

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
NIVELES DE ADIPONECTINA CIRCULANTE EN MUJERES PREMENOPAUSICAS OBEAS O CON SOBREPESO CON O SIN CÁNCER DE MAMA: ESTUDIO TRANSVERSAL OBSERVACIONAL EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA

MEMORIA CIENTÍFICA

Título del Estudio	“Niveles de adiponectina circulante en mujeres premenopausicas obesas o con sobrepeso con o sin cáncer de mama: estudio transversal observacional en una población española”.
Código	MDA-ADI-2020-01
Promotor	Fundación MD Anderson Cancer Center. Madrid.
Principal Investigator	Laura García Estévez
Centro	MD Anderson Cancer Center. Madrid.
Comité Ético	Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
Objetivos	<p><u>Objetivo primario</u> Evaluar los niveles de adiponectina en sangre en dos grupos de mujeres premenopausicas: Grupo 1: mujeres premenopausicas obesas o con sobrepeso y cáncer de mama Grupo 2: mujeres premenopausicas obesas o con sobrepeso sin cáncer de mama</p> <p><u>Objetivo secundario</u> Analizar la correlación de los niveles de adiponectina en sangre con otras variables como son: leptina en sangre, estradiol, colesterol total, HDL y LDL, insulina y glucosa en sangre. Así mismo, correlacionar los niveles de adiponectina con los distintos subtipos de cáncer de mama en el grupo 1.</p>
Tipo de estudio	Transversal observacional en el cual, el principal factor a investigar no es un fármaco
Enfermedad	Cancer de mama inicial
Tamaño muestral	100 pacientes
Población a estudio	Mujeres con cáncer de mama inicial (estadios I-III) con biopsia diagnóstica, premenopáusicas con obesidad o sobrepeso y mujeres sin cáncer de mama premenopáusicas con obesidad o sobrepeso
Fecha inicio estimada	Enero 2021
Fecha final estimada	Diciembre 2021
SopORTE	Fundación MD Anderson Cancer Center. Madrid.

1.- JUSTIFICACION Y ANTECEDENTES

La obesidad y el sobrepeso es la gran pandemia del siglo XXI. La obesidad está relacionada con el desarrollo de varias enfermedades cardiovasculares, diversos trastornos cerebro vasculares y algunos cánceres como el de mama. La relación entre la obesidad y el cáncer de mama es compleja y paradójica: en la mujer postmenopáusica favorece el desarrollo de un cáncer de mama, generalmente hormonosensible mientras que en la mujer premenopáusica tiene un efecto protector. A día de hoy se desconocen las causas por las cuales la obesidad ejerce este efecto protector en la mujer premenopáusica y se abre un campo de investigación muy interesante y necesario.

Durante mucho tiempo el adipocito se ha considerado un órgano inerte que solo funcionaba para almacenar grasas. Actualmente, se sabe que produce gran cantidad de citoquinas y hormonas. Entre ellas, la adiponectina y leptina tienen un papel fundamental en el cáncer de mama y parece que juegan un papel antagónico en la tumorigénesis y proliferación del cáncer de mama. La leptina se une a su receptor de leptina (Ob-R) y este complejo leptina-Ob-R estimula la vía de señalización de JAK2 que a su vez activa otras vías claves en la proliferación celular como la vía de las MAP quinasas y la vía de PI3K/AKT/MTOR ejerciendo un papel clave pro-tumorigénesis. Por el contrario, la adiponectina tiene un efecto anti-proliferativo a la vez que anti-inflamatorio y actúa principalmente activando la vía de AMPK. A su vez, esta vía inhibe otras vías de proliferación como la vía del PI3K/AKT/mTOR.

En un estudio reciente realizado en mujeres sanas premenopáusicas y postmenopáusicas para estudiar el efecto de la obesidad en la glándula mamaria, se tomaron biopsias de la glándula mamaria y análisis de sangre. Las pacientes tenían diferentes IMC (índice de masa corporal) para evaluar el efecto de la obesidad y sobrepeso en la expresión de diversos genes entre las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. En este estudio se encontró que las mujeres obesas premenopáusicas tenían activada la vía AMPK y disminuida la expresión de genes relacionados con el ERS1 y GATA3. Para los autores, estos datos pudieran explicar la baja frecuencia de cáncer de mama en este grupo de mujeres.

Una de la hipótesis que puede generarse a raíz de este estudio es si la adiponectina pudiera estar relacionada con esa activación de la vía AMPK en las mujeres obesas premenopáusicas.

El objetivo de este estudio es evaluar el papel de los niveles de adiponectina en sangre en mujeres premenopáusicas con obesidad o sobrepeso en dos grupos de mujeres: grupo 1 con el diagnóstico de cáncer de mama y grupo 2 sin cáncer de mama. La hipótesis a testar es evaluar los niveles de adiponectina en sangre en estos dos grupos y medir las diferencias asumiendo que lo esperable sería unos niveles bajos en el grupo 1 y altos en el grupo 2.

2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo primario

Evaluar los niveles de adiponectina en sangre en dos grupos de mujeres premenopáusicas:

- Grupo 1: mujeres premenopáusicas obesas o con sobrepeso y cáncer de mama

- Grupo 2: mujeres premenopáusicas obesas o con sobrepeso sin cáncer de mama

Objetivo secundario

Analizar la correlación de los niveles de adiponectina en sangre con otras variables como son: leptina en sangre, estradiol, colesterol total, HDL y LDL, insulina y glucosa en sangre. Así mismo, correlacionar los niveles de adiponectina con los distintos subtipos de cáncer de mama en el grupo 1.

3.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional transversal que incluirá dos grupos de mujeres: Grupo 1, mujeres premenopáusicas con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ y con cáncer de mama inicial (estadio I-III) recién diagnosticadas en el Hospital MD Anderson. Grupo 2, mujeres premenopáusicas con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ sin un diagnóstico de cáncer de mama. Todos los casos del grupo 1 deberán contar con una biopsia diagnóstica e información del subtipo de cáncer de mama. En la historia clínica se recogerá la información relativa al subtipo tumoral, edad, estado menopáusico y IMC.

Todas las pacientes deberán firmar consentimiento informado y posteriormente se les realizará un único análisis de sangre como parte del estudio para evaluar los niveles de adiponectina y leptina en sangre así como otros factores especificados en el siguiente apartado.

CRITERIOS DE INCLUSION/EXCLUSION

Criterios de inclusión. Grupo 1:

- Consentimiento informado firmado por todas las pacientes que entren en el estudio
- Diagnóstico de cáncer de mama mediante confirmación histológica así como subtipo
- Edad igual o superior a 18 años
- Las mujeres serán consideradas en estado premenopáusico si continúan con menstruación y presentan además una confirmación analítica con FSH, LH y estradiol: FSH (3-9 mUI/ml), LH (2-10 mUI/ml) y estradiol (27-161 pg/ml)
- Índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25 kg/m^2

Criterios de inclusión. Grupo 2:

- Consentimiento informado firmado por todas las pacientes que entren en el estudio
- Sin diagnóstico de cáncer de mama ni familiares con cáncer de mama incluidas en el grupo 1.
- Edad igual o superior a 18 años
- Las mujeres serán consideradas en estado premenopáusico si continúan con menstruación y presentan además una confirmación analítica con FSH, LH y estradiol: FSH (3-9 mUI/ml), LH (2-10 mUI/ml) y estradiol (27-161 pg/ml)

- Índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25kg/m²

4.- MATERIAL y METODOS

Las pacientes serán reclutadas tanto desde el servicio de oncología médica del MD Anderson Cancer Center como del servicio de ginecología de dicho centro. Una vez detectada una potencial candidata, se le explicará detenidamente el estudio y se recogerá información relacionada con su IMC, status menopausico y situación clínica actual. Si la paciente está de acuerdo en participar en el estudio deberá firmar el consentimiento informado. Seguidamente, se realizará una analítica de sangre, en ayunas (no mas tarde de las 9:00 am) para la comprobación de los valores FSH, LH y estradiol. El resto de la muestra se guardará a -70°C para la realización de los factores del estudio, una vez se confirma que la paciente es incluida.

La analítica sanguínea incluire un hemograma normal, función hepática, colesterol total, colesterol LDL y HDL, insulina y glucosa así como los niveles de adiponectina y leptina en sangre.

Todos los casos incluidos tanto en el grupo 1 (con cáncer de mama) como en el grupo 2 (sin cáncer de mama) deberán contar con una extracción de sangre en el momento de ser incluidas en el estudio. La extracción de sangre se realizará por una vena periférica tras un ayuno de al menos 6 horas. Los niveles de adiponectina se medirán usando un método *enzyme-linked immunoassay by R&D* (R&D Systems, Europe, Lille, France). Los niveles de leptina mediante *radioimmunoassay from Linco* (Millipore, Billerica, MA, USA). Además de estos dos parámetros, se medirá en sangre los niveles de FSH, LH y estradiol para confirmación del estado menopáusico así como las siguientes variables, colesterol total, HDL y LDL, insulina y glucosa.

Otros parámetros clínicos a analizar serán la edad, el estado menopáusico, el peso y talla para calcular el índice de masa corporal. Todos estos parámetros serán recogidos en la primera visita e incluidos en el cuaderno de recogida de datos. Para la clasificación del subtipo de cáncer de mama se tendrá en cuenta la expresión de los receptores de estrógeno, receptores de progesterona, el HER2 y el Ki67.

5.- ANALISIS ESTADISTICO

El análisis principal comparará los niveles de adiponectina entre los dos grupos. Esta comparación se ajustará mediante un modelo de regresión logística. El valor de la p y los intervalos de confianza del 95% se calcularán en base a T-test. Los factores incluidos en el modelo final serán seleccionados por presentar un p-valor <0.1 o un cambio en la razón de *odds* > 10% comparado con el modelo total (que incluye todos los posibles factores). Para el tamaño muestral se utilizó los cálculos basados en la superioridad de acuerdo al T-test. Un valor de p de 0.05 o menor se considerará significativo. Se asume un incremento de 5 µg/mL en los niveles de adiponectina en el grupo de mujeres sin cáncer de mama frente al grupo con cáncer de mama. Además, se considera una desviación estandar de 8.8 entre los dos grupos. Una vez se recluten 50 pacientes en cada grupo (n=100 pacientes), el test de dos colas tiene un poder del 80% para detectar una diferencia de 0.568 entre los dos

grupos. La comparación entre los dos grupos se calculara en base a T-test y U-Mann Whitney test.

Determinación del tamaño de la muestra

Se incluirán un total de 100 pacientes.

Criterios para obtener el objetivo primario

Los niveles de adiponectina en sangre de las pacientes en el grupo 2 (sin cáncer de mama) deben ser superior a los niveles en el grupo 1 (con cáncer de mama) con un valor de la p menor o igual a 0.05.

Análisis secundario

Se llevará a cabo la correlación entre los niveles de adiponectina con las otras variables cuantitativas definidas en el estudio mediante el test de correlación Pearson. La correlación con variables categóricas se realizara mediante T-Test. La asociación entre los niveles de adiponectina y las características de las pacientes se analizará mediante un modelo de regresión logística. Para todos los análisis, se considerará como estadísticamente significativo un p valor bilateral menor o igual a 0.05. Los valores de p que surjan de estos análisis no serán interpretados con un sentido confirmatorio sino de una manera descriptiva. El análisis estadístico se realizará usando la versión 4.02 (2020-06-22).

6.- BIBLIOGRAFIA

1. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer Breast Cancer Res. 2019 Mar 1;21(1):35
2. Argolo DF, Hudis CA, Iyengar NM. The Impact of Obesity on Breast Cancer. Curr Oncol Rep. 2018 Apr 11;20(6):47. doi: 10.1007/s11912-018-0688-8. PMID: 29644507.
3. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. J Clin Oncol. 2016 Dec 10;34(35):4270-4276. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4283. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27903155; PMCID: PMC5562428.
4. Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group, Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, Adami HO, Baglietto L, Bernstein L, Bertrand KA, Boutron-Ruault MC, Braaten T, Chen Y, Connor AE, Dorrnsoro M, Dossus L, Eliassen AH, Giles GG, Hankinson SE, Kaaks R, Key TJ, Kirsh VA, Kitahara CM, Koh WP, Larsson SC, Linet MS, Ma H, Masala G, Merritt MA, Milne RL, Overvad K, Ozasa K, Palmer JR, Peeters PH, Riboli E, Rohan TE, Sadakane A, Sund M, Tamimi RM, Trichopoulos A, Ursin G, Vatten L, Visvanathan K, Weiderpass E, Willett WC, Wolk A, Yuan JM, Zeleniuch-Jacquotte A, Sandler DP, Swerdlow AJ. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. JAMA Oncol. 2018 Nov 1;4(11):e181771. doi:

10.1001/jamaoncol.2018.1771. Epub 2018 Nov 8. PMID: 29931120; PMCID: PMC6248078.

5. Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, Malakhov DA, Rogozina OP, Dogan S, Cleary MP. Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer Metastasis Rev.* 2010 Dec; 29(4):641-53.
6. Michael N. VanSaun. Molecular Pathways: Adiponectin and Leptin Signaling in Cancer. *Clinical Cancer Res* 2013; 19(8): 1926-1932
7. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
8. Jardé T, Perrier S, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011 Jan;47(1):33-43. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.005. PMID: 20889333.
9. Zhao H, Wang J, Fang D, Lee O, Chatterton RT, Stearns V, Khan SA, Bulun SE. Adiposity Results in Metabolic and Inflammation Differences in Premenopausal and Postmenopausal Women Consistent with the Difference in Breast Cancer Risk. *Horm Cancer.* 2018 Aug;9(4):229-239. doi: 10.1007/s12672-018-0329-6. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29546532.