



Trabajo Fin de Grado

Cáncer de mama y obesidad: Correlación entre IMC e intensidad del tratamiento quimioterápico.

Breast cancer and obesity: Correlation between BMI and intensity of chemotherapy treatment.

Autora

Izarbe Delgado Español

Director

Antonio Antón Torres

Facultad de Medicina
Año 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. CÁNCER MAMA.....	3
2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	3
2.2.2 FACTORES DE RIESGO	4
2.2.3 CLASIFICACIÓN	5
2.2.4 DIAGNÓSTICO	6
2.2.5 TRATAMIENTO	8
2.2. OBESIDAD	10
2.3. QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON OBESIDAD	12
2.3.1 ¿QUÉ CAMBIOS METABÓLICOS INDUCE LA QUIMIOTERAPIA?	12
2.3.2 ¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS PRODUCE LA QUIMIOTERAPIA?	13
2.3.4 ¿HAY EVIDENCIA DE QUE LA DOSIFICACIÓN AJUSTADA A LA SUPERFICIE CORPORAL REAL AUMENTA LA TOXICIDAD EN PACIENTES OBESOS CON CÁNCER?	15
2.3.5 ¿EXISTE EVIDENCIA DE QUE UNA DOSIS INFERIOR COMPROMETE LA EFICACIA EN PACIENTES OBESOS CON CÁNCER?	16
2.3.6 SI UN PACIENTE OBESO EXPERIMENTA TOXICIDAD DE ALTO GRADO, ¿LAS DOSIS O FRECUENCIA DE LA QUIMIOTERAPIA DEBEN MODIFICARSE DE FORMA DIFERENTE A LOS PACIENTES NO OBESOS?	16
2.3.7 ¿CÓMO SE DEBE CALCULAR EL ÁREA DE SUPERFICIE CORPORAL? ¿CUÁL ES LA MEJOR FÓRMULA PARA USAR EN PACIENTES OBESOS CON CÁNCER?.....	17
2.3.8 ¿LA EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA ES IGUAL EN PACIENTES OBESOS QUE EN NO OBESOS INDEPENDIENTEMENTE DE LA DOSIS?	17
3. OBJETIVOS.....	19
4. MATERIAL Y MÉTODOS	19
5. RESULTADOS	22
6. DISCUSIÓN	26
7. CONCLUSIÓN.....	28
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

1. RESUMEN

RESUMEN

Introducción: La obesidad y el cáncer de mama constituyen dos patologías muy prevalentes en la actualidad y con gran impacto en la sociedad. Los estudios sugieren peores resultados en mujeres obesas con cáncer de mama. Una posible razón podría ser que los oncólogos por miedo a una mayor toxicidad en pacientes obesos reducen las dosis de quimioterapia.

Objetivos: El objetivo de este estudio es comparar las tasas de toxicidad, entendida como reducción de intensidad de dosis, entre pacientes obesos y no obesos, durante el tratamiento con quimioterapia en el cáncer de mama, según el tipo de régimen administrado.

Materiales y métodos: estudio de cohortes, retrospectivo, descriptivo, no aleatorizado, en el que a través del registro electrónico de prescripción de quimioterapia se identificaron pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante en el Hospital Universitario Miguel Servet durante 2012. Se compararon las tasas de reducción de intensidad de dosis en pacientes obesos y no obesos, según el tipo de régimen administrado.

Resultados: En total 130 pacientes fueron seleccionadas: 26 (20%) obesidad ($IMC \geq 30$), 74(56,92%) sobrepeso ($IMC \geq 25 < 30$) y 30(23,07%) tenían peso normal ($IMC < 25$). Nueve pacientes (5 con sobrepeso y 4 obesas) recibieron una dosis inicial inferior de quimioterapia, de las cuales 2 (22,2%) presentaron una disminución de intensidad de dosis posterior. De las 121 restantes que recibieron inicialmente dosis según su superficie corporal, a 32 (26,4%) se les redujo la intensidad de dosis.

Conclusión: En primer lugar, una dosificación inicial inferior en pacientes con sobrepeso y/o obesidad no conlleva menores tasas de toxicidad; y en segundo lugar, los pacientes con sobrepeso y/o obesidad con dosis ajustadas según superficie corporal no presentaron mayores tasas de toxicidad que los pacientes con peso normal.

Palabras clave: Cáncer de mama. Obesidad. Quimioterapia. Dosis reducida. Toxicidad.

ABSTRACT

Introduction: Obesity and breast cancer are two pathotologies that are endemic in the world today and which have a great impact on society. Studies suggest worse outcomes in obese women with breast cancer. One potential reason may be that oncologists 'dose cap' adjuvant chemotherapy in obese patients in order to avoid excessive toxicity.

Objective: The objective of this study was to compare toxicity rates, understood as reduction of dose intensity, between obese and non-obese women during chemotherapy for breast cancer, adjusting for regimen type.

Materials and methods: retrospective, descriptive, non-randomized cohort study, in which, through the electronic record of chemotherapy prescription, patients with early breast cancer who initiated neoadjuvant or adjuvant chemotherapy at the Miguel Servet University Hospital during 2012 were compared. Dose intensity reduction rates in obese and non-obese patients, according to the type of regimen administered.

Results: In total, 130 patients were eligible: 26(20%) were obese ($BMI \geq 30$), 74(56,92%) were overweight ($BMI \geq 25 - < 30$) and 30(23,07%) were normal bodyweight ($BMI < 25$). Nine patients (5 overweight, 4 obese) in the obese group received a first dose-capped chemotherapy, which 2 (22.2%) presented a decrease in dose intensity later. Of the remaining 121 that initially received doses according to their body surface area, 32 (26.4%) had dose intensity reduced.

Conclusion: Firstly, a lower initial dosage in patients with overweight and/or obesity does not lead to lower toxicity rates; Secondly, patients with overweight and/or obesity with adjusted doses according to body surface affected did not show higher toxicity rates than patients with normal weight.

Key words: Breast cancer. Obesity. Chemotherapy. Dose capping. Toxicity.

2. INTRODUCCIÓN

El término cáncer comprende un conjunto extenso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo. Constituye una de las principales causas de morbilidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados por los proyectos EUCAN y GLOBOCAN, de la OMS). Los tumores más frecuentes a nivel mundial son el cáncer de pulmón seguido del cáncer de mama, y colón (1).

De las causas conocidas de cáncer, los factores genéticos y hereditarios sólo explican 5-10%, correspondiendo el resto a factores ambientales y estilos de vida, entre ellos la obesidad. Dada la alta prevalencia tanto del cáncer como de la obesidad es importante conocer los mecanismos biológicos que subyacen a esta asociación y el manejo del cáncer en este prototipo de pacientes.

2. 1. CÁNCER MAMA

2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la glándula mamaria. Constituye el tumor más frecuente en la población femenina de todo el mundo, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo (1,2).

A nivel mundial, se diagnosticaron aproximadamente 1.671.149 casos nuevos de cáncer de mama en el año 2012 (1,3).

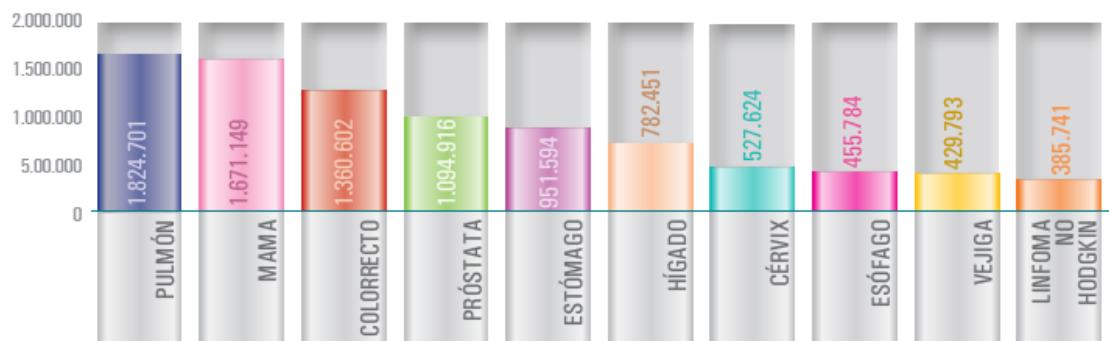


Figura 1. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012 (excluidos los tumores no cutáneos no melanomas). SEOM (1).

En España, se diagnosticaron 26.370 casos nuevos en el año 2017 (1). La mayoría de los casos se diagnostican en edades comprendidas entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres (2).

El cáncer de mama fue la causa de 521.907 muertes en todo el mundo en el año 2012, siendo la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres (1,3). En España,

constituye la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres con 6.385 fallecimientos en el año 2016 (1).

En cuanto a las cifras de prevalencia a los 5 años, en el año 2012 el cáncer de mama era el tumor más prevalente tanto a nivel mundial (6.232.1008 casos) como en España (104.405 casos) (1,3). La supervivencia ha mejorado considerablemente en los últimos años gracias a las campañas de diagnóstico precoz y a los avances en el tratamiento alcanzando una supervivencia global a los 5 años del diagnóstico del 82,8% en nuestro país (Eurocare-4), por encima de la media europea y similar a los países con las mejores cifras de supervivencia (2).

2.1.2 FACTORES DE RIESGO

La etiología del cáncer de mama es multifactorial y en gran medida desconocida. Se conocen los siguientes factores de riesgo (4,5):

- **Factores hormonales y reproductivos:** caracterizados por una exposición prolongada a los estrógenos como se produce en la menarquia temprana (antes de los 12 años), menopausia tardía, nuliparidad, edad tardía en el primer embarazo y terapia hormonal sustitutiva.
- **Dieta y estilo de vida:** el sobrepeso en pacientes posmenopáusicas aumenta 2-3 veces el riesgo de padecer cáncer de mama, debido a la formación de estrógenos en el tejido adiposo. La actividad física ha demostrado que previene el cáncer de mama y las recaídas, gracias a los cambios en los ciclos ovulatorios y a la disminución del peso y la grasa corporal en las mujeres.
- **Edad y género:** el hecho de ser mujer es el principal factor de riesgo, y su incidencia aumenta con la edad hasta los 50-65 años.
- **Historia familiar y personal:** las pacientes que han padecido un cáncer de mama tienen un riesgo aumentado de desarrollar un nuevo cáncer, ya sea en la misma mama o contralateral. Respecto a la historia familiar, el riesgo es mayor entre las mujeres con familiares de primer grado afectados por esta enfermedad.
- **Antecedentes de patología mamaria:** lesiones proliferativas con atipia, hiperplasia ductal atípica y carcinoma lobulillar *in situ*.
- **Factores ambientales:** las radiaciones ionizantes, fundamentalmente en la infancia y la adolescencia con un período de latencia de 10 a 15 años.
- **Factores genéticos:** se estima que entre el 5 - 10% de los cánceres de mama son hereditarios. Los genes conocidos más importantes son *BCRA1* y *BCRA2* con un patrón de herencia autosómico dominante. El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida se sitúa alrededor del 60% en las portadoras de *BRCA1* y del 50% en las de *BRCA2*. En estas pacientes los tumores aparecen a una edad más temprana, frecuentemente son bilaterales y con un comportamiento más agresivo.

2.1.3 CLASIFICACIÓN

La clasificación histológica se basa en la anatomía de la glándula mamaria. La mayoría de los tumores malignos de la mama surgen del epitelio de los conductos y son carcinomas. Otros tipos menos frecuentes son los linfomas, sarcomas, melanomas y las metástasis de carcinomas renales o pulmonares.

Los carcinomas se clasifican fundamentalmente en dos grupos: *in situ* e infiltrantes. Los primeros, carcinomas *in situ*, los define el hecho de que células tumorales no sobrepasan la membrana basal, por lo que no invaden el estroma adyacente, ni se diseminan a los ganglios de la axila. Hay dos subtipos, el carcinoma ductal *in situ* (CDIS), que se origina en el epitelio ductal, y el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), que proviene del epitelio de la unión ducto-lobulillar.

Los carcinomas infiltrantes son los más frecuentes, y se caracterizan en que las células tumorales invaden el estroma circundante y pueden metastatizar. A su vez se divide en carcinoma ductal infiltrante (70%-80%), carcinoma lobulillar infiltrante (5-10%), carcinoma medular (1-10%), carcinoma tubular (2%), carcinoma mucinoso o coloide (1-2%) y carcinoma micropapilar (2%) (4).

La experiencia acumulada a lo largo de los años puso de manifiesto que no todos los cánceres de mama tienen un comportamiento biológico similar, al observarse diversas respuestas al tratamiento en pacientes con idéntico estadio tumoral, surgiendo de este modo la clasificación molecular. Se han descrito los siguientes subtipos moleculares principales de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 sobreexpresado y triple negativo o *basal-like*, con la finalidad de fijar el pronóstico y planificar el tratamiento de forma individualizada (4,5).

El luminal A representa más del 50% de los cánceres de mama. Se caracteriza por receptores estrogénicos (RE) positivo, receptores progesterona (RP) alto, HER2 negativo, y Ki67 bajo. Su pronóstico es el más favorable de todos y tiene una pobre respuesta a la quimioterapia (5).

El Luminal B tiene una incidencia media del 15%. Más agresivo que el A, de mayor grado histológico, mayor índice de proliferación, pero pronóstico y una respuesta intermedia a la quimioterapia. Se puede dividir a su vez en Luminal B HER2 negativo con receptor estrogénico positivo, receptor de progesterona bajo, HER2 negativo, y Ki67 alto; y Luminal B HER2 positivo con receptor estrogénico positivo, cualquier valor de receptores de progesterona, HER2 positivo, y cualquier Ki67 (5).

El HER2 sobreexpresado supone el 15-30% del total. Se caracteriza por receptores hormonales negativos, HER2 positivo, y Ki67 alto. La expresión de HER2 es un factor pronóstico independiente y se correlaciona con una mayor agresividad biológica y una peor supervivencia de las pacientes. Son tumores muy proliferativos, con alta quimiosensibilidad y mal pronóstico. Sin embargo, al mismo tiempo es un factor predictivo de respuesta a

terapias anti-HER2. En los últimos años la introducción del Trastuzumab ha mejorado la supervivencia (5).

Finalmente, el triple negativo o *Basal-like* representa el 12-17% de los cánceres de mama, pero se debe a él una alta proporción de las muertes por esta causa, debido a su agresividad. Receptores hormonales y HER2 negativos y Ki67 alto. Se caracteriza por su aparición a una edad más temprana, un mayor grado histológico y tamaño tumoral, así como mayor frecuencia de afectación ganglionar. A diferencia del resto, su sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante es buena (5).

Subtipo molecular	RE	RP	HER2	Ki67
Luminal A	+	Alto	-	Bajo
Luminal B:				
• HER 2 –	+	Bajo	-	Alto
• HER2 +	+	Cualquier	+	Cualquier
HER2 sobreexpresado	-	-	+	Alto
Basal- like	-	-	-	Alto

Tabla 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama. Merino Bonilla et al. (5).

2.1.4 DIAGNÓSTICO

La presentación más habitual del cáncer de mama es una masa indolora que descubre la paciente. No obstante, se debe sospechar ante los siguientes signos: nódulo duro palpable, secreción mamaria patológica, eccema areola-pezón, retracción de la piel, edema cutáneo, inflamación generalizada y adenopatías axilares (4).

Ante una mujer con sospecha clínica de cáncer de mama debemos realizar las siguientes pruebas diagnósticas.

Mamografía

La mamografía es el eje principal del diagnóstico de las lesiones mamarias en mujeres mayores de 35 años y es la prueba de mayor validez para el cribado de cáncer de mama. Los programas de cribado se realizan cada dos años en mujeres entre 50 y 69 años, y anualmente a partir de los 35 años en mujeres con antecedentes de patología mamaria y/o riesgo familiar.

Los hallazgos se clasifican según las categorías del sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) establecidas por el *American College of Radiology*.

Categoría	Recomendación	Probabilidad de malignidad
0 (Incompleta)	Necesidad de más estudios	No aplicable
1 (Normal)	Seguimiento normal	0%
2 (Benigna)	Seguimiento normal	0%
3 (Problema de benignidad)	Seguimiento a corto plazo	<2%
4 (Sospechoso de malignidad)	Considerar biopsia	2 – 95%
5 (Altamente sugestivo de malignidad)	Realizar biopsia o cirugía	>95%
6 (carcinoma comprobado con biopsia)	Tratamiento indicado	

Tabla 2. Clasificación BI-RADS.

Ecografía

La ecografía es una técnica diagnóstica complementaria a la mamografía, muy útil en diferenciar las masas sólidas de las quísticas y como guía para los procedimientos diagnósticos. Además es la técnica de elección para pacientes sintomáticas menores de 35 años.

Resonancia magnética

El uso de la resonancia magnética se ha incrementado en los últimos años debido a que la mayoría de los carcinomas invasivos se realzan con gadolinio, siendo su sensibilidad del 91%. Sin embargo, su especificidad es limitada debido al realce de lesiones benignas. La resonancia magnética es muy útil en la detección de carcinomas ocultos en pacientes con metástasis axilares, recidivas tras tratamiento conservador en la mama y para valorar la respuesta a un tratamiento sistémico primario.

Biopsia

El diagnóstico de certeza de malignidad exige la confirmación histológica, previa al tratamiento definitivo. Ésta se puede realizar mediante una biopsia con aguja gruesa (BAG) o mediante una aspiración con aguja fina (PAAF). Además de la valoración patológica del tumor primario, se deberá realizar PAAF a las adenopatías locorregionales sospechosas (axilares, supraclaviculares y mamaria interna).

En todos los casos con diagnóstico patológico de cáncer de mama, especialmente en aquellas pacientes en las que se plantee tratamiento sistémico primario, se deberán determinar los receptores hormonales, la sobreexpresión de HER2 y el índice Ki-67 (6).

Estudio de extensión

Respecto al estudio de extensión básico, comprende la realización de exploración física completa, hemograma, bioquímica con función hepática, marcadores tumorales (CEA y CA 15.3) y radiografía de tórax. En estadios más avanzados ($\geq T3 N1$) se recomienda incluir en el estudio de extensión TAC toracoabdominal y gammagrafía ósea. En aquellas pacientes candidatas a tratamiento con quimioterapia se determinará la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía (6).

Finalmente, las pacientes serán clasificadas por estadios según el sistema TNM del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en base al tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y a la presencia o no de metástasis a distancia (M) (*Anexo I*).

2.1.5 TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico del cáncer de mama se basa en la cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. El tratamiento debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar de expertos en cáncer de mama constituido por oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, ginecólogos, cirujanos, radiólogos, patólogos y médicos rehabilitadores.

En las siguientes líneas nos centraremos en el tratamiento del cáncer mama localizado (estadio I, II y III). Excluyendo así el tratamiento de la enfermedad avanzada.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento local de elección en el cáncer de mama. Se realizará siempre que sea posible cirugía conservadora. El objetivo es la extirpación del tumor con un margen de tejido mamario sano, preservando el aspecto anatómico de la mama, y analizar si hay o no afectación de los ganglios de la axila (6).

La técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama. Cuando hay ganglios afectos, se realizará la linfadenectomía con el objetivo de informar sobre el pronóstico de la enfermedad.

En pacientes con tumores localmente avanzados se valorará la administración de tratamiento sistémico y, si hay buena respuesta, se considerará la realización de cirugía conservadora; en caso contrario el tratamiento debe ser la mastectomía (4).

Radioterapia

Puede tener finalidad adyuvante (complementaria a cirugía) o paliativa para aliviar síntomas provocados por el cáncer de mama o las metástasis. El objetivo de la radioterapia adyuvante es erradicar la enfermedad microscópica residual en el volumen mamario restante o en la axila, disminuyendo así las recidivas locales. Se recomienda a todas las pacientes tras cirugía conservadora. El momento óptimo de administración dependerá de la administración o no de quimioterapia y del esquema utilizado (6).

Tratamiento hormonal

La indicación del tratamiento sistémico en el cáncer de mama se basa en las características biológicas del tumor. El tratamiento sistémico se basa actualmente en dos líneas terapéuticas fundamentales, la quimioterapia y la hormonoterapia, dependiendo de los factores de riesgo del paciente, su estado hormonal y su perfil inmunohistoquímico.

El tratamiento hormonal es uno de los pilares fundamentales del abordaje de las pacientes con expresión de receptores hormonales (cáncer de mama luminal). Puede darse tanto antes de la cirugía (neoadyuvante) como después de ésta (adyuvante). En mujeres premenopáusicas el fármaco de elección es el tamoxifeno mientras que en las

postmenopáusicas suele pautarse un inhibidor de la aromatasa. Si la paciente debe recibir quimioterapia, la hormonoterapia comenzará una vez finalice aquella (6).

Quimioterapia

La quimioterapia es uno los cimientos del tratamiento sistémico del cáncer de mama. Se puede administrar en tres escenarios: neoadyuvante, adyuvante a cirugía, y en la enfermedad metastásica.

La quimioterapia neoadyuvante se considera para el tratamiento de los tumores malignos de mama localmente avanzados (T3, T4, N2 y N3) y para tumores inicialmente operables pero de mal pronóstico. Se realiza con el objetivo de trasformar tumores irresecables en resecables, incrementar el número de cirugías conservadoras y valorar tanto la sensibilidad *in vivo* del tumor como la respuesta patológica (4).

En cuanto a la quimioterapia adyuvante reduce de manera significativamente el riesgo anual de muerte y de recidiva, tanto en pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas, a costa de una toxicidad considerable a corto y a largo plazo (4). Se recomienda iniciar el tratamiento en las 3-4 semanas siguientes a la cirugía y su duración óptima es de 4 a 6 meses. Hay beneficio tanto si los ganglios están afectos como si no, aunque éste es mayor cuantos más ganglios estén afectados. En pacientes con sobreexpresión de HER2 y en el subtipo triple negativo, independientemente de si tienen o no afectación ganglionar, siempre la consideraremos debido al alto riesgo de recidiva. Otras indicaciones en pacientes sin ganglios afectos son: edad menor de 35 años, grado histológico 2-3, tamaño del tumor mayor a 2 cm, invasión vascular o linfática y un Ki67>20%. No obstante, en la actualidad el desarrollo de plataformas genómicas, como Oncotype DX o PAM-50 (Prosigna), permiten identificar aquellas pacientes que se beneficiarán de la quimioterapia.

El tratamiento estándar actual es un esquema que contenga antraciclinas y taxanos, ya sea en combinación o administrados secuencialmente. No obstante, en pacientes con cáncer *basal-like*, en especial en las enfermas con mutación del BRCA, al esquema estándar con taxanos y antraciclinas se debe considerar añadir un platino; y en pacientes con HER2 positivo trastuzumab sólo o en combinación con pertuzumab (anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos frente al dominio extracelular del receptor HER2) que han supuesto un punto de inflexión en el pronóstico de estas pacientes incrementando su supervivencia.

2. 2. OBESIDAD

La obesidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una enfermedad crónica, caracterizada por un aumento de la grasa corporal y asociada a mayor riesgo para la salud. Tanto el sobrepeso como la obesidad han sido declaradas como epidemia mundial por dicha organización, siendo la obesidad la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados (7).

El índice de masa corporal ($IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$) es el método reconocido a nivel internacional para el diagnóstico y clasificación de la obesidad. Según la OMS, un individuo tiene sobrepeso cuando su IMC es igual o superior a 25 Kg/m^2 , y está obeso cuando es igual o superior a 30 kg/m^2 . Otro parámetro admitido es el perímetro abdominal, considerándose obeso un perímetro abdominal en hombres igual o superior a 102cm y en mujeres igual o superior a 88cm (7).

Clasificación	IMC (Kg/m^2)
Bajo peso	<18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	≥ 25
Obesidad grado I	≥ 30
Obesidad grado II	$\geq 35,0$
Obesidad grado III (mórbida)	$\geq 40,0$

Tabla 3. Clasificación IMC (OMS).

Según datos del Observatorio Mundial de la Salud (GHO) de la OMS, en 2016, a nivel mundial, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso, y 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos (8).

La obesidad además de ser un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares y renales, así como diabetes, se ha reconocido como factor de riesgo para el desarrollo de diversos tipos de cáncer. La Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer, estimó que la obesidad es causa del 39% del cáncer de endometrio, 37% de esófago, 25% de riñón, 11% de colon y 9% de cáncer, especialmente receptor de estrógeno positivo en mujeres posmenopáusicas (7).

Todo ello es debido a que el tejido adiposo es un tejido activo que puede secretar numerosos péptidos llamados adipoquinas (leptina, adiponectinas, interleucinas...) que intervienen en procesos inflamatorios y metabólicos favorecedores del crecimiento celular. De este modo, pueden actuar directamente sobre las células de cáncer de mama estimulando su proliferación y capacidad invasiva. Además, el aumento del tejido adiposo, especialmente en la zona abdominal, induce trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina, a través de diversas vías que implican a las adipoquinas (9,10).

La insulina además de promover la división, diferenciación y crecimiento celular, y regular las concentraciones de IGF-1, establece con éste un efecto sinérgico que promovería la proliferación celular e inhibirá la muerte celular programada, favoreciendo así el

crecimiento tumoral. De hecho, se ha observado que en mujeres posmenopáusicas el síndrome metabólico, constituido por obesidad y resistencia a la insulina, está asociado con los tumores más agresivos (9,10).

Por otro lado, el tejido adiposo juega un papel importante en la síntesis de estrógenos. Se ha descrito una asociación estadísticamente significativa entre niveles séricos elevados de estrógenos en pacientes posmenopáusicas y cáncer de mama. Esto parece tener su explicación en que en este tipo de pacientes los niveles de estrógenos son significativamente más elevados que entre las mujeres delgadas, y como el parénquima mamario es muy sensible a los estrógenos queda expuesto a un mayor estímulo hormonal. Todo ello conduce a un mayor riesgo de desarrollar cáncer así como a un crecimiento más rápido de tumores hormonodependientes (10,11).

Teniendo en cuenta los datos anteriores, el mantenimiento de un peso corporal adecuado debería ser uno de principales objetivos a la hora de reducir tanto la morbilidad como la mortalidad en los pacientes con cáncer de mama.

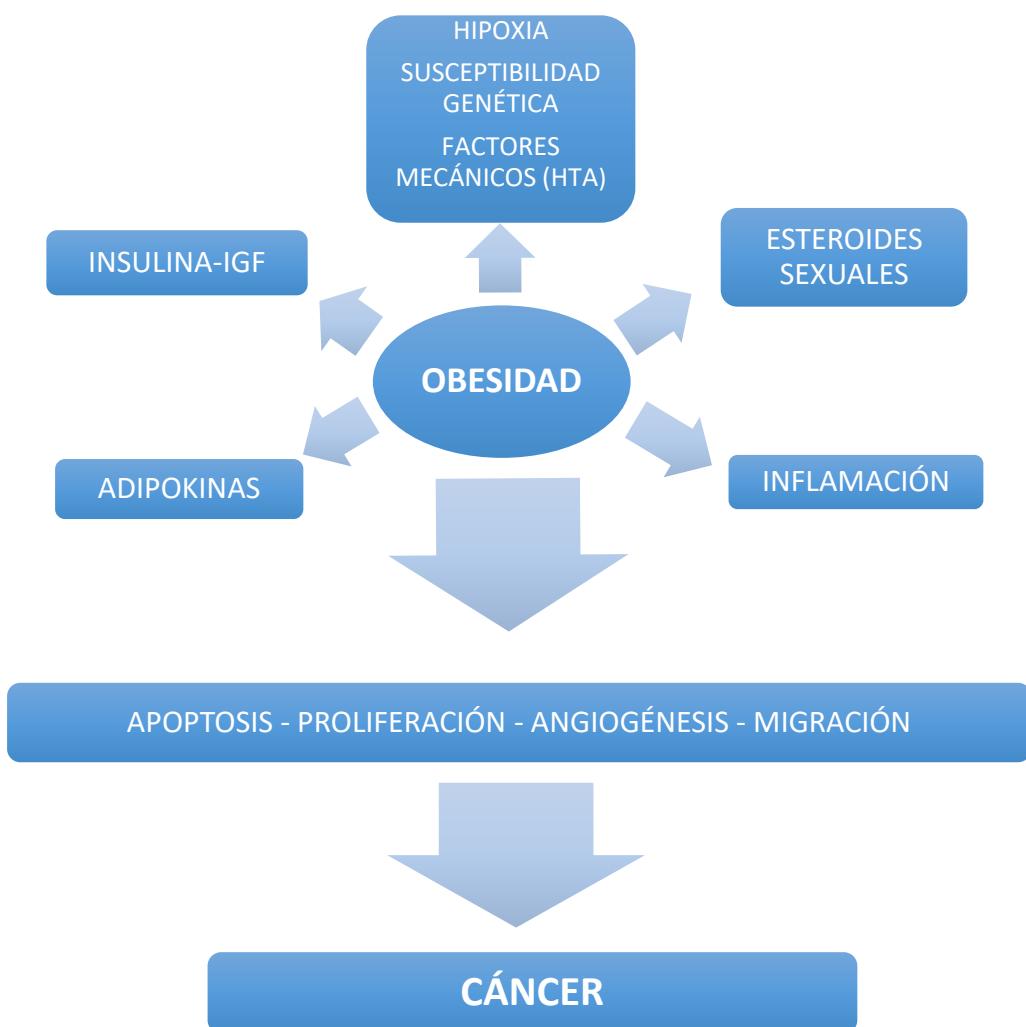


Figura 2. Mecanismos biológicos de la relación entre obesidad y cáncer. Modificado de Sánchez RC, et al. (10).

2.3. QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON OBESIDAD

A lo largo de los años se ha observado que la respuesta a las terapias contra el cáncer difiere significativamente como resultado de la variabilidad tanto de las características biológicas de los tumores como de las propias características del paciente. Estas características se denominan modificadores del efecto o biomarcadores predictivos del tratamiento, y la obesidad es uno de ellos (12).

La dosis óptima de los medicamentos usados en quimioterapia o de la combinación de estos generalmente se establece a través de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Tradicionalmente, en los pacientes adultos con cáncer, la dosificación de medicamentos ha estado ajustada según el área de superficial corporal (ASC). Sin embargo, debido al temor a toxicidades no deseadas es frecuente el cálculo de dosis según “peso ideal” o hasta un máximo de superficie corporal de $2,2m^2$ (10). Los estudios demuestran que hasta el 40% de pacientes obesos reciben dosis limitadas que no están ajustadas a su superficie corporal real (12).

Un ejemplo de ella es una revisión del *National Comprehensive Cancer Network centers' breast cancer data* que mostró, por un lado, que el índice de masa corporal no tuvo ningún efecto en la decisión de ofrecer quimioterapia adyuvante, pero que por el contrario, una vez que se toma la decisión de tratar con quimioterapia, hay un número importante de estudios que muestran como frecuentemente los oncólogos reducen las dosis en pacientes obesos debido a las preocupaciones sobre su toxicidad (12).

Es decir, a pesar de que los estudios confirman la seguridad y la importancia de ajustar la dosis en función de la superficie corporal real, muchos pacientes con sobrepeso y obesos continúan recibiendo dosis limitadas de quimioterapia.

2.3.1 ¿QUÉ CAMBIOS METABÓLICOS INDUCE LA QUIMIOTERAPIA?

Muchas mujeres diagnosticadas de cáncer de mama ganan peso tras el diagnóstico, y esta ganancia es mayor aun en las pacientes tratadas con quimioterapia (9).

El estudio WHEL (*Women's Healthy Eating and Living*) demostró que la quimioterapia se asocia con un aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 5\%$ del peso inicial en el momento del diagnóstico) y que las mujeres tratadas con quimioterapia tienen un riesgo 65% mayor de aumentar de peso durante el tratamiento en comparación con las mujeres que no la recibieron (9).

En la literatura hay varias explicaciones para el aumento de peso en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia.

El aumento de peso origina cambios en la composición corporal, uno de estos cambios es el aumento de masa grasa abdominal que junto con la disminución de la masa muscular origina obesidad sarcopénica. Ésta a su vez produce una disminución de la masa muscular, la movilidad y la actividad física, con el consiguiente aumento del peso corporal.

Dicha pérdida de músculo reduce la tolerancia al tratamiento además de la recuperación del sistema inmunitario después de terminar la quimioterapia, lo que podría explicar el efecto adverso sobre la supervivencia (9).

Otra posible causa del aumento de peso durante la quimioterapia es la alteración de la función tiroidea. Esta alteración se produce desde el inicio de la quimioterapia, y consiste en una disminución importante de los niveles séricos de triyodotironina con un aumento de la globulina fijadora de tiroxina, lo que podría justificar la ganancia de peso a largo plazo (9).

En algunos pacientes con cáncer de mama se ha observado que la quimioterapia es una causa indirecta de trastornos del sueño, y que esta restricción del sueño modifica el metabolismo de la glucosa, favoreciendo la ingesta excesiva de alimentos, y por lo tanto, el aumento de peso (9).

Otros estudios se basan en que la administración concomitante de algunos fármacos, como por ejemplo, adriamicina y corticosteroides, contribuyen a una mayor ganancia de peso en mujeres sometidas a quimioterapia, en comparación con las pacientes en tratamiento con radioterapia o cirugía (14).

Finalmente, destacar que los hallazgos muestran que el exceso de peso inicial, junto con el aumento de éste, y los cambios en la composición corporal inducidos por la quimioterapia, deben ser considerados situaciones que requieren alguna intervención, ya que este aumento de peso se asocia a su vez con un mayor riesgo para padecer comorbilidades como diabetes tipo II o enfermedades cardiovasculares, entre otras, que conllevan a una peor calidad de vida y una amenaza potencial para su supervivencia (14).

2.3.2 ¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS PRODUCE LA QUIMIOTERAPIA?

Los agentes antineoplásicos actúan sobre diferentes mecanismos de división celular, por lo que no actúan exclusivamente sobre la célula tumoral, sino que afectan también a células sanas. De ahí que la quimioterapia asocie una serie de efectos sobre el resto del organismo denominados efectos tóxicos o secundarios. Las células más afectadas por este efecto de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las células de los folículos pilosos, de la médula ósea, el tubo digestivo y el sistema reproductor (4,15).

Los efectos secundarios dependen de los agentes antineoplásicos administrados, la dosis de éstos, la duración del tratamiento y el estado de salud general del paciente. Estos efectos son múltiples, y además pueden variar entre pacientes que reciben el mismo tratamiento.

La toxicidad debe evaluarse a corto y a largo plazo. Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la severidad y la afectación de los diferentes

órganos o sistemas. Existen diferentes sistema de gradación de toxicidad, los más empleados son los del NCI, ECOG u OMS (15).

A corto plazo, los efectos secundarios más frecuentes son alopecia, náuseas, vómitos, anemia, neutropenia, astenia y mucositis, entre otros. En pacientes premenopáusicas, en ocasiones se produce una menopausia precoz debido a la supresión de la función ovárica. A largo plazo, destacan la cardiotoxicidad y las leucemias agudas (1%) (4,15).

Como hemos mencionado anteriormente, el esquema estándar para el tratamiento de cáncer de mama está compuesto por la combinación de antraciclinas y taxanos. Entre los efectos secundarios de los últimos destacan la toxicidad hematológica, la neuropatía sensitiva distal y la toxicidad ungueal (4,15).

Las antraciclinas son los antineoplásicos que más frecuentemente producen daño miocárdico. Esto hace que sea necesario confirmar una correcta función cardíaca antes de su administración mediante ecografía cardíaca o ventriculografía isotópica (MUGA). Hay tres formas de presentación de la toxicidad cardiaca asociada a antraciclinas: aguda, subaguda o tardía, pudiendo aparecer desde 6 a 20 años tras el tratamiento (15,16). La miocardiopatía producida puede ser inicialmente asintomática o subclínica para después evolucionar a miocardiopatía dilatada. Dicha miocardiopatía es el efecto dosis limitante de las antraciclinas, y su aparición es dosis dependiente. La incidencia del daño miocárdico irreversible aumenta cuando la dosis acumulada supera los $450 - 550 \text{ mg/m}^2$ en el caso de la adriamicina, los $700 - 900 \text{ mg/m}^2$ en el caso de la epirrubicina, 550 mg/m^2 en el caso de la daunorrubicina, 150 mg/m^2 en el caso de la idarrubicina y 140 mg/m^2 en el caso del mitoxantrone (antraquinona). En cualquier caso, la toxicidad puede aparecer incluso con dosis menores. Durante el seguimiento puede ser de utilidad la anamnesis, la radiografía de tórax, el electrocardiograma y la ecografía cardíaca, con el objetivo de garantizar una adecuada función cardíaca de los largos supervivientes (16). El mejor tratamiento es la prevención, pero una vez instaurada se trata como el resto de insuficiencias cardíacas (15,16).

Finalmente, mencionar el trastuzumab, que también es cardiotóxico, motivo por el cual no procede administrarlo junto a las antraciclinas por el alto porcentaje de riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (grado III/IV NYHA) que existe, por lo que se suele utilizar en esquemas secuenciales. No obstante, la toxicidad por trastuzumab es reversible en la mayoría de los casos y no depende de la dosis acumulada. La combinación con otros fármacos, como los taxanos, no incrementa significativamente los episodios de insuficiencia cardíaca congestiva. Al igual que sucede con las antraciclinas se recomiendan controles periódicos con ecografía cardíaca durante el tratamiento (16).

2.3.4 ¿HAY EVIDENCIA DE QUE LA DOSIFICACIÓN AJUSTADA A LA SUPERFICIE CORPORAL REAL AUMENTA LA TOXICIDAD EN PACIENTES OBESOS CON CÁNCER?

No hay evidencia de que la toxicidad a corto o largo plazo aumente entre los pacientes obesos que reciben dosis de quimioterapia ajustadas según su superficie corporal real. Es decir, los estudios observacionales y los análisis retrospectivos de participantes en ensayos clínicos no han demostrado un aumento de la toxicidad hematológica o no hematológica en pacientes obesos que reciben dosis de quimioterapia calculadas según su superficie corporal real (12-19).

La relación entre toxicidad, eficacia y obesidad en cáncer de mama ha sido analizada por varios estudios. En un estudio llamado CALGB 8541 se observó que las mujeres obesas con Cáncer de mama en etapa precoz que recibieron la dosis de quimioterapia según su superficie corporal no experimentaron mayor toxicidad, mientras que aquellas que recibieron dosis reducidas tuvieron una peor supervivencia libre de enfermedad (10,17).

La mayoría de los datos indican que la mielosupresión es igual o menos pronunciada entre los obesos que entre los no obesos cuando se administran dosis completas ajustadas a la superficie real del paciente (12). Un ejemplo de ello es un estudio en el que las pacientes obesas en tratamiento adyuvante de cáncer de mama recibieron dosis completas de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, y se observó que aquellas con los IMC más altos tenían los valores más altos de nadir de leucocitos (12).

Un gran estudio de 9,672 pacientes con cáncer de mama tratadas en Estados Unidos con dosis ajustadas a su superficie corporal real de AC (doxorrubicina y ciclofosfamida) demostró que la probabilidad de neutropenia febril disminuía a medida que el IMC aumentaba. Es decir, cuanto más pesa un paciente, incluso con una dosis completa, es menos probable que experimente neutropenia febril, especialmente en ausencia de comorbilidades adicionales (12,17).

En cuanto a la obesidad mórbida, según la evidencia disponible, parece que los pacientes que son tratados con intención curativa y que reciben dosis completas basadas en su superficie no son más propensos a experimentar toxicidad que los pacientes con un peso menor. Los médicos necesitan calcular la dosificación completa ajustada a la superficie corporal real y usar el juicio clínico cuando monitoricen toxicidad, como lo harían con el resto pacientes (12).

En conclusión, la mayoría de los estudios analizados en esta revisión respaldan la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la dosificación ajustada según superficie corporal real en el tratamiento con quimioterapia del cáncer de mama temprano.

2.3.5 ¿EXISTE EVIDENCIA DE QUE UNA DOSIS INFERIOR COMPROMETE LA EFICACIA EN PACIENTES OBESOS CON CÁNCER?

Existe evidencia convincente de que las reducciones en la dosis estándar y en la dosis intensa pueden comprometer la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general en el ámbito curativo. Es decir, una dosificación menor a la correspondiente según la superficie corporal real en la quimioterapia sistémica podría explicar, en parte, las tasas de mortalidad por cáncer significativamente más altas observadas en individuos con sobrepeso y obesidad (12-19).

Gracias a ensayos de varios tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama, en los que se sabe que la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia, se observó que en los participantes que recibieron dosis reducidas de quimioterapia perdieron la ganancia en cuanto a supervivencia obteniendo unos resultados similares a los pacientes no tratados (13). Este hecho también se pudo comprobar en el estudio GALB 8541, que como hemos nombrado anteriormente, aquellas pacientes que recibieron dosis reducidas tuvieron una peor supervivencia libre de enfermedad.

Otro ejemplo, es en un análisis retrospectivo del *International Breast Cancer Study Group* en el que las pacientes obesas con cáncer de mama con receptores de estrógeno negativos recibieron menos del 85% de la dosis correspondiente, cuyo resultado fue una mayor tasa de recaídas con una tasa de supervivencia más baja (13).

Por todo ello, podríamos concluir, que el peor pronóstico obtenido en las pacientes obesas con cáncer de mama que recibieron una dosis de quimioterapia inferior a su superficie corporal real podría explicarse por dicho subtratamiento. Destacar que la mayoría de los estudios que respaldan la dosificación completa ajustada según la superficie corporal real provienen del tratamiento del cáncer de mama en estadio temprano, siendo estos datos limitados en el contexto avanzado de la enfermedad.

2.3.6 SI UN PACIENTE OBESO EXPERIMENTA TOXICIDAD DE ALTO GRADO, ¿LAS DOSIS O FRECUENCIA DE LA QUIMIOTERAPIA DEBEN MODIFICARSE DE FORMA DIFERENTE A LOS PACIENTES NO OBESOS?

El exceso de toxicidad generalmente resulta del hecho de que el paciente ha reducido la eliminación del medicamento en referencia a la dosis de uno o más fármacos quimioterapéuticos. La vuelta a la dosificación inicial una vez que se ha resuelto la toxicidad rara vez se produce, a menos que el motivo de la toxicidad esté claramente determinado y se haya resuelto por completo (13).

No hay ensayos clínicos aleatorizados que especifiquen si es diferente el tratamiento de la toxicidad según el estado de obesidad. Del mismo modo, que no hay estudios observacionales que describan el manejo de las toxicidades de la quimioterapia según el IMC (13).

No obstante, se recomienda que los médicos deben seguir las mismas pautas para la reducción de dosis, para todos los pacientes, independientemente del estado de la obesidad, según el tipo y la gravedad de la toxicidad, si hay o no comorbilidades adicionales y si la intención del tratamiento es curativa o paliativa. No hay evidencia que respalde la necesidad de mayores reducciones de dosis para pacientes obesos en comparación con pacientes no obesos (13).

2.3.7 ¿CÓMO SE DEBE CALCULAR EL ÁREA DE SUPERFICIE CORPORAL? ¿CUÁL ES LA MEJOR FÓRMULA PARA USAR EN PACIENTES OBESOS CON CÁNCER?

Las fórmulas para calcular el área superficie corporal, además de no tener en cuenta el sexo del paciente, no se desarrollaron para su uso en obesos, obesos mórbidos y/o con múltiples condiciones de comorbilidad. De hecho, puede haber diferencias considerables (>10%) en casos extremos de peso y/o altura, lo que lleva a diferencias notables en la dosificación (13).

Se puede calcular utilizando cualquiera de las fórmulas estándar (Mosteller, DuBois y Dubois, Haycock, Gehan y George, fórmulas de Boyd), ya que no hay evidencia para apoyar que una fórmula calcule la superficie corporal mejor que otra (13).

2.3.8 ¿LA EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA ES IGUAL EN PACIENTES OBESOS QUE EN NO OBESOS INDEPENDIENTEMENTE DE LA DOSIS?

Algunas hipótesis afirman que la obesidad modifica el comportamiento farmacocinético de los agentes antineoplásicos. Estos cambios fisiológicos afectan principalmente a la distribución, a la unión a proteínas plasmáticas (UPP) y a la eliminación del fármaco (19-23).

El volumen de distribución es el volumen teórico de agua corporal en el que se disuelve el fármaco, y depende de sus propiedades fisicoquímicas (principalmente del carácter lipófilo), del grado de unión a proteínas plasmáticas y del flujo sanguíneo tisular. En términos generales, el volumen de distribución de un fármaco hidrófilo se correlaciona con el peso magro del paciente, mientras que el de los fármacos lipófilos se correlaciona mejor con el peso corporal total. En el paciente obeso, la composición corporal está caracterizada por un porcentaje mayor de grasa y relativamente menor de agua y tejido magro, en comparación con el sujeto no obeso. Por lo tanto, en pacientes obesos, el volumen de distribución los fármacos hidrófilos será menor, y en los fármacos lipófilos mayor (19-22).

En relación con la unión a proteínas plasmáticas, el efecto de la obesidad no está claramente establecido. La obesidad no afecta significativamente a la unión a la albúmina, pero el aumento del colesterol y de los triglicéridos puede interferir en la unión a proteínas y aumentar la concentración de fármaco libre. Los datos con respecto a la unión a glicoproteína ácida α 1 son contradictorios (19-23).

El aclaramiento es el parámetro farmacocinético más importante a considerar cuando se diseña un régimen de dosificación para agentes quimioterapéuticos, porque está inversamente relacionado con el área bajo la curva (14,22). Para la mayoría de estos fármacos, el hígado es el principal órgano de aclaramiento. En los pacientes obesos se produce una acumulación de grasa en el hígado que altera el flujo sanguíneo hepático, lo que podría tener un impacto negativo tanto en el aclaramiento como en su actividad metabólica, entre la cual se encuentra la del citocromo P450 2E1. Por lo tanto, puede haber una menor eficacia de los fármacos que constituyen un sustrato de este sistema de citocromos. Los otros órganos primarios involucrados en la eliminación de fármacos son los riñones, pero el efecto de la obesidad sobre la función renal no es del todo bien conocido, ya que se ha demostrado que la tasa de filtrado glomerular podría tanto aumentar como disminuir o ser similar a la de los no obesos. A pesar de esta incoherencia, los individuos obesos tienden a exhibir una mayor cantidad absoluta la eliminación del fármaco, en comparación con pacientes no obesos, ya que el aclaramiento se correlaciona linealmente con la masa corporal magra y los pacientes obesos tienen un peso corporal magro total más alto, en comparación con los individuos no obesos. Es decir, existen tres aspectos que se conocen en cuanto al aclaramiento del fármaco y la obesidad que son, en primer lugar, que los individuos obesos presentan una depuración absoluta del fármaco más alta que los pacientes no obesos, en segundo lugar que este aclaramiento no aumenta linealmente con el peso corporal total, y finalmente, que el aclaramiento y el peso corporal magro están correlacionados (14,22).

Un análisis sobre el efecto de la obesidad en los fármacos citotóxicos mostró un mayor aclaramiento absoluto en pacientes obesos para cada uno de los fármacos probados, incluidos el cisplatino y paclitaxel, y además, observaron un mayor volumen de distribución en pacientes obesos para medicamentos como doxorubicina, carboplatino y paclitaxel, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (12,21). Otros estudios en pacientes obesas han demostrado un deterioro del aclaramiento y una mayor exposición corporal, medida como área debajo de la curva, a una variedad de agentes adyuvantes, entre los que se incluyen doxorubicina, adriamicina, ciclofosfamida y fluorouracilo (19,21,23).

Es decir, la farmacocinética de algunos pero no de todos los fármacos podría alterarse en pacientes obesos. A pesar de ello, la medida más común utilizada para calcular la dosis en los protocolos de quimioterapia es el área de superficie corporal total (ASC), que sobreestima la tasa metabólica y el aclaramiento en este tipo de pacientes obesas (20). No obstante, existe una escasez general de información y de estudios clínicos suficientemente fomentados sobre la influencia de la obesidad en la farmacocinética de la mayoría de los fármacos contra el cáncer, por lo que no se recomienda una modificación de la dosis en pacientes obesos (14).

3. OBJETIVOS

Dada la alta prevalencia tanto del cáncer de mama como de la obesidad en la población actual el objetivo general del presente estudio es comparar los hallazgos de la literatura con los resultados de nuestro estudio en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadio temprano tratadas con quimioterapia intravenosa en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante el año 2012. Los objetivos específicos se enumeran a continuación:

- Comprobar si se llevan a cabo reducciones iniciales en la dosificación de quimioterapia en pacientes con sobrepeso y obesidad.
- Comparar la toxicidad, entendida como disminución de intensidad de dosis, de la quimioterapia según el IMC y la dosis recibida de inicio.
- Comparar la eficacia, entendida como supervivencia libre de enfermedad, de la quimioterapia según el IMC y la dosis recibida de inicio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo consta de dos partes. En primer lugar, realicé una búsqueda bibliográfica de artículos originales y de revisión con el objetivo de establecer un adecuado marco teórico sobre el cáncer de mama, la obesidad y la quimioterapia en pacientes obesas en las bases de datos Alcorze y Pubmed. La búsqueda se limitó a estudios publicados desde hace 10 años y cuyo idioma fuera inglés o castellano. Se utilizaron diferentes combinaciones de las siguientes palabras clave o términos MeSH: "breast cancer", "obese patients", "adjuvant chemotherapy". Así mismo, se utilizaron algunas referencias bibliográficas incluidas en los artículos consultados para su revisión. Para realizar el proceso de selección, en primer lugar se hizo una lectura de los títulos y resúmenes de los artículos. Si tras leer éstos aún quedaban dudas sobre si incluir o no el estudio, se procedía a la recuperación y lectura a texto completo del artículo. Finalmente, tras este proceso, fueron seleccionados 22 artículos para la realización de esta revisión, los cuales se recuperaron a texto completo.

En segundo lugar, el trabajo cuenta con la realización de un estudio de cohortes, retrospectivo y descriptivo realizado en el servicio de Oncología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, en el que se ha comparado las dosis iniciales de quimioterapia, la toxicidad (disminución en la intensidad de dosis) y eficacia (supervivencia libre de enfermedad) según el índice de masa corporal (IMC) en pacientes con cáncer de mama localizado que han sido tratadas con quimioterapia intravenosa, adyuvante o neoadyuvante, durante el año 2012.

Durante dicho año fueron tratadas en el Hospital Universitario Miguel Servet de cáncer de mama temprano con quimioterapia intravenosa 203 pacientes. Para llevar a cabo este estudio seleccionamos todas las pacientes con sobrepeso (78) y obesidad (30), y de las pacientes con peso normal (95) se eligieron aleatoriamente 30 para ejercer de grupo control. Es decir, en total fueron estudiadas 139 pacientes con cáncer de mama temprano. La lista de

pacientes fue obtenida del programa de prescripción electrónica del Servicio de Farmacia. Posteriormente para recabar los esquemas de quimioterapia utilizados para cada una de ellas se realizó una búsqueda en el programa *Hospi-Win*. De las 139 pacientes seleccionadas inicialmente, se excluyeron 9 por diversos motivos, 5 de ellos por no disponer de los datos en el programa, debido a defunción, una por estar embarazada y recibir un tratamiento individualizado, dos por pertenecer al sexo masculino y la novena por haber recibido solo tratamiento con trastuzumab, por lo que finalmente fueron analizadas 130 pacientes, todas ellas mujeres. Se clasificaron según el IMC en tres grupos:

- IMC <25 kg/m². Pacientes con peso corporal normal.
- IMC ≥ 25 - <30 kg/m². Pacientes con sobrepeso.
- IMC ≥30 kg/m². Pacientes con obesidad.

De cada paciente se recogieron las siguientes variables: edad, talla, peso, superficie corporal, IMC, el tipo de quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y el esquema de quimioterapia administrado (*ver anexos II, III y IV*). Los esquemas de quimioterapia se muestran en la siguiente tabla (*tabla 4*) .En las pacientes con HER2 positivo, a dichos esquemas se les añadió trastuzumab con una dosis de carga 8mg/kg seguido de 6mg/kg cada 21 días. En dos pacientes además de trastuzumab se añadió pertuzumab 840mg el primer día seguido de 420mg.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA	
Taxanos solos	Paclitaxel 80mg/m ² i.v. x 12 ciclos semanal o 1,8 y 15 cada 28días
	Docetaxel 75 o 100mg/m ² i.v. x6 cada 21 días
	TC x 4 cada 21 días <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel 75mg/m² i.v • Ciclofosfamida 600mg/m² i.v
Combinados concomitantes (antraciclinas + taxanos)	TAC x 6 cada 21 días <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel 75 mg/m² i.v. • Adriamicina 50 mg/m² i.v. • Ciclofosfamida 500 mg/m² i.v.
Combinados secuencial (antraciclinas + taxanos)	AC x 4 cada 21 días → Paclitaxel x 8 semanal <ul style="list-style-type: none"> • Adriamicina 60mg/m² i.v. • Ciclofosfamina 600mg/m² i.v. • Paclitaxel 80 mg/m² i.v. Paclitaxel x12 semanal → FEC x4 cada 21 días <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel 80mg/m² i.v. • Fluorouracilo 600mg/m² i.v. • Epirubicina Clorhidrato 75 o 90mg/m² i.v • Ciclofosfamida 600mg/m² i.v

	Paclitaxel x8 semanal → Myocet-doxorrubicina liposomal x6 cada 21 días <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel 80mg/m² i.v. • Myocet-doxorrubicina liposomal 50mg/m² i.v.
	FEC x 4 cada 21días → Docetaxel x4 cada 21 días <ul style="list-style-type: none"> • Fluorouracilo 600mg/m² i.v. • Epirubicina Clorhidrato 75 o 90mg/m² i.v • Ciclofosfamida 600mg/m² i.v • Docetaxel 75 o 100mg/m² i.v
	FEC x4 cada 21 días→ Paclitaxel x8 semanal <ul style="list-style-type: none"> • Fluorouracilo 600mg/m² i.v. • Epirubicina Clorhidrato 75 o 90mg/m² i.v • Ciclofosfamida 600mg/m² i.v • Paclitaxel 80mg/m² i.v.
	EC x4 cada 21 días → Docetaxel x 4 cada 21 días <ul style="list-style-type: none"> • Epirubicina Clorhidrato 90mg/m² i.v • Ciclofosfaamida 600mg/m² i.v • Docetaxel 80mg/m² i.v

Tabla 4. Esquemas de quimioterapia intravenosa adyuvante y neoadyuvante administrados en las pacientes con cáncer de mama seleccionadas.

Se identificaron tanto aquellas pacientes que recibieron inicialmente una dosis de quimioterapia menor a la correspondiente por su superficie corporal, como aquellas que inicialmente sí que recibieron la dosis ajustada a su superficie corporal, pero posteriormente experimentaron una disminución de la intensidad de dosis (reducción de dosis y/o aplazamiento). A esta disminución posterior en la intensidad de dosis es lo que hemos denominado toxicidad.

Finalmente, analizamos la eficacia en función de la dosis inicial recibida y el esquema de quimioterapia administrado. Entendimos eficacia como supervivencia libre de enfermedad en los años posteriores que abarcaron el estudio.

5. RESULTADOS

La figura 3 muestra la incidencia de obesidad y sobrepeso en pacientes con cáncer de mama temprano tratadas con quimioterapia intravenosa en el Hospital Universitario Miguel Servet durante el año 2012. Del total de 203 pacientes tratadas: 95 (47%) tenían peso normal, 78 (38%) sobrepeso y 30 (15%) obesidad.

La figura 4 muestra la incidencia de las pacientes seleccionadas (130 pacientes): 30 (23%) tenían peso normal, 74 (57%) sobrepeso y 26 (20%) obesidad.

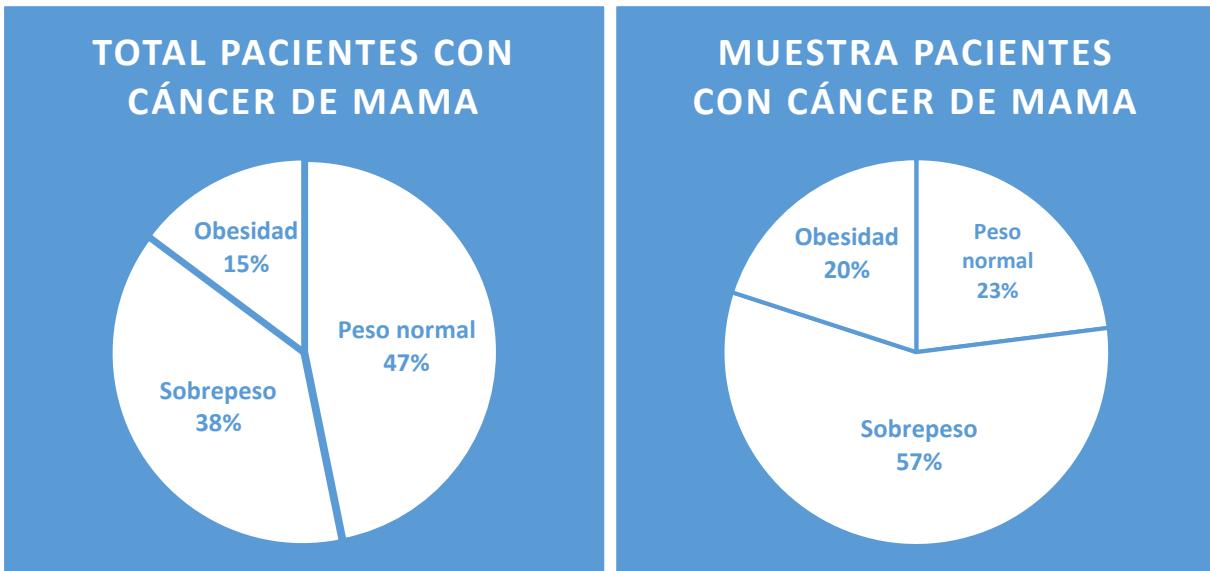


Figura 3. Incidencia de obesidad y sobrepeso del total de pacientes con cáncer de mama.

Figura 4. Incidencia de obesidad y sobrepeso de la muestra de pacientes con cáncer de mama seleccionadas.

El grupo de pacientes con peso normal está compuesto por 30 mujeres, con una media de edad de 57,26 años (40 – 86 años). En ninguna paciente hubo reducción de dosis inicial, es decir, todas las pacientes con peso normal recibieron la dosis ajustada a su superficie corporal real. El régimen de solo taxanos fue el más administrado y en el que hubo más disminución de intensidad de dosis posterior. De las 30 pacientes con peso normal, 10 tuvieron disminución intensidad de dosis posterior (reducciones y/o aplazamientos) que representan 33,3% de las normopeso.

PACIENTES NORMOPESO (IMC<25)					
Esquemas	Total	Dosis inicial reducida		Dosis según SC real	
		Total	D.I.D posterior	Total	D.I.D posterior
Taxanos	13	0	0	13	5
Combinados concomitantes (Antraciclinas + Taxanos)	9	0	0	9	3
Combinados Secuencial (Antraciclinas + Taxanos)	8	0	0	8	2
Total	30	0/0 (0%)		10/30(33,3%)	

Tabla 4. Esquemas de quimioterapia en pacientes con normopeso. SC (superficie corporal). D.I.D (disminución intensidad de dosis).

El grupo de pacientes con sobrepeso está compuesto por 74 pacientes, con una media de edad de 60,5 años (43 - 82 años). De las 69 (93,2%) pacientes que recibieron inicialmente una dosis ajustada a su superficie corporal, 17(24,6%) presentaron posteriormente una disminución en la intensidad de dosis. Las 5 (6,8%) pacientes restantes recibieron una dosis inicial inferior a su superficie corporal, y de este pequeño grupo, una paciente (20%) presento posteriormente una nueva reducción de intensidad de dosis. El régimen más administrado fue el combinado secuencial, y el que presentó mayores tasas de disminución de intensidad de dosis el de taxanos. En total de las 74 pacientes con sobrepeso, 22 (29,7%) presentaron una disminución en la intensidad de dosis (5 inicialmente, y 17 posteriormente).

PACIENTES CON SOBREPESO (IMC ≥25 Y <30)					
Esquemas	Total	Dosis inicial reducida		Dosis según SC real	
		Total	D.I.D posterior	Total	D.I.D posterior
Taxanos	17	0	0	17	6
Combinados concomitantes (Antraciclinas + Taxanos)	24	0	0	24	6
Combinados Secuencial (Antraciclinas + Taxanos)	33	5	1	28	5
Total	74	1/5 (20%)		17/69(24,6%)	

Tabla 5. Esquemas de quimioterapia en pacientes con sobrepeso. SC (superficie corporal). D.I.D (disminución intensidad de dosis).

Finalmente, el grupo de pacientes con obesidad que está compuesto por 26 pacientes, con una media de edad de 63,23 años (43 – 86 años). Encontramos que a 4 (15,4%) pacientes se les administro una dosis inicial de quimioterapia reducida y a 22 (84,6%) ajustada según su superficie corporal real. Dentro del subgrupo con dosis reducida se produjo una tasa de disminución de intensidad de dosis posterior del 25%, y en el de según superficie corporal del 22,7%. El régimen de taxanos y el combinado secuencial fueron los más administrados, y el primero el que más reducciones de intensidad dosis produjo en mujeres obesas. En total, de las 26 pacientes con sobrepeso, 9 (34,61%) presentaron una disminución en la intensidad de dosis (4 inicialmente, y 5 posteriormente).

PACIENTES CON OBESIDAD (IMC ≥ 30)					
Esquemas	Total	Dosis inicial reducida		Dosis según SC real	
		Total	D.I.D posterior	Total	D.I.D posterior
Taxanos	11	2	1	9	2
Combinados concomitantes (Antraciclinas + Taxanos)	4	0	0	4	1
Combinados Secuencial (Antraciclinas + Taxanos)	11	2	0	9	2
Total	26	¼ (25%)		5/22 (22,7%)	

Tabla 6. Esquemas de quimioterapia en pacientes con obesidad. SC (superficie corporal). D.I.D (disminución intensidad de dosis).

En la siguiente tabla (*tabla 7*) se compara las reducciones en la intensidad de dosis (reducciones posteriores y/o aplazamientos) según régimen de quimioterapia administrado, IMC y dosis inicial (reducida o ajustada según superficie corporal real). Aclarar que en la columna del total de pacientes cuando se calcula la disminución en la intensidad de dosis total (D.I.D total) corresponde a la suma de todas aquellas pacientes que recibieron una dosis inicial reducida más aquellas que inicialmente se ajustaba a su superficie corporal pero posteriormente presentaron una disminución en la intensidad de dosis, de ahí que los numeradores en dicha columna no coincidan.

ESQUEMAS	TOTAL n=100%	NORMOPESO n=(%)	SOBREPESO n=(%)	OBESIDAD n=(%)
Taxanos				
D.I.D total	15/41 (36,6%)	5/13 (38,5%)	6/17 (35,3%)	4/11(36,3%)
D.I.D dosis según SC real	13/39 (33,3%)	5/13 (38,5%)	6/17 (35,3%)	2/9 (22,2%)
D.I.D dosis reducida	1/2 (50%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)	½ (50%)
Combinado concomitante				
D.I.D total	10/37(27%)	3/9(33,3%)	6/24(25%)	1/4(25%)
D.I.D dosis según SC real	10/37(27%)	3/9(33,3%)	6/24(25%)	1/4(25%)
D.I.D dosis reducidas	0/0(0%)	0/0(0%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)
Combinado secuencial				
D.I.D total	16/52(30,8%)	2/8(25%)	10/33(30,3%)	4/11(36,3%)
D.I.D dosis según SC real	9/45(20%)	2/8(25%)	5/28(17,8%)	2/9 (22,2%)
D.I.D dosis reducidas	1/7(14,3%)	0/0 (0%)	1/5 (20%)	0/2(0%)
Total quimioterapia				
D.I.D total	41/130(31,5%)	10/30(33,3%)	22/74(29,7%)	9/26(34,6%)
D.I.D dosis según SC real	32/121(26,5%)	10/30(33,3%)	17/69(24,6%)	5/22(22,7%)
D.I.D dosis reducidas	2/9(22,2%)	0/0(0%)	1/5(20%)	¼(25%)

Tabla 7. Tasa de reducción intensidad de dosis en función del esquema de quimioterapia utilizado e IMC. S.C (superficie corporal). D.I.D (disminución intensidad de dosis).

En primer lugar, si comparamos las tasas de disminución en la intensidad de dosis en función del régimen administrado y el IMC, observamos como en los esquemas con taxanos y combinados concomitantemente estas fueron mayores en los pacientes con peso normal, mientras que en el combinado secuencial en los pacientes con obesidad.

En segundo lugar, cuando la dosis inicial se ajusta a la superficie corporal real, vemos como las tasas de disminución de intensidad de dosis posteriores son mayores en pacientes con peso normal (33,3% normopeso, 24,6% sobrepeso y 22,7% obesas). Es decir, cuando la dosis inicial se ajusta a la superficie corporal en los tres grupos (normopeso, obesas y sobrepeso) la mayor tasa de toxicidad (entendida como reducción de intensidad de dosis posterior) la presentan las pacientes con peso normal.

En tercer lugar, en nuestro estudio las reducciones iniciales en las dosis de quimioterapia sólo se llevaron a cabo en pacientes con sobrepeso y obesidad. Comparamos la toxicidad, entendida como tasa de disminución de intensidad de dosis posterior, en ambos

grupos en función de la dosis inicial recibida. En las pacientes con sobrepeso fue del 24,6% en aquellas que recibieron una dosis ajustada a su superficie corporal frente al 20% de las que recibieron una dosis inicial inferior. No obstante, en el grupo de pacientes con obesidad fue del 22,7% en aquellas que recibieron una dosis ajustada según su superficie corporal, y 25% en las que recibieron una dosis inicial reducida. Es decir, que la disminución de dosis inicial en la quimioterapia intravenosa en pacientes con cáncer de mama temprano no disminuye las tasas de toxicidad (reducción de intensidad de dosis posterior) en pacientes con obesidad.

Finalmente, si sumamos las reducciones en la intensidad de dosis, tanto iniciales como posteriores, vemos que la mayor tasa corresponde a pacientes con obesidad (34,6%), seguida de las pacientes con normopeso (33,3%) y en último lugar las de sobrepeso (29,7%)

Respecto a la eficacia (supervivencia libre de enfermedad) de la quimioterapia intravenosa en pacientes con cáncer de mama, en nuestro estudio se observaron recurrencias en un total de 7 pacientes. En la siguiente tabla (*tabla 8*), se muestran las recurrencias en función del régimen administrado, el IMC y la dosis inicial recibida. Podemos observar que las siete recurrencias se dieron en pacientes que habían recibido dosis ajustadas a su superficie corporal real. La mayor tasa de recurrencia se da en las pacientes con sobrepeso (8,7%), y dentro de éstas, en aquellas que recibieron el régimen combinado secuencial (14,2%). Señalar que en nuestro estudio no presento recurrencia ninguna paciente obesa, ni ninguna que hubiera recibido una dosis inicial de quimioterapia inferior.

ESQUEMAS	NORMOPESO n=(%)		SOBREPESO n=(%)		OBESIDAD n=(%)	
	Dosis IR	Dosis SC	Dosis IR	Dosis SC	Dosis IR	Dosis SC
Taxanos	0/0(0%)	0/13(0%)	0/0(0%)	1/17(5,8%)	0/2(0%)	0/9(0%)
Combinados concomitante	0/0(0%)	0/9(0%)	0/0(0%)	1/24(4,1%)	0/0(0%)	0/4(0%)
Combinados secuencial	0/0(0%)	1/8 (12,5%)	0/5(0%)	4/28(14,2%)	0/2(0%)	0/9(0%)
Total	0/0(0%)	1/30 (3,3%)	0/5(0%)	6/69(8,7%)	0/4(0%)	0/22(0%)

Tabla 8. Recurrencia (supervivencia libre de enfermedad) en función del esquema utilizado e IMC. Dosis IR (dosis inicial reducida). Dosis SC (dosis inicial ajustada según superficie corporal).

6. DISCUSIÓN

En la literatura existente previa al estudio, veíamos como los oncólogos reducían las dosis de quimioterapia en pacientes obesos por miedo a unas mayores tasas de toxicidad (10,12). Nuestro estudio muestra que a diferencia de los pacientes con peso normal, en los que a ninguna se le redujo la dosis inicialmente, en los pacientes con sobrepeso y obesidad esta práctica sí que se llevó a cabo (6,8% de las pacientes con sobrepeso y en un 15,4% de las obesas). No obstante, pudimos ver como esta diferencia en el ajuste de dosis no condujo a unas menores tasas de toxicidad.

En cuanto a la toxicidad, los estudios observacionales y los análisis retrospectivos de participantes en ensayos clínicos no han demostrado un aumento de la toxicidad hematológica o no hematológica en pacientes obesos que reciben dosis de quimioterapia calculadas según su superficie corporal real. Es decir, no hay evidencia de que la toxicidad a corto o largo plazo aumente entre los pacientes obesos que reciben dosis de quimioterapia ajustadas a su peso real (12-19). Los resultados de nuestro estudio son acordes, ya que cuando la dosis inicial se ajusta a la superficie corporal en los tres grupos (normopeso, obesas y sobrepeso) la mayor tasa de toxicidad (entendida como reducción de intensidad de dosis posterior) la presentan las pacientes con peso normal (33,3% frente a 24,6% sobrepeso y 22,7% obesas).

Respecto a la eficacia, numerosos estudios afirman una evidencia convincente de que las reducciones en la dosis de quimioterapia pueden comprometer la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general en el ámbito curativo (12-19). No obstante, en el presente estudio ninguna de las pacientes a las que se les redujo la dosis inicialmente presentó recurrencia de la enfermedad en el periodo de seguimiento.

Las razones por la que se redujeron las dosis dentro de nuestra cohorte de pacientes no estaban definidas, lo que representan un sesgo potencial para nuestro estudio. Por ejemplo, algunos pacientes tenían los medicamentos de quimioterapia limitados a una superficie corporal de $2m^2$, mientras que otros pacientes los tenían limitados a una superficie corporal $1,6m^2$. Estas variaciones pueden ser debidas a otros factores, como un IMC más alto, las comorbilidades del paciente o la variabilidad entre oncólogos.

La principal limitación del estudio es el pequeño número de pacientes (30 con peso normal, 74 obesos y 26 obesos). Esta limitación es mayor aun cuando los dividimos en función de la dosis inicial, ya que tan sólo 9 pacientes recibieron una dosis de quimioterapia inferior o cuando analizamos la eficacia, ya que solamente 7 pacientes presentaron recurrencias.

Respecto al período de seguimiento fue de 6 años. No obstante, solamente pudimos acceder a la información respecto a la toxicidad a corto plazo, ya que al entender la toxicidad como reducción de intensidad de dosis posterior al primer ciclo y aplazamiento, nos limitaba el seguimiento al periodo de tiempo en el que se administró la quimioterapia.

Además, en el programa *Hospi-Win* solamente aparece información respecto al tratamiento con quimioterapia intravenosa, por lo que pudimos analizar aquellas pacientes que habían presentado recurrencias tratadas con quimioterapia en años posteriores. Sin embargo, si estas pacientes presentaron recurrencias y recibieron un tratamiento diferente a la quimioterapia intravenosa no aparece dicha información, por lo que si se han producido tales casos no han podido ser contabilizados.

Para finalizar, mencionar que algunos de los temas que hemos abordado sobre la cuestión de la dosificación de quimioterapia en los pacientes con obesidad son la base de la guía de práctica clínica 2012 del *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (12), en la que se realizan algunas recomendaciones clínicas sobre cómo tratar a este tipo de pacientes. Dichas recomendaciones resaltan que debe usarse la superficie corporal real para la dosificación de quimioterapia, independientemente del estado de obesidad, particularmente cuando el objetivo del tratamiento es curativo. En caso de toxicidad, los médicos deben seguir las mismas pautas para la reducción de la dosis, independientemente del estado de la obesidad, para todos los pacientes, dependiendo del tipo y la gravedad de la toxicidad, cualquier condición comórbida, y si la intención del tratamiento era curativa o paliativa. No obstante, los regímenes específicos que se sabe que están asociados con mayor toxicidad en este grupo se deben utilizar con precaución, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar la dosis inicial. Finalmente, hace énfasis en la necesidad de más estudios sobre el papel de la farmacocinética y farmacogenética en pacientes con obesidad.

7. CONCLUSIÓN

- 1) La obesidad además de ser un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares y renales, es un factor de riesgo para el desarrollo de diversos tipos de cáncer, entre ellos, el cáncer de mama.
- 2) Las pacientes de cáncer de mama con sobrepeso y obesidad reciben con cierta frecuencia dosis de quimioterapia inferiores a las correspondientes según su superficie corporal por miedo a mayores tasas de toxicidad.
- 3) Existe evidencia de que las reducciones en la dosis de quimioterapia pueden comprometer la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general en el ámbito curativo.
- 4) Las pacientes obesas con dosis de quimioterapia ajustadas según superficie corporal real no experimentan mayores tasas de toxicidad que las pacientes con peso normal.
- 5) La mayoría de los estudios analizados en esta revisión respaldan la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la dosificación ajustada según el peso real en el tratamiento con quimioterapia del cáncer de mama en estadio temprano.
- 6) Son necesarias más investigaciones sobre la influencia de la obesidad en la farmacocinética y farmacogenética para guiar la dosificación de agentes antineoplásicos en los pacientes obesos con cáncer.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2018 [Internet]. 2018 [citado 8 abr 2018];24. Disponible en:
<https://www.seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>
2. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Evolución del cáncer de mama [Internet]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/evolucion-cancer-mama>
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). Fact Sheets by Cancer [Internet]. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2015 [citado 8 abr 2018]. Disponible en:
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=all
4. Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. Med. 2017;12(34):2011-23.
5. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. Radiologia. 2017; 59(5): 368-79.
6. Guerra JA, Moreno F. Guía clínica: Diagnóstico y tratamiento Cáncer de Mama. Madrid: Fundación Médica Mutua Madrileña; 2008.
7. Tárraga López P, Andras E, Sadek Mahmud I, Madrona Marcos F, Tárraga Marcos M. El exceso de peso confiere mayor riesgo de muerte prematura y menor esperanza de vida: una revisión bibliográfica. J. Negat. No Posit. Results. 2017;2(10):498-513.
8. OMS. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. WHO Nota descriptiva N°311. 2015 [citado 10 abr 2018]. Disponible en : <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
9. San Felipe MJR, Martínez AA, Manuel-y-Keenoy B. Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama; abordaje nutricional tras el diagnóstico. Nutr Hosp. 2013;28(6):1829-41.
10. Sánchez RC, Ibáñez C, Klaassen J. Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta. Rev Med Chil. 2014; 142(2):211-21.
11. Cordero MJ, Jiménez EG, López PG, Ferre JA, Padilla CA. Obesidad y niveles séricos de estrógenos; importancia en el desarrollo precoz del cáncer de mama. Nutr Hosp. 2012;27(4):1156-9.
12. Renahan AG, Harvie M, Cutress RI, Leitzmann M, Pischedda T, Howell S, et al. How to Manage the Obese Patient With Cancer. J Clin Oncol. 2016; 34(35): 4284-94.

13. Schvartsman G, Gutierrez-Barrera AM, Song J, Ueno NT, Peterson SK, Arun B. Association between weight gain during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer and survival outcomes. *Cancer Med.* 2017; 6(11):2515-22.
14. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Shayne M, Sucheston L, Lyman GH, et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract.* 2012; 30(13): 1553-61.
15. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Toxicidad de los tratamientos antineoplásicos [Internet]. 2012 [citado 28 abril 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?start=8#content#xrPp9ja8kEA8hueh.99>
16. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Largos supervivientes en cáncer – 2^a parte [Internet]. [citado 28 abr 2018]. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/dossier2_supervivientes.pdf
17. Morrison V, McCall L, Muss HB, Jatoi A, Cohen HJ, Cirrincione CT, et al. The impact of actual body weight-based chemotherapy dosing and body size on adverse events and outcome in older patients with breast cancer: Results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial 49907 (Alliance A151436). *J Geriatr Oncol.* 2018; 9(3): 228-34.
18. Lote H, Sharp A, Redana S, Papadimitraki E, Capelan M, Ring A. Original Article: Febrile Neutropenia Rates According to Body Mass Index and Dose Capping in Women Receiving Chemotherapy for Early Breast Cancer. *Clin Oncol.* 2016;28(9):597-603
19. Miyahara T, Mochinaga S, Kimura S, Aragane N, Yakabe T, Morita S, et al. Effects of tumor type, degree of obesity, and chemotherapy regimen on chemotherapy dose intensity in obese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71(1):174-82.
20. Carroll J, Protani M, Walpole E, Martin JH. Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 136 (2):323–30
21. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(2):71-87.
22. Consejo de Salubridad General. Dosificación de fármacos en el paciente obeso no crítico: Antimicrobianos, antineoplásicos, analgésicos y anestésicos. México: Secretaría de Salud; 2013. p.19–26.

23. Horowitz NS, Wright AA. Impact of obesity on chemotherapy management and outcomes in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(1):201-6.