

TÍTULO DEL PROYECTO

Influencia del peso en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama. Abordaje nutricional tras el diagnóstico.

RESUMEN

El objetivo de esta revisión es conocer el estado actual de las investigaciones que tratan de establecer la relación entre el peso de las pacientes con cáncer de mama y su pronóstico.

El sobrepeso y la obesidad en el momento del diagnóstico se asocian con un peor pronóstico en las mujeres supervivientes de cáncer de mama. Además, el aumento de peso en estas pacientes es común tras del diagnóstico y es mayor aún en las que reciben tratamiento con quimioterapia. Se desconocen los mecanismos que producen el aumento de peso, pero sí se observa que cuanto mayor es éste, mayor es el riesgo de padecer enfermedades asociadas (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, diabetes, linfedema, obesidad sarcopénica, mayor número de infecciones) lo que conduce a una peor calidad de vida y menor supervivencia.

Los mecanismos biológicos propuestos incluyen el papel protagonista que tiene el exceso de tejido adiposo como promotor indirecto de la proliferación celular tumoral al ser responsable del aumento de adipocinas y de la resistencia a la insulina, así como del aumento de los estrógenos circulantes que favorecerían también el crecimiento de tumores dependientes de estrógenos.

La obesidad combinada con el cáncer de mama constituye un problema de salud pública dada la gran incidencia y prevalencia de ambas enfermedades.

De ahí la importancia de llevar a cabo un control del peso en estas pacientes. Los estudios señalan, aunque no confirman, que una dieta saludable, hipocalórica, baja en grasa y azúcares simples, con alta proporción de frutas, vegetales y productos integrales tienen el potencial de reducir significativamente la morbilidad y el riesgo de recurrencia, mejorando por tanto, el pronóstico y la calidad de vida a largo plazo.

ABSTRACT

The aim of this review is to determine the current status of researches that try to establish the relationship between the weight of breast cancer patients and their prognosis.

Overweight and obesity at the time of diagnosis are associated with a worse prognosis in women who have survived breast cancer. Furthermore, weight gain is common in these patients after diagnosis and is even greater in those receiving treatment with chemotherapy. The mechanisms that cause weight gain are unknown, but it is observed that the higher this is, the higher the risk of associated diseases (eg: cardiovascular diseases, diabetes, lymphedema, sarcopenic obesity and an increase in the number of infections), which leads to a lower quality of life and shorter survival.

Proposed biological mechanisms include the key role of excess adipose tissue as an indirect promoter of tumor cell proliferation, as it is responsible for the increase of adipokines and resistance to insulin as well as the increase of circulating estrogens that favor the growth of estrogen-dependent tumors.

Obesity combined with breast cancer is a public health problem, given the high incidence and prevalence of both diseases. Hence the importance of conducting weight control in these patients. Certain as yet unconfirmed studies indicate that a healthy, hypocaloric diet - low in fat and simple sugars - with a high proportion of fruit, vegetables and wholegrain products, has the potential to significantly reduce morbidity and the risk of recurrence, thus improving prognosis and quality of life in the long term.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama (BC), Supervivientes, obesidad, pronóstico, tratamiento del BC, tejido adiposo, control del peso.

KEYWORDS: breast cancer (BC); survivor; obesity, prognosis, treatment of BC, adipose tissue, weight control.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer está aumentando como consecuencia de la mayor esperanza de vida de la población y, por otro lado, los recientes avances científicos en el cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer están reduciendo la mortalidad. Ambos factores, el incremento del número de casos nuevos y la menor mortalidad se traducen en una mayor prevalencia del cáncer y, por tanto, en un aumento del número de supervivientes.

De forma genérica “superviviente de cáncer” significa cualquier paciente que sobrevive 5 años o más después del diagnóstico (1), pero algunos autores lo denominan “largo superviviente” y lo definen como aquella persona que a los 5 años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad, lo que en la mayoría de los casos significa curación.(2)

En este trabajo nos referiremos al término “superviviente de cáncer” -tal como lo define la CDC 2011- como aquella persona que ha sido diagnosticada de cáncer, desde el momento del diagnóstico hasta el resto de su vida(3). Incluimos también en este concepto (NCSI, 2010) a aquellos que están en su primer tratamiento, en remisión después del tratamiento, libres de enfermedad, enfermedad estable y aquellos con enfermedad activa o avanzada.(4)

En España, en el año 2006, la tasa de mortalidad para el cáncer de mama fue de 5.923 mujeres por 100.000 habitantes, con una incidencia de 26.493 casos. Para este año 2012 se espera que la tasa de mortalidad ascienda a unas 6.200 mujeres y se diagnostiquen unos 27.000 casos nuevos de cáncer de mama entre las mujeres españolas.(5)

Las proyecciones que se han hecho del número de muertes por cáncer de mama en España durante el periodo 2012-2016 alcanzan las 32.000 mujeres.(6) De todos estos nuevos casos, se espera que la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico de este tumor sea del 83% en nuestro país, por encima de la media europea que es cercana al 79% (7). En Estados Unidos el número estimado de casos nuevos por cáncer de mama en 2012 era de 226 870 mujeres (8), con una tasa de supervivencia relativa a los 5 años del 99% para la enfermedad localizada y del 23% para la enfermedad con metástasis (9). El tamaño del tumor también influye en esta tasa, siendo para todas las razas del 95% para los tumores ≤ 2 cm y del 63% para los tumores >5 cm (9).

Así pues, considerando que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama pueden sobrevivir durante largos períodos de tiempo, **llevar a cabo una revisión de las investigaciones donde se pueda evidenciar qué factores influyen en el pronóstico después de un diagnóstico de cáncer mejorando la calidad de vida a largo plazo de estas supervivientes, es de una importancia crucial.**

Uno de estos factores es el peso. **Mantener un peso adecuado parece tener el potencial de reducir significativamente la morbilidad y mortalidad** en los supervivientes de cualquier tipo de cáncer (1,10,11).

En el caso del cáncer de mama, parece haber alguna evidencia, pero no concluyente, de que el pronóstico para las mujeres con sobrepeso y obesidad es peor que para las mujeres con normopeso, aún teniendo el mismo diagnóstico (10–12).

Además, muchas mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, independientemente del estado de la menopausia, ganan peso después del diagnóstico. ¿Por qué? Diversos estudios tratan de explicar los mecanismos fisiopatológicos que **parecen producir un aumento de peso durante y después del tratamiento antineoplásico.**

Otro efecto del aumento de peso es que éste se asocia con **mayor riesgo para padecer otras comorbilidades** (10) como diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares, linfedema, asma, dolor de espalda crónico, osteoartritis, mayor fatiga, deterioro funcional general y, en resumen, peor calidad de vida y una amenaza potencial para su supervivencia.

Si unimos por un lado el aumento del número de supervivientes de cáncer de mama con una de las enfermedades más importantes del siglo XXI como es la obesidad, nos encontramos con que **ambas enfermedades tienen un importante impacto en la salud pública**

¿Qué se puede hacer? Organizaciones como la American Cancer Society (ACS) (11) y de la World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) o la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) (1), en base a los resultados de los estudios de los últimos veinte años (10), buscan datos que avalen estrategias nutricionales a seguir para mantener el peso adecuado en las mujeres con cáncer de mama de peso normal y conseguir, al menos, una pérdida de peso moderada en mujeres obesas o con sobrepeso, limitando la cantidad de determinados nutrientes y favoreciendo el consumo de otros, sin olvidar el papel fundamental que juega el ejercicio físico en todos los casos y el apoyo psicológico a lo largo del tiempo.

Por lo tanto, se trata de evidenciar la relación entre el peso inicial en el momento del diagnóstico de cáncer de mama y los cambios de peso posteriores al mismo, con el pronóstico de supervivencia. Así mismo, se buscarán las orientaciones dietéticas que ayuden a estas pacientes a mantener un peso que reduzca los efectos de los tratamientos antineoplásicos y las comorbilidades asociadas para conseguir mejor calidad de vida y mayor supervivencia.

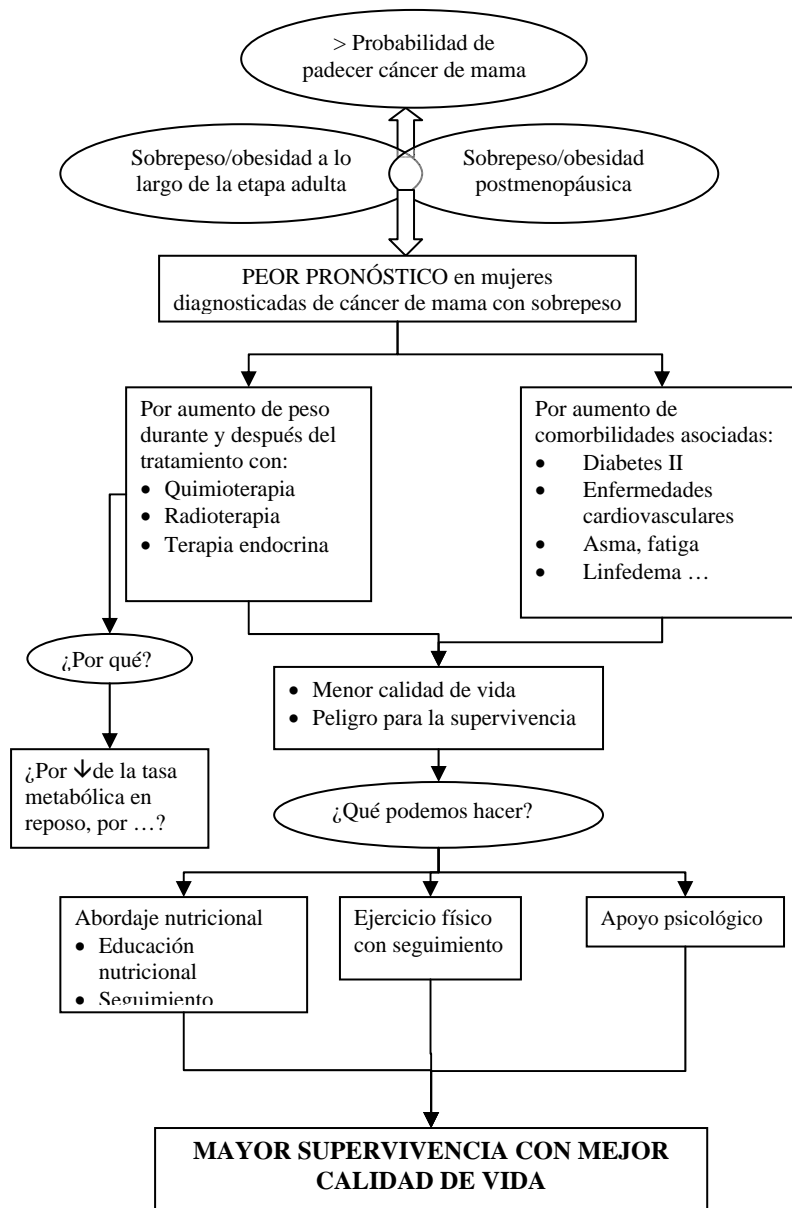


Figura 1. Esquema general del planteamiento del trabajo.

METODOLOGÍA

La búsqueda de bibliografía se llevó a cabo utilizando fundamentalmente Medline como base de datos a través del buscador PubMed. La revisión se ha limitado a estudios publicados en inglés y castellano utilizando combinaciones de palabras clave que incluyeron el cáncer de mama, supervivientes, peso corporal, la obesidad, sobrepeso, balance energético, recurrencia, mortalidad, pronóstico, quimioterapia adyuvante, terapia hormonal, efectos adversos, aumento de peso, pérdida de peso, gasto energético en reposo, dieta, actividad física, insulina. Así mismo, se han utilizado las referencias bibliográficas incluidas en los artículos consultados para su revisión. También se incluyen estudios retrospectivos, prospectivos, observacionales, de cohorte, de intervención, etc. Se ha tratado de buscar la bibliografía más actualizada y relevante publicada hasta enero de 2013.

¿CÓMO INFLUYE EN EL PRONÓSTICO EL EXCESO DE PESO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO?

Se han llevado a cabo estudios que indican que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo bien establecidos para la aparición de cáncer de mama, especialmente en la mujer postmenopáusica (9); y si en el momento del diagnóstico existe sobrepeso u obesidad, hay alguna evidencia, pero no concluyente, de que el pronóstico para estas mujeres parece ser peor que para las mujeres con normopeso aun teniendo el mismo diagnóstico, ya que aumenta el riesgo de recurrencia, disminuye la supervivencia global libre de enfermedad y la calidad de vida (10–12). Tampoco se tiene una definición clara de los umbrales de peso o IMC a partir de los cuales aumenta el riesgo.

Los resultados de un estudio de más de 80.000 enfermeras a lo largo de 26 años, encontró que, en comparación con las mujeres que mantuvieron su peso, las que aumentaron 25 kg o más después de los 18 años tenían un riesgo casi 50% mayor de padecer cáncer de mama y una ganancia de 10kg o más después de la menopausia también se asoció con un aumento del riesgo. Otro hallazgo importante de este estudio es que la pérdida de peso puede reducir el riesgo de cáncer de mama, incluso si el peso no se pierde hasta después de la menopausia (13)

Según datos del Observatorio Mundial de la Salud (GHO) de la OMS, en 2008, a nivel mundial, el 35% de las mujeres mayores de 20 años tenían sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y el 14% eran obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), es decir, que más de 297 millones de mujeres mayores de 20 años eran obesas en 2008 en todo el mundo (14)

Teniendo en cuenta los datos anteriores, no es de extrañar que más de una de cada dos mujeres tengan sobrepeso o sean obesas en el momento de ser diagnosticadas de cáncer de mama.

Uno de los estudios que confirma el papel pronóstico de la obesidad en el momento del diagnóstico es el realizado con una cohorte de más de 14.000 mujeres, en el que se constató que un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ antes del diagnóstico de cáncer de mama estaba asociado con una menor supervivencia en comparación con las mujeres de peso normal, con sobrepeso y las moderadamente obesas que no tenían mayor riesgo de mortalidad (15).

En el estudio de cohorte danés de Ewertz et al (16) con más de 50.000 mujeres, las pacientes con cáncer de mama que tenían un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ en el momento del diagnóstico, ya presentaban características de peor pronóstico, como tumor en estadio más avanzado, en comparación con las

de menor IMC. Se observó también que el riesgo de desarrollar metástasis a distancia después de 10 años, fue significativamente superior en un 46%, y el riesgo de morir a causa de cáncer de mama después de 30 años, fue significativamente superior en un 38% para las pacientes con un $IMC \geq 30$ kg/m^2 . Uno de los hallazgos más interesantes fue observar que tanto la quimioterapia como la terapia endocrina parece ser menos efectiva después de diez o más años en los pacientes con un $IMC \geq 30$ kg/m^2 .

Existen datos convincentes de que la obesidad está asociada con un mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama (11). En la revisión sistemática de Protani et al. (17) se revisaron 43 estudios que incluyeron mujeres con diagnóstico de cáncer de mama entre 1963 y 2005. El meta-análisis mostró una peor supervivencia entre las mujeres obesas en comparación con las no obesas con cáncer de mama y la supervivencia específica del cáncer de mama. Se concluyó que las mujeres con cáncer de mama que son obesas, tienen una peor supervivencia que las que no son obesas. Y en la revisión de investigación epidemiológica de Patterson et al (18) sobre el estilo de vida de las mujeres con BC, el resultado más consistente de los estudios fue que la adiposidad se asoció con un riesgo 30% mayor de mortalidad general.

En el mismo sentido, Nichols et al(19), al seguir una gran cohorte de casi 4000 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama invasivo durante un promedio de 6,3 años, encontraron que entre las mujeres que aumentaron de peso después del diagnóstico, cada aumento de 5 kg se asoció con un aumento del 13% en la mortalidad por cáncer de mama y un aumento del 12% en la mortalidad por todas las causas.

Sin embargo, otros estudios menos numerosos, parecen dar resultados contradictorios con los anteriores, como el de Caan et al.(20), con 3.215 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama temprano concluyeron que ni un aumento de peso moderado (5-10%) ni grande (19%), después del diagnóstico de BC se asoció con un aumento en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en los primeros años después del diagnóstico. Esta investigación evidencia que el aumento de peso en los primeros 5-7 años tras el diagnóstico de cáncer de mama, no aumenta el riesgo de recurrencia del mismo. De todos modos, esta investigación no aborda los efectos de la ganancia de peso sobre la supervivencia general y la calidad de vida.

¿POR QUÉ SE PRODUCE EL AUMENTO DE PESO EN ESTAS PACIENTES DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO?

Uno de los problemas frecuentes y persistentes para muchas supervivientes de cáncer de mama es el aumento de peso. Se ha observado que el aumento de peso después del diagnóstico es común tanto en mujeres pre como posmenopáusicas (21). En el estudio LACE (Life After Cancer Epidemiology) se observó que el 36% de las mujeres <50 años y el 23% de las ≥ 70 años ganaban entre 2-8 kg; se observaron también ganancias mayores de 8 kg en el 22% de las mujeres más jóvenes, <50 años y en mujeres ≥ 70 años.(22). Esta ganancia de peso aparece en el 50-96% de las mujeres durante el tratamiento, e incluso en las mujeres que permanecieron con peso estable durante el mismo, fueron aumentando progresivamente de peso en los meses y años sucesivos tras el diagnóstico (21) En los estudios de Makari (23) el cambio de peso medio en todas las mujeres fue de 1,5 kg al primer año de tratamiento, 2,7 kg a los dos años y 2,8 kg a los tres años, lo que sugiere que la ganancia de peso es persistente después del diagnóstico y a lo largo del tratamiento. Irwin et al (12) encontraron que en el tercer año después del diagnóstico, el 68% de las mujeres con estadio I-IIIa de cáncer de mama ganaron una media de 3,8 kg.

Así mismo, se ha demostrado el aumento de peso durante y después de tratamientos adyuvantes como quimioterapia, radioterapia y terapia endocrina y, dentro de éstos, es más común en las mujeres que recibieron quimioterapia adyuvante, especialmente las mujeres que tuvieron tratamientos más largos de duración y eran premenopáusicas (21).

Según numerosos estudios se habla de una ganancia superior a 2,5 kg, 5 kg o hasta el 5% del peso inicial (24).

Es importante destacar que no sólo se produce la ganancia de peso, aumentando el IMC, sino que se originan cambios en la composición corporal que resultan adversos, como son el aumento de masa grasa central y la disminución de la masa muscular, lo que origina la denominada obesidad sarcopénica. (11,12,25–27)

El por qué se produce el aumento de peso aún está poco claro. Diversos estudios tratan de explicar los mecanismos que los producen: disminución del gasto total de energía, menor tasa metabólica en reposo (28), menor actividad física, cambios en la dieta ,...

¿Qué cambios metabólicos induce la quimioterapia?

Hay estudios que han demostrado que las mujeres ganaron más peso con tratamiento de quimioterapia que con otros tratamientos adyuvantes, tales como el tamoxifeno o radioterapia (29). En el estudio WHEL, realizado con 3088 supervivientes de cáncer de mama, con edades entre 27-74 años, desde el inicio del diagnóstico hasta 6 años después, se concluyó 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 tuvieron un riesgo 65% mayor de aumentar de peso durante el tratamiento en comparación con las mujeres sin este tratamiento sistémico (30).

Las principales causas y los mecanismos implicados en el cambio de peso corporal están aún por demostrar. ¿Pero qué se ha observado en los estudios que puede explicar esa ganancia de peso?

- **Cambio en los patrones alimenticios.** Se han descrito casos en los que la quimioterapia puede aumentar el apetito y modificar la preferencia por determinados alimentos. Rockenbach et al (26) encontró un aumento significativo en el consumo de determinados alimentos: carne roja y huevos, leche y productos lácteos ricos en grasa, aceites y grasas , frutas ricas en vitamina C y granos después de los tratamientos (quimioterapia, radioterapia y terapia hormonal). Se encontró también un aumento significativo en el peso corporal y en el IMC, así como un aumento de los marcadores de estrés oxidativo. Estos aspectos nutricionales y clínicos son factores conocidos de riesgo de recurrencia del cáncer de mama.
- **Disminución de la masa muscular.** El aumento de peso en las mujeres sanas incluye típicamente una ganancia tanto en el tejido adiposo como en el tejido muscular. Sin embargo, la obesidad sarcopénica (obesidad con disminución de la masa corporal magra) origina la disminución de la fuerza, la movilidad y la actividad física, con el consiguiente aumento del peso corporal (32). La pérdida de músculo reduce la tolerancia al tratamiento y la recuperación del sistema inmunitario después de completar la quimioterapia, lo que podría explicar el efecto sobre la supervivencia (24).
- **La alteración de la función tiroidea** puede ser una posible causa del cambio de peso durante la quimioterapia para pacientes con cáncer de mama. Se ha encontrado una reducción significativa de los niveles séricos de captación de triyodotironina además de un aumento significativo de la globulina fijadora de tiroxina desde el inicio al final

de la quimioterapia, resultados que pueden sugerir que esta disfunción tiroidea podría estar implicada en el mantenimiento de la ganancia de peso a largo plazo. (33)

- Como causa indirecta, el tratamiento de quimioterapia se relaciona a menudo con **trastornos del sueño** que se han encontrado en el 25% de los pacientes con cáncer de mama (34). Algunas investigaciones han sugerido que la restricción del sueño modifica el metabolismo de la glucosa, favoreciendo la ingesta excesiva de alimentos y por lo tanto el aumento de peso (35)
- **Balance energético positivo** debido a la reducción del gasto de energía en reposo (REE) (27,36) y a la reducción del ejercicio durante el tratamiento. Como consecuencia se produce el **aumento de la masa grasa**, en particular de la masa grasa central (27,36,37), y por tanto, la ganancia de peso. Sin embargo, otros investigadores no han encontrado una variación significativa de REE durante la quimioterapia (38).

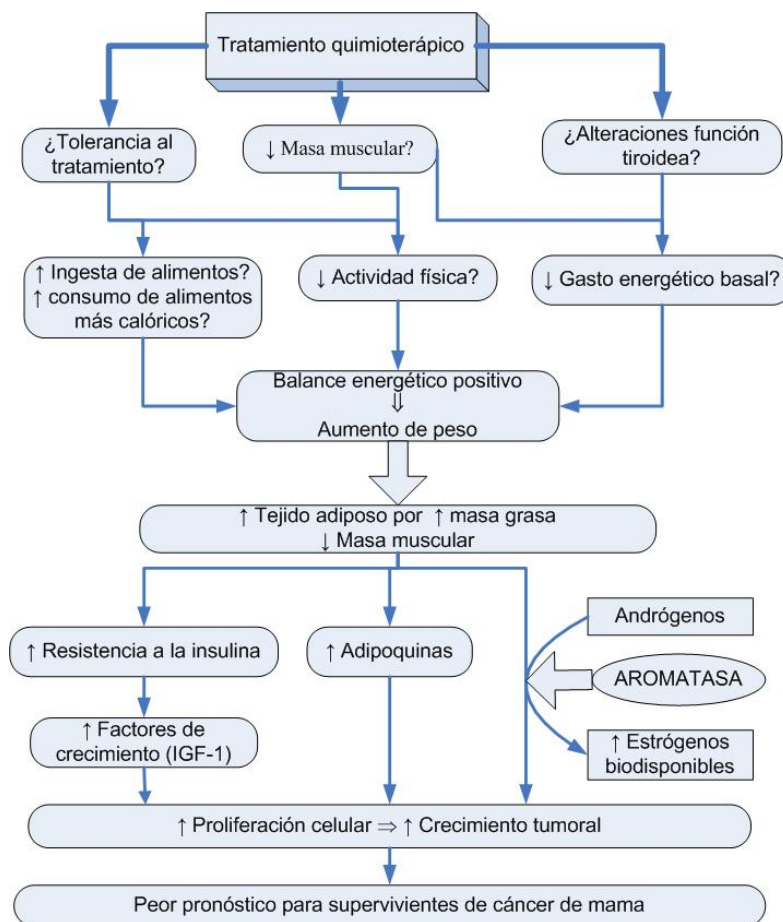


Figura 2. Mecanismos que pueden explicar el efecto de la quimioterapia en el aumento de peso y la composición corporal asociados con peor pronóstico en pacientes de cáncer de mama. Modificado de Gadèa et al (24)

¿Cuál es la relación del tejido adiposo con el mal pronóstico del cáncer de mama?

El tejido adiposo es un tejido activo que puede secretar numerosos péptidos llamados **adipoquinas**, como la leptina, adiponectinas, interleucinas o el factor de necrosis tumoral (TNF- α), que intervienen en procesos inflamatorios favorecedores del **crecimiento celular**. Hay evidencia experimental de que algunas adipoquinas puede actuar directamente sobre las células de cáncer de mama para estimular su proliferación y capacidad invasiva.(39). También se sabe que el aumento del tejido adiposo, especialmente en la región abdominal, induce trastornos metabólicos como la **resistencia a la insulina**, a través de diversas vías que implican a las adipoquinas (24).

La insulina, además de regular el metabolismo de la glucosa, promueve la división, diferenciación y crecimiento celular y podría regular también las concentraciones de **IGF-1** (factor de crecimiento tipo 1 semejante a la insulina) presentes en la circulación general, estableciendo con éste un efecto sinérgico que finalmente promoverían la proliferación celular e inhibición de la muerte celular programada, favoreciendo el crecimiento tumoral (40).

Este sería un posible mecanismo biológico, por el cual el **exceso de tejido adiposo**, a través de las **adipoquinas y la resistencia a la insulina**, podría favorecer el crecimiento celular tumoral, lo que explicaría el mal pronóstico cuando se produce el aumento de peso (39). De hecho, se ha observado que en mujeres posmenopáusicas el síndrome metabólico (obesidad + resistencia a la insulina) está asociado con los tumores más agresivos (41)

¿Qué papel tiene el tejido adiposo en la síntesis de estrógenos?

En numerosos estudios se ha observado que en la población general las concentraciones de estrógenos son mucho más altas en las mujeres obesas (IMC \geq 30 kg/m²) que en las mujeres delgadas (IMC <22,5 kg/ m²) y que estos datos se asocian con el desarrollo precoz de cáncer de mama (42,43) y entre las mujeres posmenopáusicas se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de mama con el aumento del IMC y el aumento asociado de estrógenos biodisponibles (43,44).

La fuente principal de estrógenos en las mujeres premenopáusicas son los ovarios, mientras que en las mujeres postmenopáusicas la mayoría de los estrógenos son producidos en el tejido adiposo, siendo este tejido la fuente más importante de esteroides sexuales después de la menopausia

La biosíntesis de los estrógenos fuera de los ovarios ocurre gracias a la enzima aromatasa localizada en el tejido adiposo. La aromatasa produce la conversión de los andrógenos circulantes en estrógenos. Un aumento de tejido adiposo origina, por tanto, un aumento de los estrógenos circulantes.

Hay tumores de mama que son receptores de estrógeno positivo (ER+). Esto quiere decir que las células tumorales poseen receptores estrogénicos en su superficie. Cuando los estrógenos se unen con los receptores se activa una vía de señales hacia el núcleo de la célula, donde la activación genes impulsa la división celular, aumentando el potencial de mutaciones en el ADN y favoreciendo el crecimiento de tumores dependientes de estrógenos (21).

No todos los cánceres de mama tienen receptores hormonales (serían tumores ER-), pero si están presentes, evitar que el estrógeno se una a los receptores puede tener una gran implicación en la detención o enlentecimiento del crecimiento del tumor, ya que la célula utiliza el receptor de estrógeno y la vía de señales que se activa para dividirse y proliferar.

Por tanto, un aumento en las reservas de grasa en el tejido adiposo aumentará la biosíntesis de estrógenos y sus niveles circulantes lo que favorecería el desarrollo de las células tumorales dependientes de estrógenos.

Terapia hormonal

Se aplica en pacientes cuyas células tumorales son receptor de estrógeno positivo (ER+). La terapia se aplica mediante dos mecanismos diferentes: 1) Bloqueando el receptor estrogénico con tamoxifeno, que es un fármaco oral utilizado tanto en mujeres pre como posmenopáusicas. 2) Con inhibidores de la aromatasa (IA), que bloquean la síntesis de estrógenos, no en los ovarios, sino en el tejido adiposo, por lo que tiene más eficacia en mujeres posmenopáusicas.

En relación con el aumento de peso en las pacientes que reciben terapia hormonal, no hay resultados concluyentes.

Se conocen los efectos secundarios de la terapia con tamoxifeno, sin embargo, respecto a la asociación de la terapia adyuvante del tamoxifeno con un mayor riesgo de aumento de peso hay controversia.

En el estudio de Malinowsky (45) llevado a cabo con 524 mujeres premenopáusicas tratadas con tamoxifeno se observó que el aumento de peso es un problema común en estas pacientes. Sin embargo Saquib et al (30) no encontraron asociación alguna.

¿EL EXCESO DE PESO ES UN FACTOR DE RIESGO DE COMORBILIDADES EN LAS PACIENTES SUPERVIVIENTES?

Desde hace décadas es conocido que tanto el sobrepeso como la obesidad están asociados con la incidencia de múltiples comorbilidades incluyendo la diabetes tipo II, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares en la población general (46).

En el caso de las supervivientes de cáncer, el sobrepeso o la obesidad elevan hasta cuatro veces el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, asma, la osteoartritis, dolor de espalda crónico, linfedema y mayor riesgo quirúrgico (47). Hemos visto cómo este riesgo puede ser más elevado como consecuencia de recibir el tratamiento antineoplásico. Es interesante destacar que las mujeres con cáncer de mama tienen la misma probabilidad, si no más, de morir como consecuencia de enfermedades del corazón que por su cáncer de mama (48).

Esto es preocupante porque la mayoría de las mujeres diagnosticadas en las primeras etapas de la enfermedad será curada de cáncer de mama, pero posteriormente se expone a un mayor riesgo de enfermedades crónicas después del tratamiento (21) disminuyendo su calidad de vida.

Enfermedad cardiovascular.

El estudio de Nichols et al. (19) sobre una cohorte de 3.993 mujeres supervivientes de BC durante un seguimiento de unos 6,3 años postdiagnóstico, reveló que cada aumento de 5kg de peso después del diagnóstico, se asoció con un aumento del 12% en la mortalidad por cualquier causa, un aumento del 13% en la mortalidad específica por BC, y un aumento del 19% en la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Diabetes Mellitus II y síndrome metabólico.

La obesidad está asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama posmenopáusico y el aumento de las tasas de mortalidad. La obesidad conduce a hiperinsulinemia con resistencia a la insulina conformando el síndrome metabólico. En el estudio de Haley et al. (41) con mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recién diagnosticado y un IMC medio de $28,3 + / -5,2$ kg/m², con el 87% de los pacientes con obesidad central, se observó que en el 39% de las pacientes se les diagnosticó síndrome metabólico y éste se asoció de manera significativa con la obesidad central.

La hiperglucemia crónica lesiona diferentes órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y en general las arterias, con lo que disminuye la calidad de vida y la supervivencia.

También se piensa que los niveles excesivos de glucosa podrían estimular la proliferación celular de tumores de mama (49), aumentando, por tanto, el riesgo de recidivas.

Complicaciones quirúrgicas.

Si la mujer es obesa, la mastectomía, la disección de los ganglios axilares y la cirugía reconstructiva pueden tener peores resultados y mayores riesgos porque aumentan las infecciones, el tiempo de recuperación y globalmente los resultados son peores, llegando a tener una probabilidad 12 veces mayor de tener complicaciones postoperatorias si se es obesa (50)

Riesgo de linfedema.

En estudios de cohortes (51,52) se ha observado un riesgo mayor de linfedema en supervivientes de BC cuyo IMC ≥ 30 en el momento del tratamiento, presentando 3,6 veces más probabilidades que la mujeres con un IMC < 30 en el momento del tratamiento.

Por otro lado, dado que la mayoría de las muestras tenían sobrepeso u obesidad antes de la cirugía, se desconoce si el aumento de peso en mujeres de peso normal al inicio arrojaría resultados similares. Sin embargo, un mayor IMC nunca se ha asociado con un riesgo reducido, y la importancia de mantener un peso corporal saludable en relación con otros resultados de cáncer de mama es evidente. De hecho, en otro estudio (53) con 24 supervivientes de BC, la intervención dietética durante 12 semanas que hizo perder un promedio de 3,3 kg, mostró una reducción significativa en la circunferencia del brazo afectado por linfedema.

El linfedema que se produce en el miembro afectado origina dolor por la inflamación, infecciones dérmicas, lesiones ecematosas, parestesia del miembro, dolores de espalda,... reduciéndose la calidad de vida.

Salud ósea.

En este sentido, los estudios con cohortes de población general, un peso bajo que indique un IMC < 20 aumenta el riesgo de fractura, y por el contrario, un IMC mayor se asocia con una mayor densidad mineral ósea. Por lo tanto, si las mujeres con cáncer de mama quieren reducir el riesgo de fracturas deberán buscar un IMC entre 20-25, en el rango de peso saludable, y no inferior a 20. (54)

Fatiga.

Es conocido que las mujeres que tienen sobrepeso u obesidad, o las que aumentan de peso después del diagnóstico, son más propensas a sentir fatiga. Estudios sobre la fatiga crónica y la fatiga persistente durante 2,5 a 7 años con mujeres supervivientes de BC (55) demostraron pueden experimentar fatiga hasta 10 años después del tratamiento y que un alto IMC en las pacientes se asociaron con fatiga crónica y fue un factor de predicción para padecer fatiga persistente. En otro estudio (56), **se observó que** las mujeres que eran obesas antes del inicio del tratamiento

adyuvante tuvieron más probabilidades de desarrollar fatiga después de 42 meses tras el tratamiento que aquellos con un IMC <30.

Además del malestar físico, la fatiga crónica aumentada por el exceso de peso, causa en las mujeres un malestar psicológico importante, reduciendo la calidad de vida.

Dolores articulares.

En la población sin cáncer, sabemos que la obesidad está fuertemente asociada con el desarrollo de dolores articulares y osteoartritis. En el estudio de Sestak et al. (57) se hace patente que las artralgiyas y artritis son un efecto secundario de los tratamientos antineoplásicos. El estudio se llevó a cabo con 5433 mujeres que no mostraban signos de dolores articulares antes del tratamiento; se observó que la quimioterapia puede inducir síntomas en las articulaciones, pero el tamoxifeno parece tener poco efecto sobre su incidencia. Sin embargo, pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa muestran los mayores dolores articulares. Además se evidenció que el 37,2% de las mujeres obesas con IMC > 30 refirieron más síntomas de dolores articulares frente a un 31,3% de las mujeres con un IMC de 25-30 o aquellas con un IMC <25, en un 31,0%.

Sofocos.

Dos de cada tres mujeres con cáncer de mama padecen accesos repentinos de calor (sofocaciones) importantes a consecuencia de los tratamientos oncológicos. La quimioterapia y la hormonoterapia reducen el nivel de estrógenos en la sangre y pueden provocar o agravar las sofocaciones.

En el estudio de Caan et al. (58) se utilizaron datos de 3.088 mujeres previamente tratadas por BC para examinar la asociación entre el cambio de peso después de un diagnóstico de cáncer de mama y las probabilidades de padecer sofocos. En el momento del diagnóstico las mujeres con sobrepeso u obesidad presentaban un mayor número de sofocaciones moderadas a severas en comparación a aquellas con peso normal o por debajo de lo normal. Pero entre aquellas con sofocaciones realmente importantes, este cambio de peso fue mayor, de 4kg de media. En aquellas mujeres que tuvieron un aumento de peso mayor al 10% de su peso inicial (una media de 12 kg) tenían un mayor riesgo de tener sofocos, y cuando este riesgo se contrastó con otros factores como la edad, la raza, la escolaridad, el tabaquismo, el estado menopáusico, la quimioterapia, el uso de tamoxifeno, la depresión y nivel de actividad física se vio que el aumento superior al 10% del peso era un factor de riesgo independiente del resto e influía significativamente en la aparición de estos síntomas.

Una investigación anterior (59) constató que las mujeres que aumentaron al menos 5kg desde el diagnóstico del cáncer de mama eran dos veces más propensas a padecer sofocos que las mujeres que mantienen o pierden peso.

Los sofocos alteran el sueño, la vida sexual, las actividades de la vida diaria y de la vida laboral. Esto aumenta la ansiedad y la depresión y hace que disminuya la calidad de vida.

ABORDAJE NUTRICIONAL. ¿PODEMOS MEJORAR LA SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA EN LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA?

Hemos visto cómo el sobrepeso o la obesidad están asociados con un peor pronóstico en la mayoría de los estudios que han examinado esta relación. ¿Qué se puede hacer? ¿Podemos mejorar el pronóstico mediante un abordaje nutricional específico?

Aunque en la actualidad no hay pruebas concluyentes que demuestren la hipótesis de que después del tratamiento nutricional para conseguir la pérdida de peso en los supervivientes de cáncer se

mejore el pronóstico y la supervivencia global (17), en las dos últimas décadas se han llevado a cabo estudios que han examinado la relación entre los factores nutricionales y la supervivencia, la recurrencia y la mejora de la calidad de vida después del diagnóstico de cáncer de mama. En general, estos estudios señalan que disminuyendo el peso corporal mediante diversas intervenciones dietéticas (solas o acompañadas de actividad física y apoyo psicológico), se mejoraba el pronóstico. Ver tabla 1.

Reducción de grasa en la dieta

El estudio WINS (Women's Intervention Nutrition Study) (60) realizado durante 60 meses con 2437 mujeres con BC, se diseñó para investigar los efectos de la reducción de la grasa de la dieta en la recurrencia del cáncer de mama. Lanzado en 1987, se han ido haciendo varias fases. Se observó que, las mujeres del grupo que recibió asesoramiento dietético intensivo disminuyeron significativamente su consumo de grasas, aceites y dulces (aproximadamente en un 10%) y mejoraron su perfil de ácidos grasos, con una ingesta menor de grasas saturadas y mayor de grasas poliinsaturadas. Además, su aumento medio de peso fue 3kg menor (aproximadamente el 4% del peso inicial) que en el grupo control. Cuando se observaron los casos de recaída (recidiva del cáncer de mama local, regional, a distancia o nuevo cáncer de mama contralateral), el mayor número de casos correspondían a las mujeres que continuó con su dieta habitual, siendo la supervivencia sin recaída un 24% mayor en el grupo de intervención que en el grupo control (61)

Estos resultados apoyan la hipótesis inicial de que la reducción de grasa en la dieta, aun con una influencia modesta en el peso corporal, mejora la supervivencia libre de recaída en mujeres posmenopáusicas con BC en primeros estadios (especialmente aquellas con receptores de estrógenos [ER]-negativo). Pero es posible que el cambio de peso, y no sólo la reducción de la grasa de la dieta, juegue también un papel importante en los resultados de WINS.

Es importante señalar que aunque no hay pruebas concluyentes de que el consumo total de grasa influye en los resultados de la supervivencia del BC, las dietas altas en grasas tienden a ser altas en calorías y pueden contribuir a la obesidad, que a su vez se asocia con un aumento de la incidencia de cáncer en general, un mayor riesgo de recurrencia y una menor probabilidad de supervivencia para muchos tipos de cáncer. Además, el exceso de ingesta de grasa saturada es un factor de riesgo conocido para las enfermedades cardiovasculares, que son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todas las poblaciones, incluidos los supervivientes de cáncer (11).

Reducción de hidratos de carbono en la dieta

Aún no se ha demostrado la influencia de los hidratos de carbono en la progresión y supervivencia una vez diagnosticado el cáncer de mama, pero se han hecho estudios sobre el impacto de los hidratos de carbono en la incidencia del BC. En este sentido es interesante el estudio de Romieu et al (63) cuyo objetivo fue investigar la relación entre el índice glucémico (GI), la carga glicémica (GL) y la ingesta total de carbohidratos con el riesgo de padecer BC, mediante el uso de datos de más de 300.000 mujeres de la Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición (EPIC) . Se observó que en general estos parámetros no estaban relacionados con el BC, pero entre las mujeres posmenopáusicas, el índice glucémico (GI), la carga glicémica (GL) y la ingesta total de carbohidratos en la dieta están positivamente asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, especialmente con los que son receptor de estrógeno negativo (ER (-)). Es sabido que el potencial glucémico de una dieta está asociado con las concentraciones de insulina crónicamente

elevados, lo que podría aumentar el riesgo de BC como consecuencia del efecto de la insulina como factor de crecimiento I (IGF-I) que podría favorecer la proliferación tumoral.

Aunque aún queda mucho por investigar, los resultados apuntan a que una dieta baja en hidratos de carbono también podría ser beneficiosa en las pacientes supervivientes.

No obstante, la ACS (American Cancer Society) recomienda la limitación del consumo de azúcar (incluyendo miel, azúcar en bruto, azúcar morena) y bebidas azucaradas que son las principales fuentes de estos azúcares (como los refrescos y muchas bebidas con sabor a frutas) ya que añaden grandes cantidades de calorías a la dieta y por lo tanto puede favorecer el aumento de peso en estos pacientes y a menudo reemplazan la elección de alimentos más nutritivos.(11)

Dietas ricas en vegetales

Otros estudios buscaron patrones de dietas ricas en vegetales. Kroenke et al (64) analizaron los resultados de más de 2500 participantes del Nurses' Health Study (NHS) que fueron diagnosticadas con cáncer de mama invasivo y fueron seguidas durante 9 años. Un grupo siguió una dieta "prudent" (rica en frutas, verduras, granos enteros, legumbres, pollo y pescado) y otro grupo siguió una dieta "western" (alto consumo de cereales refinados, carnes rojas y procesadas, dulces, productos lácteos ricos en grasa y papatas fritas). El análisis de estos resultados determinó que los patrones dietéticos western y prudent no tenían relación con la mortalidad del cáncer de mama. El estudio concluyó que una mayor ingesta del patrón prudent y un menor consumo del patrón western pueden proteger contra la mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer de mama.

Semejante al estudio anterior, con 2.280 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama invasivo entre 1997 y 2000 y siguiendo los mismos patrones dietéticos, concluyó que el patrón prudent se asociaba con una reducción del 43% en la mortalidad general y que las supervivientes de cáncer de mama que informaron comer al menos 5 porciones de verduras y frutas al día y tener actividad física semanal equivalente a 30 minutos de caminata 6 días a la semana, tuvieron una tasa de supervivencia más alta (65).

El estudio WHEL (Women's Healthy Eating and Living) (66) se realizó durante una media de 7,3 años de seguimiento con 3.088 mujeres para investigar el efecto de una dieta muy alta en verduras, frutas y fibra en el riesgo de recurrencia y la supervivencia global en estas supervivientes. Aproximadamente la mitad de las mujeres (grupo de "intervención intensiva") siguieron una dieta estricta muy rica en vegetales, fruta, fibra y sólo un 15-20 % de grasa. Además recibieron un programa de apoyo mayor, con más información, más clases de cocina y seguimiento telefónico y coaching.

El resto de las mujeres (grupo control) siguieron una dieta menos rica en vegetales, fruta y fibra, y casi el 30 % de consumo diario de grasas. Sólo recibieron un boletín informativo cada dos meses y se les ofreció una clase de cocina ocasional.

Al cabo de cuatro años, las mujeres del grupo intervención estaban comiendo un 65% más verduras, 25% más frutas, la fibra 30% por ciento más de fibra y 13% menos grasa que las mujeres del grupo control. Sin embargo, después de una mediana de 7,3 años de seguimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los objetivos del estudio: alrededor del 17 por ciento de mujeres en cada grupo tuvieron una recurrencia del cáncer de mama o cáncer de mama primario nuevo, y cerca del 10 % murieron en cada grupo, más de cuatro de cada cinco de ellos a causa de cáncer de mama.

Estos resultados contrastan con los resultados del estudio WINS, en el cual se vio además que las supervivientes del grupo control perdieron peso y además, los datos mostraron un 24% de mejora

en la supervivencia sin recidiva a los 5 años asociada con una pérdida media de peso de 2,3 kg después de 1 año, cosa que no ocurrió en el estudio WHEL.

En el estudio de intervención realizado por Villarini et al (62), las recomendaciones dietéticas que se dieron al grupo control se basaron en recetas de la dieta mediterránea y macrobiótica y en la evitación de alimentos muy calóricos con el objetivo de bajar los niveles de insulina.

La dieta mediterránea consistía en el consumo diario de cereales (principalmente pastas a base de trigo, pan) y varios tipos de legumbres, frutas y hortalizas, aceite de oliva, pequeñas cantidades de vino, pescado y ocasionalmente queso, yogur, huevos y la carne. La dieta macrobiótica se basó principalmente en los cereales integrales (arroz, mijo, cebada y maíz), legumbres y verduras seleccionadas, productos de soya tradicionales y, ocasionalmente, pescado y postres preparados sin azúcar ni grasas saturadas.

En las mujeres que llevaron dieta mediterránea, los principales resultados del estudio fueron la reducción significativa de peso y masa grasa, la disminución de la circunferencia de la cintura, la mejora de la sensibilidad a la insulina y la reducción de la biodisponibilidad de las hormonas sexuales y factores de crecimiento que están relacionados con el riesgo de recurrencia de BC y el pronóstico.

Dieta hipocalórica y ejercicio

Los estudios demuestran que a partir del diagnóstico y durante el tratamiento las mujeres reducen drásticamente sus actividades físicas. Es sabido que el ejercicio es fundamental para evitar el aumento de peso en cualquier población, pero en relación con las supervivientes de BC, cobra aún más importancia. De hecho, el ejercicio físico se ha identificado como una intervención efectiva para mejorar la calidad de vida en estas mujeres.

Así lo ponen en evidencia dos meta-análisis, uno de ellos con 717 supervivientes de cáncer de mama donde se concluyó que el ejercicio físico aumenta el consumo máximo de oxígeno y el funcionamiento físico y reduce los síntomas de la fatiga, lo que en conjunto representó una mejoría clínicamente significativa en la calidad de vida (67).

El otro meta-análisis incluyó a más de 12.000 supervivientes de BC y mostró que la actividad física después del diagnóstico se asocia con una reducción del 24 % en la tasa de recurrencia de cáncer de mama y un 34% menos respecto a la tasa de mortalidad, así como una disminución del 41% en todas las causas de mortalidad.

Así mismo, se ha constatado que la actividad física moderada, especialmente los ejercicios de fuerza, durante y después del tratamiento puede ayudar a las supervivientes a mantener la masa muscular magra y evitar exceso de grasa corporal(68).

Cabe esperar, por tanto, que si se combina una dieta adecuada, como las mencionadas anteriormente, con ejercicios aeróbicos y de fuerza (para quemar energía y evitar la sarcopenia), se pueda mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

El reciente estudio de Scott et al (69) ha investigado los efectos de una intervención en el estilo de vida sobre el peso corporal y otros parámetros fisiológicos, mediante una dieta saludable hipocalórica (reducción de unas 600kcal diarias por debajo de los requerimientos energéticos) combinada con ejercicio. Los hallazgos sugieren que un programa individualizado de ejercicio y dieta hipocalórica pueden repercutir positivamente en los resultados de salud a largo plazo que influyen en el pronóstico de las mujeres con sobrepeso que se recuperan en las primeras etapas del cáncer de mama.

Una dieta con restricción de grasas saturadas a menos del 10% del consumo de energía, el consumo de por lo menos siete porciones de frutas y verduras al día combinado con 15 minutos de ejercicio de entrenamiento de fuerza en días alternos y 30 minutos de ejercicio de resistencia todos los días con una meta de pérdida de peso del 10% durante un período de 12 meses, fueron las intervenciones realizadas en el estudio con supervivientes obesos de edad avanzada, entre ellos, de BC. Los grupos de intervención informaron una pérdida media de 2,06 kg de peso, más del doble de lo observado en los grupos controles (0,92 kg) que no recibieron ninguna intervención ni dietética ni de ejercicio. La media de ingesta de frutas y verduras aumentaron en 1,24 porciones diarias en el grupo de intervención y de 0,1 entre los controles. La media de consumo de grasa saturada disminuyó en 3,06 gramos por día en el grupo de intervención y por sólo 1,07 en los controles. A largo plazo, los supervivientes de cáncer colorrectal, de mama y el cáncer de próstata de los grupos intervención redujeron el índice de percepción de deterioro de la función física y mejoraron significativamente su calidad de vida en comparación con los grupo control (70)

Resultados semejantes, aunque menos evidentes, se obtuvieron en el trabajo anterior de Demark et al (71) que combina dieta y ejercicio, donde 90 pacientes premenopáusicas con BC con tratamiento de quimioterapia adyuvante, se sometieron a distintas intervenciones según los grupos, con dieta rica en calcio (Ca), o dieta con frutas y vegetales y baja en grasas. Además, realizaron actividad física (ejercicios aeróbicos y entrenamiento de fuerza) y tuvieron un seguimiento controlado. Los resultados pusieron en evidencia la mejora de la masa corporal magra y la disminución de la adiposidad, lo que sugiere también que las intervenciones en las que se unen dieta y ejercicio pueden prevenir el aumento de peso y cambios adversos en la composición corporal.

Estudio	Muestra	Diseño	Intervención	Duración	Resultados
Dietas bajas en grasa					
Blackburn, (2007) (60) Chlebowski, 2006 (61) Women's Intervention Nutrition Study (WINS)	2.437 mujeres. Edad 48 – 79 años. Enfermedad en estadio I o II. Todas recibían quimioterapia o tratamiento hormonal.	Estudio clínico aleatorizado, prospectivo, multicéntrico. Estudio en dos grupos: grupo intervención dietética ($n = 975$) y grupo control ($n =$ 1462) en proporción 40: 60	En el grupo intervención: Entrevista inicial con dietista + 8 sesiones cada dos semanas, continuando con sesiones individuales cada 3 meses + sesiones grupales mensuales para reforzar los cambios de comportamiento. El grupo control recibió asesoramiento dietético mínimo + entrevista inicial + 1 sesión cada 3 meses El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de recaída relacionada con la disminución de grasas en la dieta, no con la disminución de peso.	De febrero de 1994 a enero de 2001 (60 meses en ambos grupos)	Al inicio del estudio, los grupos de intervención y control, el 30% de las calorías de su dieta eran grasas A los 12 meses, el consumo de grasa se redujo en el grupo intervención (con un promedio de $20,3 \pm 7,8\%$ de las calorías provenientes de la grasa) frente al grupo control que sólo mostró una leve reducción en la ingesta de grasa ($29,2 \pm 8,2\%$), siendo la ganancia media de peso 3kg inferior en el grupo de intervención que en el grupo control. Aparecieron 277 casos de recaída de BC: 96 de 975 (9,8%) mujeres en el grupo de control de dieta y 181 de 1462 (12,4%) mujeres en el grupo de control. Después de una mediana de seguimiento de 60 meses, la supervivencia sin recaída fue un 24% mayor en el grupo de intervención que en el grupo control. Los resultados sugieren que una disminución de la ingesta de grasas en la dieta mejora los resultados de supervivencia libre de enfermedad.
Dietas ricas en vegetales					
Kroenke 2005 (64)	2.619 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama invasivo entre 1982 y 1998 participantes del Nurses 'Health Study (NHS)	2 grupos	El grupo siguió una dieta "prudent" caracterizada por una dieta rica en frutas, verduras, granos enteros, legumbres, pollo y pescado. El grupo control siguió una dieta "western", con alto consumo de cereales refinados, carnes rojas y procesadas, dulces, productos lácteos ricos en grasa y papatas fritas.	Entre 1982 y 1998 hasta 2002 (mediana = 9 años)	Durante el seguimiento, 414 pacientes fallecieron por cualquier causa, 242 pacientes murieron de cáncer de mama y 172 pacientes murieron por causas distintas al cáncer de mama. El análisis de estos resultados determinó que los patrones dietéticos western y prudent no tenían relación con la mortalidad del cáncer de mama. Sin embargo, en comparación con las mujeres con el consumo más bajo del patrón de dieta prudent, los riesgos relativos de muerte por causas distintas al cáncer de mama fueron menores que las que siguieron el patrón de dieta western. El estudio concluyó que una mayor ingesta del patrón prudent y un menor consumo del patrón western puede proteger contra la mortalidad por causas no relacionadas con el cáncer de mama.

Estudio	Muestra	Diseño	Intervención	Duración	Resultados
Dietas ricas en vegetales (cont.)					
Pierce 2002 (66) WHEL (Women's Healthy Eating and Living)	3.088 mujeres tratadas en la primera etapa (I-IIIa) de BC Edad 18 -70 años	Dos grupos de estudio	<p>Grupo control (n=1.551) siguieron una dieta que consistía en cinco porciones de frutas y / o verduras, al menos 20 g de fibra y casi el 30 % de consumo diario de grasas + boletín cada dos meses + una clase de cocina ocasional, todo con la intención de ayudarles a seguir el plan dietético.</p> <p>Grupo "intervención intensiva" (n= 1.537) con dieta más estricta: 3 raciones de fruta + cinco de vegetales + 30g de fibra y sólo un 15-20 % de grasa + boletines de noticias con más frecuencia + nº mayor de clases de cocina + nº mayor de llamadas regulares de asesores que ofrecían apoyo y coaching.</p>	7,3 años de seguimiento	<p>Al inicio del estudio: Todas las mujeres comían alrededor de siete frutas y / o porciones de verduras al día. Los dos grupos eran similares en peso corporal promedio y el promedio de calorías diarias consumidas.</p> <p>Al cabo de cuatro años: Las mujeres del grupo intervención comían un 65% más verduras, 25% más frutas, 30% más de fibra y 13% menos grasa que las mujeres del grupo control.</p> <p>Después de una mediana de 7,3 años de seguimiento no se observó disminución de peso en ambos grupos ni hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los objetivos del estudio: alrededor del 17% de las mujeres en cada grupo tuvieron una recurrencia del cáncer de mama o cáncer de mama primario nuevo, y cerca del 10 % murieron en cada grupo, más de cuatro de cada cinco de ellos a causa de cáncer de mama.</p>
Villarini, 2012 (62)	96 pacientes operadas con BC invasivo, sin evidencia de metástasis a distancia. Edad grupo intervención 52,7 ± 10,8 vs 48,4 ± 9,4 años (control) IMC (kg/m ²) muy semejante en ambos grupos 24,7 ± 4,5 vs 24,7 ± 4,8	Estudio aleatorizado y controlado de la dieta adyuvante en pacientes sometidos a quimioterapia. Dos grupos: uno de intervención dietética y un grupo control	La intervención consistió en seguir dieta mediterránea durante la quimioterapia + clases de cocina con instrucciones para reducir los efectos secundarios de la quimioterapia + almorzar o cenar en el centro de estudios por lo menos dos veces por semana.	5 años	<p>Las mujeres del grupo de intervención mostraron una reducción significativa en su peso corporal (2,9 kg de media), en la masa grasa corporal, circunferencia de cintura y cadera y pliegues cutáneos en comparación con las mujeres del grupo de control. El efecto fue más pronunciado en las mujeres mayores de 50 años (-3,7 kg en el grupo de intervención y -0,48 en el grupo control) que en las mujeres más jóvenes (-1,8 kg y -0,04 grupo control)</p> <p>Al analizar la masa magra y la masa grasa se encontró que en las mujeres del grupo de intervención había disminución de la masa grasa de 2,29 kg vs 0,69 kg en el grupo control; y la masa libre de grasa aumentó en 0,67 kg, en las que siguieron la dieta frente al aumento de 0,06 kg en las mujeres del grupo de control.</p>

Estudio	Muestra	Diseño	Intervención	Duración	Resultados
Dieta hipocalórica + ejercicio					
Scott, 2013 (69)	90 mujeres con BC temprano (estadio I-III) Todas con IMC > 25,0 kg / m ²	Dos grupos: Grupo estudio con intervención dietética y ejercicio físico (n = 47, edad 55,6 ± 10,2 años). Grupo control (n = 43, edad 55,9 ± 8,9 años)	Las mujeres del grupo de intervención recibieron 3 sesiones de ejercicios a la semana, supervisados y un programa de alimentación saludable hipocalórica con asesoramiento dietético individualizado, complementados con seminarios semanales sobre nutrición.	6 meses	Al inicio del estudio y a los 6 meses se evaluaron la relación de peso corporal, circunferencia de cintura, cintura / cadera [ICC], capacidad cardiorrespiratoria, los biomarcadores sanguíneos asociados con la recurrencia de BC y el riesgo de enfermedad cardiovascular y la calidad de vida (FACT-B Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast)). A los 6 meses en el grupo intervención se observó una reducción moderada del peso corporal (diferencia del valor inicial -1,09 kg) acompañada de reducciones significativas del perímetro de cintura (p < 0,001), ICC (p = 0,005), y la ingesta de grasas saturadas (p = 0,006), la leptina (p = 0,005), colesterol total (p = 0,046), y la presión arterial diastólica en reposo (p = 0,03). También mejoraron la capacidad cardiopulmonar (p < 0,001) y FACT-B (p = 0,004).
Demark, 2008 (71)	90 mujeres premenopáusicas con BC en estadio I-III A tratadas con quimioterapia adyuvante. Edad media, 41,8 años.	3 Grupos de estudio	A los 3 grupos se les enviaron los documentos informativos y se les dio asesoramiento telefónico. Grupo I (control): sólo se les aconsejó una dieta rica en calcio de 1200-1500 mg de calcio / día. Grupo II: intervención con dieta rica en calcio de 1200-1500 mg de calcio / día + asesoramiento sobre el ejercicio promoviendo el ejercicio aeróbico (≥ 30 min / día por lo menos 3 días / semana) + el entrenamiento de resistencia para las piernas y la parte inferior del cuerpo. Grupo III: recibió lo mismo que el grupo II + asesoramiento sobre la dieta con <20% de las kcal de grasa y por lo menos 5 porciones diarias de frutas y verduras + ayuda psicológica	6 meses. Todas las participantes recibieron por correo documentos informativos sobre nutrición y asesoramiento telefónico (14 sesiones durante el periodo de estudio).	En el grupo III que recibió todos los elementos de la intervención, las medidas de adiposidad fueron generalmente inferiores aunque la única diferencia significativa fue en el porcentaje de grasa del cuerpo (brazos y piernas), es decir, 0,7% Grupo I (solo Calcio); 1,2% en el Grupo II (Calcio + ejercicio) frente a 0,1% en el Grupo III (Calcio + dieta baja en grasas + ejercicio) (p = 0,047). La masa corporal magra fue preservada en gran medida, incluso en el grupo control (ganancia neta de 452 g + / - 2395 g). No se observaron diferencias significativas en otros criterios de valoración que se utilizaron (calidad de vida, la ansiedad, la depresión, los lípidos del suero, la globulina de unión a hormonas sexuales, la insulina, la proinsulina, la proteína C reactiva, IL-1B, o receptor de TNF-II).

Tabla 1. Estudios de intervención relacionados con la reducción del peso en pacientes supervivientes de cáncer de mama.

Conclusiones

- La obesidad y el sobrepeso son factores de mal pronóstico para el cáncer de mama.
- Dado que el exceso de peso afecta a la supervivencia y calidad de vida, se hace patente la necesidad real de educar a las mujeres acerca de los posibles efectos adversos del exceso de peso en el momento del diagnóstico y del aumento de peso durante y después del tratamiento.
- La evidencia sugiere que el control de peso es la clave para el control de enfermedades comórbidas frecuentes en esta población de pacientes. Por tanto, todas las mujeres, independientemente de su IMC inicial, deben ser informadas de dichos riesgos y deben conocer las estrategias de control para evitar la ganancia de peso durante y después del tratamiento.
- A pesar de que los estudios de intervención dan resultados contradictorios, la mayoría de ellos ponen en evidencia que una dieta hipocalórica, con limitación de grasas y azúcares simples, rica en vegetales, frutas y cereales integrales, acompañada de ejercicio físico así como de apoyo psicológico, componen las pautas fundamentales para mejorar el pronóstico.
- Puesto que el número de mujeres supervivientes de cáncer de mama es cada vez mayor, se hace imprescindible un seguimiento prospectivo del control del peso de todas las pacientes por parte de los profesionales de la salud, para limitar las morbilidades asociadas y mejorar su calidad de vida.
- Se necesitan más estudios para conocer los mecanismos fisiopatológicos exactos involucrados en los cambios en la composición corporal, la reducción del gasto energético, la aparición de la obesidad sarcopénica. Así mismo, se ha de seguir investigando y mejorando el diseño de los estudios para determinar cuál sería el mejor abordaje nutricional para controlar el aumento de peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en cáncer - II Parte [Internet]. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica; 2012. Available from: <http://www.seom.org/socios-y-profesionales/formacion-y-recursos/publicaciones-seom>
2. Manifiesto SEOM sobre la Atención a los Largos Supervivientes de Cáncer [Internet]. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica; 2012. Available from: <http://www.seom.org/es/socios-y-profesionales/formacion-y-recursos/publicaciones-seom/103911-manifiesto-seom-sobre-la-atencion-a-los-largos-supervivientes-de-cancer>
3. CDC - Cancer Survivorship - Basic Information [Internet]. [cited 2012 Dec 25]. Available from: http://www.cdc.gov/cancer/survivorship/basic_info/index.htm
4. Department of Health MCS and NI. National Cancer Survivorship Initiative (NCSI) vision [Internet]. 2010 [cited 2012 Dec 26]. Available from: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_111230
5. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann. Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii30–36.
6. Clèries R, Ribes J, Esteban L, Martínez JM, Borràs JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann. Oncol.* 2006 Dec;17(12):1783–91.
7. Santamaría MP, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología: investigación y clínica biopsicosocial en oncología.* 2007;4(2):231–48.
8. Estimated new cases and deaths from breast cancer in the United States in 2012 [Internet]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>
9. Atlanta: American Cancer Society. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-030975.pdf>
10. Demark-Wahnefried W, Campbell KL, Hayes SC. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer.* 2012 Apr 15;118(8 Suppl):2277–87.
11. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2012;62(4):242–74.
12. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Gilliland FD, et al. Changes in Body Fat and Weight After a Breast Cancer Diagnosis: Influence of Demographic, Prognostic, and Lifestyle Factors. *JCO.* 2005 Feb 1;23(4):774–82.

13. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006 Jul 12;296(2):193–201.
14. WHO | Obesity [Internet]. WHO. [cited 2013 Feb 3]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/index.html#
15. Kwan ML, Chen WY, Kroenke CH, Weltzien EK, Beasley JM, Nechuta SJ, et al. Pre-diagnosis body mass index and survival after breast cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011 Dec 21;132(2):729–39.
16. Ewertz M, Jensen M-B, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):25–31.
17. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat*. 2010 Oct;123(3):627–35.
18. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas*. 2010 May;66(1):5–15.
19. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Holmes MD, Bersch AJ, et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2009 May;18(5):1403–9.
20. Caan BJ, Emond JA, Natarajan L, Castillo A, Gunderson EP, Habel L, et al. Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*. 2006 Sep;99(1):47–57.
21. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev*. 2011 Apr;12(4):282–94.
22. Caan B, Sternfeld B, Gunderson E, Coates A, Quesenberry C, Slattery ML. Life After Cancer Epidemiology (LACE) Study: a cohort of early stage breast cancer survivors (United States). *Cancer Causes Control*. 2005 Jun;16(5):545–56.
23. Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC. Longitudinal Patterns of Weight Gain after Breast Cancer Diagnosis: Observations beyond the First Year. *The Breast Journal*. 2007 May;13(3):258–65.
24. Gadéa E, Thivat E, Planchat E, Morio B, Durando X. Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential mechanisms. *Obesity Reviews*. 2012;13(4):368–80.
25. Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 1993 Jul;11(7):1418–29.
26. Rockenbach G, Di Pietro PF, Ambrosi C, Boaventura BCB, Vieira FGK, Crippa CG, et al. Dietary intake and oxidative stress in breast cancer: before and after treatments. *Nutr Hosp*. 2011 Aug;26(4):737–44.

27. Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004 Feb;83(3):201–10.
28. Campbell KL, Lane K, Martin AD, Gelmon KA, McKenzie DC. Resting energy expenditure and body mass changes in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nurs.* 2007 Apr;30(2):95–100.
29. Heideman WH, Russell NS, Gundy C, Rookus MA, Voskuil DW. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. *Eur. J. Cancer.* 2009 Jan;45(1):119–26.
30. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B, et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007 Oct;105(2):177–86.
31. Lancheros L. Caracterización de la evolución del estado nutricional de pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterapéutico.
32. Visovsky C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr Cancer Ther.* 2006 Sep;5(3):183–91.
33. Kumar N, Allen KA, Riccardi D, Bercu BB, Cantor A, Minton S, et al. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res. Treat.* 2004 Jan;83(2):149–59.
34. Alfano CM, Lichstein KL, Vander Wal GS, Smith AW, Reeve BB, McTiernan A, et al. Sleep duration change across breast cancer survivorship: associations with symptoms and health-related quality of life. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011 Nov;130(1):243–54.
35. Hanlon EC, Van Cauter E. Quantification of sleep behavior and of its impact on the cross-talk between the brain and peripheral metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011 Sep 13;108 Suppl 3:15609–16.
36. Demark-Wahnefried W, Hars V, Conaway MR, Havlin K, Rimer BK, McElveen G, et al. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997 May;65(5):1495–501.
37. Campbell KL, Lane K, Martin AD, Gelmon KA, McKenzie DC. Resting energy expenditure and body mass changes in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nurs.* 2007 Apr;30(2):95–100.
38. Del Rio G, Zironi S, Valeriani L, Menozzi R, Bondi M, Bertolini M, et al. Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002 Jun;73(3):267–73.
39. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev.* 2004 Aug;5(3):153–65.
40. Lima MM, Velásquez E, Unshelm G, Christopher T, Francisco R, Lanza P. Asociación de la insulina y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) en el cáncer de mama. *Gaceta Médica de Caracas.* 2009 Sep;117(3):226–31.

41. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 May;22(4):281–8.
42. Aguilar Cordero M^aJ, González Jiménez E, García López P, Álvarez Ferre J, Padilla López CA. Obesidad y niveles séricos de estrógenos: importancia en el desarrollo precoz del cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria*. 2012 Aug;27(4):1156–9.
43. Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM, Wang C-C, Wang C-Y, Duggan CR, et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2314–26.
44. Group TEH and BCC. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2002 Apr 17;94(8):606–16.
45. Malinowszky KM, Cameron D, Douglas S, Love C, Leonard T, Dixon JM, et al. Breast cancer patients' experiences on endocrine therapy: monitoring with a checklist for patients on endocrine therapy (C-PET). *The Breast*. 2004 Oct;13(5):363–8.
46. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009 Mar 25;9:88.
47. Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, et al. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: An American Cancer Society Guide for Informed Choices. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2006 Nov 1;56(6):323–53.
48. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4952–60.
49. Suzuki R, Saji S, Toi M. Impact of body mass index on breast cancer in accordance with the life-stage of women. *Front Oncol*. 2012;2:123.
50. Chen CL, Shore AD, Johns R, Clark JM, Manahan M, Makary MA. The impact of obesity on breast surgery complications. *Plast. Reconstr. Surg*. 2011 Nov;128(5):395e–402e.
51. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a Risk Factor for Developing Postoperative Lymphedema in Breast Cancer Patients. *The Breast Journal*. 2010;16(1):48–54.
52. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011 Jun;19(6):853–7.
53. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer*. 2007;110(8):1868–74.
54. Laet CD, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Nov 1;16(11):1330–8.

55. Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fosså SD. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2010 Dec 1;4(4):405–14.
56. Andrykowski MA, Donovan KA, Laronga C, Jacobsen PB. Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer.* 2010;116(24):5740–8.
57. Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, Eastell R, Forbes JF, Bianco AR, et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2008 Sep;9(9):866–72.
58. Caan BJ, Emond JA, Su HI, Patterson RE, Flatt SW, Gold EB, et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J. Clin. Oncol.* 2012 May 1;30(13):1492–7.
59. Su HI, Sammel MD, Springer E, Freeman EW, DeMichele A, Mao JJ. Weight gain is associated with increased risk of hot flashes in breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Nov 1;124(1):205–11.
60. Blackburn GL, Wang KA. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep 1;86(3):878S–881S.
61. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary Fat Reduction and Breast Cancer Outcome: Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2006 Dec 19;98(24):1767–76.
62. Villarini A, Pasanisi P, Raimondi M, Gargano G, Bruno E, Morelli D, et al. Preventing weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer: a dietary intervention study. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2012 Aug 8;135(2):581–9.
63. Romieu I, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Olsen A, et al. Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am. J. Clin. Nutr.* 2012 Aug;96(2):345–55.
64. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9295–303.
65. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):919–26.
66. Pierce JP, Faerber S, Wright FA, Rock CL, Newman V, Flatt SW, et al. A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study. *Control Clin Trials.* 2002 Dec;23(6):728–56.
67. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2006 Jul 4;175(1):34–41.

68. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005 Jul;14(7):1672–80.
69. Scott E, Daley AJ, Doll H, Woodroffe N, Coleman RE, Mutrie N, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes Control.* 2013 Jan;24(1):181–91.
70. Morey MC, Snyder DC, Sloane R, Cohen HJ, Peterson B, Hartman TJ, et al. Effects of home-based diet and exercise on functional outcomes among older, overweight long-term cancer survivors: RENEW: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 May 13;301(18):1883–91.
71. Demark-Wahnefried W, Case LD, Blackwell K, Marcom PK, Kraus W, Aziz N, et al. Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Clin. Breast Cancer.* 2008 Feb;8(1):70–9.