaron media y desviación estándar de las variables cuantitativas, y distribuciones de frecuencia de las variables cualitativas. Se compararon los valores promedio globales del IMC y categorizado en peso normal y sobrepeso/obesa, según la presencia o no de menopausia, utilizando la prueba *t de Student* para muestras independientes. Se realizaron tabulaciones cruzadas de las variables relacionadas con las características clinicopatológicas y el subtipo molecular con el IMC (categorizado en normal y sobrepeso/obesa), utilizando la prueba chi cuadrado para evaluar la significación estadística de la posible asociación. En todos los casos se consideró un nivel de significación estadística de 0,05.

Esta investigación fue realizada cumpliendo con las regulaciones del Comité de Ética del INOR. Las participantes expresaron su disposición para participar en el estudio mediante un consentimiento informado, y se aseguró la confidencialidad de la información correspondiente a cada paciente.

Definición de términos y operacionalización de variables

Tamaño del tumor: se mide el tamaño del tumor en su diámetro mayor. Se clasifica en T1 (< 2 cm), T2 (> 2 cm y < 5 cm), T3 (> 5 cm) y T4 (cualquier tamaño). El riesgo de recaída es mayor cuanto más grande es el tumor.

Ganglios linfáticos metastásicos: se realiza el análisis de los ganglios linfáticos de la axila, puesto que se considera el primer sitio de extensión del tumor. Se clasifican en N0 (no existe metástasis en ganglios axilares), N1 (metástasis en 1 a 3 ganglios), N2 (4 a 9 ganglios) y N3 (10 o más ganglios). Mientras mayor es el número de ganglios afectados, mayor es el riesgo de recaída.

Grado histológico: describe el grado de diferenciación (maduración) de las células del tumor. Para ello considera la proliferación, a través del conteo mitótico patológico, además del pleomorfismo nuclear y la formación de túbulos.²³ Se clasifican en grado 1 (bien diferenciadas), grado 2 (moderadamente diferenciadas) y grado 3 (escasamente diferenciadas). Los tumores con grado histológico 1 son menos agresivos, en oposición a los tumores con grado histológico 3.

Etapa clínica: se determina de acuerdo con el tamaño del tumor (T), la presencia de nódulos o ganglios linfáticos metastásicos (N) y de metástasis a distancia (M) (sistema TNM).³³ Permite la clasificación en etapa I, II, III y IV. A medida que aumenta la etapa, el pronóstico es más desfavorable.

Clasificación en subtipos moleculares de cáncer de mama: esta clasificación, que fue propuesta por Perou y otros,³⁴ tiene un valor pronóstico y predictivo. Se basa en los perfiles de expresión génica obtenidos por *Microarrays* de ADN, lo que permite clasificar en subtipos luminal A y B, HER2 *array* y *Basal-like*. Sin embargo, el uso de esta tecnología en la práctica clínica es limitado por su alto costo, por lo

que algunos autores han propuesto clasificaciones aproximadas basadas en el perfil inmunohistoquímico, que es un método confiable y menos costoso.²⁸ Se dividen en las categorías siguientes: RE/RP positivo (luminal A), RE/RP/HER2 positivo (luminal B), HER2 positivo (HER2 *array*) y triple negativo (*Basal-like*). También se ha propuesto que aquellos tumores que solo expresan los receptores hormonales, pero la expresión del marcador de proliferación Ki67 es mayor que 14 %, se clasifican como luminal B.

Los subtipos que expresan los RE/RP tienen el mejor pronóstico y responden a la terapia endocrina. La expresión de HER2 es un factor de mal pronóstico, pero predice la respuesta a los tratamientos blanco-dirigidos con el trastuzumab. El subtipo triple negativo, que no expresa ninguno de estos receptores, es el de peor pronóstico, y solo se beneficia de los tratamientos convencionales con quimio y radioterapia.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 47 pacientes con carcinoma ductal invasivo, cuya media de edad fue de $58,23 \pm 12,71$ años. De ellas 14 eran premenopáusicas (36 a 49 años) y 33 posmenopáusicas (53 a 84 años). En la [tabla 1](#) se muestra la distribución del IMC entre las pacientes analizadas, de acuerdo con la presencia o no de menopausia. El IMC varió en el rango de 18,54 a 44,92 kg/m². No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedio globales de esta variable en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas ($26,76 \text{ kg/m}^2 \pm 5,26$ vs. $28,11 \pm 5,61 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,450$), ni en el análisis realizado por categorías del IMC.

Tabla 1. Distribución del índice de masa corporal (IMC) entre las pacientes estudiadas con cáncer de mama, de acuerdo con la presencia o no de menopausia

IMC (kg/m ²)	Presencia o no de menopausia				Total	p
	Premenopáusicas (36 a 49 años)		Posmenopáusicas (53 a 84 años)			
	n	Media \pm DS	n	Media \pm DS		
Peso normal	5	22,23 \pm 2,30	13	22,87 \pm 1,68	18	0,594
Sobrepeso/obesa	9	29,28 \pm 4,91	20	31,52 \pm 4,50	29	0,264
Total	14	26,76 \pm 5,36	33	28,11 \pm 5,61	47	0,450

Nota: se muestran las medias del IMC de acuerdo con la presencia o no de menopausia. Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student, y nivel de significación estadística $p < 0,05$.

La relación del IMC con las variables clínicopatológicas de la muestra total del estudio se muestra en la [tabla 2](#). No se encontraron diferencias significativas entre las categorías del IMC (peso normal y sobrepeso/obesa), y el tamaño del tumor, la presencia de ganglios linfáticos metastásicos, la etapa clínica y los subtipos moleculares. Sin embargo, los tumores de mama de pacientes clasificadas como sobrepeso u obesas, presentaron un grado histológico significativamente más alto, en comparación con los tumores de pacientes con peso normal ($p = 0,003$).

Tabla 2. Índice de masa corporal (IMC) y características clinicopatológicas de las pacientes con cáncer de mama (n= 47)

Características	IMC (kg/m ²)		Valor de p
	Peso normal n (%)	Sobrepeso/obesa n (%)	
Tamaño del tumor			
T1 (< 2 cm)	7 (38,9)	7 (24,1)	0,213
T2 (2 a 5 cm)	10 (55,6)	15 (51,7)	
T3 (> 5 cm)	1 (5,6)	7 (24,1)	
Ganglios linfáticos metastásicos			
N0	11 (61,1)	10 (34,5)	0,122
N1	4 (22,2)	15 (51,7)	
N2	3 (16,6)	4 (13,8)	
Etapas clínicas			
I	3 (16,6)	2 (6,9)	0,523
II	12 (66,6)	23 (79,3)	
IIIA	3 (16,6)	4 (13,8)	
Grado histológico			
1	3 (16,6)	0 (0,0)	0,003*
2	9 (50,0)	6 (20,7)	
3	6 (33,3)	23 (79,3)	
Subtipo molecular			
RE/RP	12 (66,6)	11 (37,9)	0,199
RE/RP/HER2	4 (22,2)	11 (37,9)	
Her-2	2 (11,1)	4 (13,8)	
Triple negativo	0 (0,0)	3 (10,3)	

* p < 0,05 estadísticamente significativo; RE: receptor de estrógenos; RP: el receptor de progesterona; N0: no existe metástasis en ganglios axilares, N1: metástasis en 1 a 3 ganglios; N2: 4 a 9 ganglios; T1, 2 y 3: clasificación del tumor según tamaño.

Cuando se evaluó la relación entre el IMC y las características clinicopatológicas de las pacientes con cáncer de mama, de acuerdo con la presencia o no de menopausia (tablas 3 y 4), no se hallaron diferencias significativas de las categorías del IMC (peso normal y sobrepeso/obesa), con relación al tamaño del tumor, la presencia de ganglios linfáticos metastásicos y la etapa clínica en ninguno de los dos grupos. Aunque se observa que la mayoría de las pacientes posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad presentaban afectación ganglionar en 4 a 9 ganglios (N1), que es una condición de peor pronóstico. Nuevamente el grado histológico alto se asoció significativamente con un elevado IMC, tanto para las pacientes premenopáusicas (p= 0,038), como para las posmenopáusicas (p= 0,037). En el grupo de las premenopáusicas no se encontraron diferencias significativas con respecto a los subtipos moleculares, pero se observa un predominio del subtipo RE/RP (66,7 %) entre las pacientes con sobrepeso u obesas. Adicionalmente, en el grupo de posmenopáusicas se observó un predominio significativo del subtipo RE/RP/HER2 positivo en las pacientes con IMC elevado (p= 0,032).

En todos los análisis realizados se observa que la mayoría de las pacientes (74,5 %) que participaron en nuestro estudio se clasificaron en etapa II por el sistema TNM,³³ lo que está relacionado con que la generalidad de los casos que son atendidos en el Servicio de Mastología del INOR, en etapas tempranas, se diagnostican en este estadio.

Tabla 3. Índice de masa corporal (IMC) y características clinicopatológicas de las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama (n= 14)

Características	IMC (kg/m ²)		Valor de p
	Peso normal n (%)	Sobrepeso/obesa n (%)	
Tamaño del tumor			
T1 (< 2 cm)	3 (60,0)	3 (33,3)	0,326
T2 (2 a 5 cm)	2 (40,0)	3 (33,3)	
T3 (> 5 cm)	0 (0,0)	3 (33,3)	
Ganglios linfáticos metastásicos			
N0	3 (60,0)	2 (22,2)	0,326
N1	1 (20,0)	5 (55,5)	
N2	1 (20,0)	2 (22,2)	
Etapa clínica			
I	1 (20,0)	1 (11,1)	0,823
II	3 (60,0)	5 (55,6)	
IIIA	1 (20,0)	3 (33,3)	
Grado histológico			
1	1 (20,0)	0 (0,0)	0,038*
2	4 (80,0)	3 (33,3)	
3	0 (0,0)	6 (66,7)	
Subtipo molecular			
RE/RP	2 (40,0)	6 (66,7)	0,152
RE/RP/HER2	2 (40,0)	0 (0,0)	
Her-2	1 (20,0)	1 (11,1)	
Triple negativo	0 (0,0)	2 (22,2)	

* p < 0,05 estadísticamente significativo; RE: receptor de estrógenos; RP: el receptor de progesterona; N0: no existe metástasis en ganglios axilares, N1: metástasis en 1 a 3 ganglios; N2: 4 a 9 ganglios; T1, 2 y 3: clasificación del tumor según tamaño.

Tabla 4. Índice de masa corporal (IMC) y características clinicopatológicas de las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama (n= 33)

Características	IMC (kg/m ²)		Valor de p
	Peso normal n (%)	Sobrepeso/obesa n (%)	
Tamaño del tumor			
T1 (< 2 cm)	4 (30,8)	4 (20,0)	0,558
T2 (2 a 5 cm)	8 (61,5)	12 (60,0)	
T3 (> 5 cm)	1 (7,7)	4 (20,0)	
Ganglios linfáticos metastásicos			
N0	8 (61,5)	8 (40,0)	0,302
N1	3 (23,1)	10 (50,0)	
N2	2 (15,4)	2 (10,0)	
Etapa clínica			
I	2 (15,4)	1 (5,0)	0,319
II	9 (69,2)	18 (90,0)	
IIIA	2 (15,4)	1 (5,0)	
Grado histológico			
1	2 (15,4)	0 (0,0)	0,037*
2	5 (38,5)	3 (15,0)	
3	6 (46,1)	17 (85,0)	
Subtipo molecular			
RE/RP	10 (76,9)	5 (25,0)	0,032*
RE/RP/HER2	2 (15,4)	11 (55,0)	
Her-2	1 (7,7)	3 (15,0)	
Triple negativo	0 (0,0)	1 (5,0)	

* p < 0,05 estadísticamente significativo; RE: receptor de estrógenos; RP: el receptor de progesterona; N0: no existe metástasis en ganglios axilares, N1: metástasis en 1 a 3 ganglios; N2: 4 a 9 ganglios; T1, 2 y 3: clasificación del tumor según tamaño.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio mostraron una asociación significativa entre el IMC elevado y un alto grado histológico, tanto para pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas con cáncer de mama. El grado histológico elevado se asocia con un fenotipo más agresivo del cáncer de mama.³⁵ Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros investigadores, que hallaron asociación entre el IMC y el alto grado histológico en mujeres pre y posmenopáusicas de diferentes etnicidades: afroamericanas,³⁶ danesas,³⁷ iraníes³⁸ y asiáticas.¹⁷ En otro estudio llevado a cabo en mujeres tunecinas, *Bouguerra* y otros, encontraron resultados similares. Además, demostraron que el IMC es un marcador específico para predecir el cáncer de mama grado 3, por lo que sugieren que la obesidad puede ser considerada como un marcador confiable para el cáncer de mama agresivo.³⁹ Esta observación también fue descrita por *Hajian-Tilaki* y otros en 2011.⁴⁰ Sin embargo, algunos autores describieron que el grado histológico estaba asociado con un elevado IMC, solo en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama positivo al RE.⁴¹

Adicionalmente, en la población estudiada se observó un predominio significativo del IMC elevado en el subtipo RE/RP/HER2 positivo entre las mujeres posmenopáusicas. Estos resultados son consistentes con los reportados por otros autores, que solo encontraron asociación entre la obesidad y este subtipo en mujeres posmenopáusicas.²⁷ No obstante, existe controversia sobre el estatus de

los receptores hormonales en mujeres obesas. Algunos autores no hallaron diferencias significativas entre subtipos moleculares, por lo que sugieren que la influencia de la obesidad en las características agresivas de los tumores de mama está mediada por otros factores, además de los estrógenos.⁴² Varios estudios concluyeron que las mujeres posmenopáusicas desarrollaron, con mayor frecuencia, tumores de mama positivos al RE y al RP,⁴³ mientras que otros mostraron que la obesidad y el sobrepeso incrementan el riesgo de desarrollar el subtipo triple negativo, particularmente en mujeres premenopáusicas.⁴⁴ En nuestro trabajo, aunque no se alcanzó la significación estadística, la mayoría de las pacientes premenopáusicas con sobrepeso u obesidad corresponden al subtipo RE/RP positivo.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre el IMC y el tamaño del tumor, la etapa clínica y la presencia de ganglios linfáticos metastásicos, lo cual está en concordancia con lo reportado por otros autores,⁴⁵ y difiere de algunos investigadores que hallaron asociación entre estas variables.^{46,26} El hecho de que la mayoría de los casos que son atendidos en el Servicio de Mastología del INOR en etapas tempranas se diagnostican en etapa II, influye en que exista un predominio de este tipo de pacientes en nuestro estudio, aunque no se encontraron diferencias significativas con relación a esta variable. No obstante, es importante señalar que las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas con sobrepeso/obesas presentan un peor pronóstico, que aquellas con peso normal que se encuentran en estadios más avanzados de la enfermedad. Varios análisis han indicado que las pacientes con un riesgo de recurrencia relativamente bajo, como las que no presentan afectación ganglionar y expresan los receptores hormonales, la obesidad constituye un factor agravante, ya que incrementa la incidencia del cáncer de mama contralateral, los tumores primarios en otras localizaciones y la muerte por causas no relacionadas con el cáncer.⁴⁷ En el grupo de pacientes posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad incluidas en nuestra investigación, la mayoría presentaron afectación ganglionar, aunque no se obtuvieron diferencias significativas. *Yanai* y otros, encontraron mayor presencia de estos ganglios en mujeres premenopáusicas con elevado IMC.⁴²

En los últimos años, la investigación científica se ha enfocado en los mecanismos a través de los cuales la obesidad incrementa la incidencia y produce una evolución desfavorable de los pacientes con cáncer. En realidad, las vías a través de las cuales el IMC elevado interviene en el cáncer de mama no se conocen con exactitud. Además del desbalance del metabolismo de los estrógenos, se han sugerido otros mecanismos, como los elevados niveles sanguíneos de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, lo que puede promover el desarrollo de tumores en las personas obesas;⁴⁸ la secreción de adipocitocinas por el tejido adiposo puede estimular la angiogénesis y el crecimiento de las células malignas,^{16,49} además de modular la respuesta inmune antitumoral.⁵⁰ Adicionalmente, la obesidad está asociada con elevados niveles de citocinas proinflamatorias, que pueden generar un estado de inflamación crónica de bajo grado que propicia el desarrollo del cáncer.^{51,52}

El cáncer de mama positivo al RE -que es el mayoritario- muestra una mayor expresión de los componentes de las vías del factor de crecimiento de la insulina, las proteínas Ras, la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés), y existe una interacción entre las vías de señalización de la insulina y la de los estrógenos.⁵³ La hiperinsulinemia y el síndrome de resistencia a la insulina, relacionados con la obesidad, se han asociado a un incremento de la recurrencia,⁵⁴ y elevados niveles de péptido C se corresponden con un aumento del riesgo de muerte, específicamente en cáncer de mama RE positivo.⁵⁵ La leptina, que se incrementa proporcionalmente con el aumento del tejido adiposo, interactúa funcionalmente con las vías de señalización de los estrógenos, lo que puede

contribuir al crecimiento del cáncer de mama dependiente de esta hormona sexual.⁵⁶

A pesar de que nuestros resultados muestran que las mujeres obesas y con sobrepeso desarrollaron fenotipos agresivos de cáncer de mama, independientemente de la presencia o no de menopausia, el estatus menopáusico puede tener una gran influencia en la incidencia y el pronóstico del cáncer de mama. Las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo más alto (1,11:1,08-1,14) de desarrollar cáncer de mama, que las mujeres premenopáusicas (0,99:0,97-1,01) como resultado de un IMC elevado.⁵⁷ Sin embargo, el resultado clínico es más desfavorable cuando esta neoplasia se diagnostica en mujeres de 40 años o más jóvenes, ya que se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral, recurrencia local o a distancia, y subsecuente mortalidad.⁵⁸

La relación inversa entre el aumento del IMC y el riesgo de cáncer de mama reportada previamente, se ha observado solo en mujeres premenopáusicas de origen caucásico, en contraste con lo observado en poblaciones de Asia y del Pacífico, donde se reportó un incremento del 15 % en el riesgo por cada 5 kg/m² del IMC.^{18,59} La variación observada entre grupos étnicos puede ser debido a las diferencias en el tamaño del cuerpo y la distribución de la grasa,⁶⁰ por lo que se ha sugerido que, en algunas poblaciones, el IMC es una medida demasiado rudimentaria de la grasa corporal para explicar la relación entre la adiposidad y el cáncer de mama premenopáusico.⁶¹

En Cuba, según los datos de las encuestas nacionales de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles, el sobrepeso y la obesidad en la población adulta han tenido un comportamiento ascendente: 32 % (1995),⁶² 42,6 % (2001)⁶³ y 44,8 % (2010-2011).⁶⁴ También se observa un aumento del sedentarismo: 33,2 % (1995), 43,5 % (2001) y 56 % (2010-2011) en la población cubana.^{64,65} En todas las regiones del país se encontró una mayor prevalencia de la obesidad para el sexo femenino, lo cual es similar al comportamiento de algunos países desarrollados y del área de América Latina y el Caribe.⁶⁶ Adicionalmente, en la *III Encuesta de factores de riesgo* se reporta que aproximadamente un cuarto de la población total mantiene una mayor proporción de grasa depositada alrededor de la cintura, respecto a la zona de las caderas, y la prevalencia de adiposidad central es mayor en las mujeres.⁷ Simultáneamente, en los últimos años se ha observado un incremento en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres cubanas.²⁻⁵

Teniendo en cuenta las evidencias que vinculan a la obesidad con el desarrollo y el pronóstico desfavorable de esta neoplasia,¹⁸ se impone la necesidad de fomentar acciones para su disminución, especialmente por ser uno de los pocos factores de riesgo que pueden ser modificados. Entre las posibles estrategias de prevención que podrían llevarse a cabo se encuentran la adherencia a la dieta mediterránea,⁶⁷ la pesquisa activa en mujeres con elevado IMC,⁶⁸ y la promoción de la pérdida de peso intencional como arma preventiva para disminuir la incidencia y evitar la progresión del cáncer. Esta reducción mejora los marcadores subrogados de riesgo del tumor y la progresión. En la actualidad se llevan a cabo dos estudios prospectivos para corroborar su efecto sobre la supervivencia y las enfermedades asociadas.^{69,70}

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como la utilización de un tamaño de muestra pequeño y no tener disponibles los datos del marcador de proliferación Ki67 para delimitar los subtipos moleculares luminal A y B, específicamente para el subgrupo de tumores que solo expresan los receptores hormonales, pero la expresión de Ki67 es superior al 14 %, ⁷¹ ya que en el momento de obtención de las

muestras esta prueba no estaba disponible en nuestra institución. Adicionalmente, el hecho de utilizar el IMC como marcador subrogado del estado energético, es menos exacto que la circunferencia de la cintura,^{72,42} ya que la distribución de la grasa corporal varía (difusa o localizada, básicamente en el abdomen), lo cual reviste especial interés desde el punto de vista clínico, y debe tenerse en cuenta para futuras investigaciones. Otra restricción de nuestro trabajo es que no se indagó acerca del uso de la terapia hormonal de reemplazo (THR), lo cual se ha definido como un factor que modifica la asociación entre el IMC y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Esta relación es más fuerte para las mujeres que nunca han utilizado esta terapia, lo cual sugiere que las hormonas sexuales endógenas están en la vía causal entre la adiposidad y el surgimiento de esta neoplasia.⁷³

En conclusión, estos resultados muestran que las mujeres obesas y con sobrepeso desarrollan fenotipos agresivos de cáncer de mama, independientemente de la presencia o no de menopausia. Además, entre las mujeres posmenopáusicas con IMC elevado predomina el subtipo positivo al RE o RP/receptor 2 para el HER2. Esta investigación revela la necesidad de realizar nuevos estudios para comprender la interacción entre los factores del hospedero, como la obesidad y los factores relacionados con el tumor, como el subtipo. De esta forma se podrán identificar los elementos relevantes para la prevención y el manejo clínico de las pacientes obesas con cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Cuba. Minsap. Anuario estadístico de salud. Dirección Nacional de Registros médicos y estadísticas de salud [homepage en Internet]; La Habana, 1998 [citado 13 de abril de 2016]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario/?IsisScript=anuario/iah.xis&tag5003=anuario&tag5021=e&tag6000=B&tag5013=GUEST&tag5022=1998>
3. Cuba. Minsap. Anuario estadístico de salud. Dirección Nacional de Registros médicos y estadísticas de salud [homepage en Internet]; La Habana, 2004 [citado 13 de abril de 2016]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario/?IsisScript=anuario/iah.xis&tag5003=anuario&tag5021=e&tag6000=B&tag5013=GUEST&tag5022=2004>
4. Cuba. Minsap. Anuario estadístico de salud. Dirección Nacional de Registros médicos y estadísticas de salud [homepage en Internet]; La Habana, 2014 [citado 13 de abril de 2016]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
5. Cuba. Minsap. Anuario estadístico de salud. Dirección Nacional de Registros médicos y estadísticas de salud [homepage en Internet]; La Habana, 2015 [citado 13 de abril de 2016]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf

6. Bell DW. Our changing view of the genomic landscape of cancer. *J Pathol.* 2010;220(2):231.
7. Lippman ME. Cáncer de mama. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 19na. edición [libro en Internet]. New York, NY: McGraw-Hill; 2016 [citado 13 de abril de 2016]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114915085>
8. Velculescu VE. Defining the blueprint of the cancer genome. *Carcinogenesis.* 2008;29(6):1087.
9. Copeland NG, Jenkins NA. Deciphering the genetic landscape of cancer-from genes to pathways. *Trends Genet.* 2009;25(10):455.
10. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and Practice of Oncology.* 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 4989-5164.
11. Hankinson SE, Eliassen AH. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;106:24-30.
12. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy.* 2nd ed. Baltimore: Wolters Kluwer Health; 2008. p. 701-18.
13. Mehta A, Tripathy D. Co-targeting estrogen receptor and HER2 pathways in breast cancer. *The Breast.* 2014;23:2-9.
14. Aysola K, Desai A, Welch C, Xu J, Qin Y, Reddy V, et al. Triple negative breast cancer-an overview. *HeredGenet.* 2013(suppl 2). doi:10.4172/2161-1041.S2-001.
15. Peña M, Bacallao J. La obesidad en la pobreza: un problema emergente en las Américas. *Rev Futuros México.* 2005;(3):10.
16. World Health Organization. *The world health report 2002. Reducing risks, promoting healthy life.* Geneva: WHO; 2002.
17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-78.
18. Cairns BJ. Cancer and high body-mass index: global burden, global effort. *Lancet Oncol.* 2015;16:3-4.
19. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14:665-78.

20. Yaw YH, Shariff ZM, Kandiah M, Weay YH, Saibul N, Sariman S, et al. Diet and physical activity in relation to weight change among breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:39-44.
21. Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, Maftoon F, Vahdaninia M, Ansari M, et al. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC Cancer*. 2008;8:278.
22. Emaus A, Veierød MB, Tretli S, Finstad SE, Selmer R, Furberg AS, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121:651-60.
23. Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, Castillo A, Slattery ML, Sternfeld B, et al. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2008;19:1319-28.
24. Santillán JG, Mendieta H, Gómez LM, Torres JJ, González JM, Hernández LV, et al. The Tetrad BMI, Leptin, Leptin/Adiponectin (L/A) Ratio and CA 15-3 are Reliable Biomarkers of Breast Cancer. *J Clin Lab Anal*. 2013;27:12-20.
25. Sparano JA, Wang M, Zhao F, Stearns V, Martino S, Ligibel JA, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer*. 2012;118:5937-46.
26. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2009-14.
27. Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, Flagg EW, Porter PL, Stevens J, et al. General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1871-7.
28. Chlebowski R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Manson JE, Aragaki AK, Rohan T, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2844-52.
29. Khan S, Shukla S, Sinha S, Meeran SM. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24(6):503-13.
30. WHO. Global database on body mass index, BMI classification [homepage en Internet]; 2008 [citado 15 de abril de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html&
31. Kiernan JA. *Histological and Histochemical Methods. Theory and Practice*. 4th edition. Oxford, UK: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2010. p. 12-141.
32. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, AbiRaad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26:2373-8.

33. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. 6thed. New York: International Union Against Cancer, Wiley-liss; 2002. p. 131-41.
34. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-52.
35. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histo-pathology*. 1991;19(5):403-10.
36. Zhu K, Caulfield J, Hunter S, Roland CL, Payne-Wilks K, Texter L. Body mass index and breast cancer risk in African American women. *Ann Epidemiol*. 2005;15:123-8.
37. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:25-31.
38. Kaviani A, Neishaboury M, Mohammadzadeh N, Ansari-Damavandi M, Jamei K. Effects of obesity on presentation of breast cancer, lymph node metastasis and patient survival: a retrospective review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:2225-9.
39. Bouguerra H, Guissouma H, Labidi S, Stambouli N, Marrakchi R, Chouaib S, et al. Breast cancer in Tunisia: association of body mass index with histopathological aspects of tumors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15:6805-10.
40. Hajian-Tilaki KO, Gholizadehpasha AR, Bozorgzadeh S, Hajian-Tilaki E. Body mass index and waist circumference are predictor biomarkers of breast cancer risk in Iranian women. *Med Oncol*. 2011;28:1296-301.
41. Santa-Maria CA, Yan J, Xie XJ, Euhus DM. Aggressive estrogen-receptor-positive breast cancer arising in patients with elevated body mass index. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(2):317-23.
42. Yanai A, Miyagawa Y, Murase K, Imamura M, Yagi T, Ichii S, et al. Influence of body mass index on clinicopathological factors including estrogen receptor, progesterone receptor, and Ki67 expression levels in breast cancers. *Int J Clin Oncol*. 2014;19:467-72.
43. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, et al. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:263-7.
44. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast*. 2013;22:344-50.
45. Keskin O, Aksoy S, Babacan T, Sarici F, Kertmen N, Solak M, et al. Impact of the obesity on lymph node status in operable breast cancer patients. *J BUON*. 2013;18:824-30.

46. Singh AK, Pandey A, Tewari M, Pratyush DD, Singh HK, Pandey HP, et al. Obesity augmented breast cancer risk: a potential risk factor for Indian women. *J Surg Oncol*. 2011;103:217-22.
47. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Raich P, Anderson SJ, Somkin C, et al. Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97:245-54.
48. Belardi V, Gallagher EJ, Novosyadlyy R, LeRoith D. Insulin and IGFs in obesity-related breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18:277-89.
49. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831:1533-41.
50. Catalan V, Gomez J, Rodriguez A, Frühbeck G. Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol*. 2013;4:275.
51. Ferguson RD, Gallagher EJ, Scheinman EJ, Damouni R, Le Roith D. The epidemiology and molecular mechanisms linking obesity, diabetes, and cancer. *Vitam Horm*. 2013;93:51-98.
52. Simpson ER, Brown KA. Obesity and breast cancer: role of inflammation and aromatase. *J Mol Endocrinol*. 2013;51:T51-T59.
53. Yee D, Lee AV. Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000;5:107-15.
54. Goodwin PJ, Ennis M, Bahl M, Fantus IG, Pritchard KI, Trudeau ME, et al. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:517-25.
55. Irwin ML, Duggan C, Wang CY, Smith AW, Mc Tiernan A, Baumgartner RN, et al. Fasting C-peptide levels and death resulting from all causes and breast cancer: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol*. 2011;29:47-53.
56. Andò S, Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Catalano S. The multifaceted mechanism of Leptin signaling within tumor microenvironment in driving breast cancer growth and progression. *Front Oncol*. 2014;4:340.
57. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*. 2016;42:1-8.
58. Brenner DR, Brockton NT, Kotsopoulos J, Cotterchio M, Boucher BA, Courneya KS, et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors. *Cancer Causes Control*. 2016;27(4):459-72.

59. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Systematic Literature Review. Continuous Update Report. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer [homepage en Internet]; AICR, 2008 [citado 15 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.wcrf.org/>
60. Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, Flagg EW, Porter PL, Stevens J, et al. General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1871-7.
61. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nature Review/Cancer.* 2015;(15):484-98.
62. Cuba. Minsap. Factores relacionados con el comportamiento. Proyecciones de Salud Pública de Cuba para el año 2015. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
63. Jiménez-Acosta S, Díaz-Sánchez ME, García-Roche RG, Bonet-Gorbea M, Wong-Ordóñez I. Cambios en el estado nutricional de la población cubana adulta de diferentes regiones de Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2012;50(1):4-13.
64. Bonet-Gorbea M, Varona-Pérez P. III Encuesta Nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba 2010-2011. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015.
65. Hernández M, Porrata C, Jiménez S, Rodríguez A, Carrillo O, García A. Recomendaciones nutricionales para la población cubana. La Habana: Editorial Centro de Documentación e Información Científico-Técnica; 2009.
66. Maíz GA. Obesidad. Epidemia mundial. Consecuencias patológicas de la obesidad: hipertensión arterial y diabetes mellitus y dislipidemia. *Bol Escuela Med [serie en Internet].* 1997 [citado 20 de noviembre de 2015];26(1). Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/obesidad/ConsecuenciasPatologicas.html>
67. Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC cohort. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:620-5.
68. Santillan JG, Mendieta H, Gomez LM, Torres JJ, González JM, Hernández LV, et al. The tetrad BMI, leptin, leptin/adiponectin (L/A) ratio and CA 15-3 are reliable biomarkers of breast cancer. *J Clin Lab Anal.* 2013;27:12-20.
69. Rack B, Andergassen U, Neugebauer J, Salmen J, Hepp P, Sommer H, et al. The German SUCCESS C study-the first European lifestyle study on breast cancer. *Breast Care.* 2010;5:395-400.
70. Rock CL, Byers T, Colditz GA, Demark-Wahnefried W, Ganz PA, Wolin KY, et al. Reducing breast cancer recurrence with weight loss, a vanguard trial: the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) trial. *Contemp Clin Trials.* 2013;34:288-95.

71. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch Ch, Marschner N, Möbus V, et al. 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus-Opinion of a German Team of Experts (Zurich 2013). *Breast Care*. 2013;8:221-9.

72. Daniels SR. The use of BMI in the clinical setting. *Pediatrics*. 2009;124(suppl 1):S35-S41.

73. Renehan AG. Obesity and cancer: clinical epidemiology. In: Bray GA & Bouchard C. *Handbook of Obesity, Two Volume Set. Section 5. Vol 1. 3rd ed.* Boca Raton: CRC Press Taylor and Francis Group; 2014. p. 561-72.

Recibido: 7 de enero de 2016.

Aprobado: 19 de abril de 2016.

Maydelín Frontela Noda. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Calle 29 y F, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: maydefrontela@infomed.sld.cu