

**FACTORES ASOCIADOS A RECAIDA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA DE UNA INSTITUCION
DE BOGOTA.**

Investigadores:

Diana Paola Díaz Manrique: Médico cirujano. Estudiante epidemiología

Adriana Patricia Carrillo: Médico cirujano. Estudiante epidemiología

Erick Cantor: Médico hemato - oncólogo. Hemato- oncólogos asociados

HEMATO-ONCOLOGOS ASOCIADOS

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD CES

AGRADECIMIENTOS

Especialmente al grupo de Hemato - oncólogos Asociados por permitirnos acceder a la base de datos que fue utilizada en nuestro trabajo, por el apoyo académico para el fortalecimiento de nuestro conocimientos que permitió la culminación de este trabajo.

A los especialistas que dieron el aval para la realización de este estudio.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen

Abstract

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

1.2 Problema

1.3 Justificación

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Epidemiología del cáncer de seno

3.2 Factores de riesgo

3.3 Clasificación molecular del cáncer de seno

3.4 Clasificación según estadio clínico del cáncer de seno

3.5 Tamizaje

3.6 Diagnostico

3.7 Recaída en cáncer de Seno

4. PROPÓSITO

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

5.2 Objetivos específicos

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño

6.2 Población

6.3 Criterios de inclusión

6.4 Criterios de exclusión

6.5 Variables

6.6 Calidad del dato, control de sesgos y errores

6.7 Plan de análisis

6.8 Aspectos éticos

7. RESULTADOS

8. ANALISIS DE RESULTADOS

9. DISCUSIÓN

10. CONCLUSION

11. BIBLIOGRAFÍA

12. ANEXOS

RESUMEN

Introducción: El cáncer de seno es la primera causa de cáncer entre las mujeres, además es la primera causa de muerte por cáncer entre las hispanas y la segunda entre otras razas, sin contar con el gran impacto social y económico que conlleva esta patología. Esto motiva la realización de estudios propios, que permitan ampliar nuestro conocimiento y aportar a la literatura colombiana, una publicación que refleje los factores asociados a la recaída en el cáncer de mama.

Métodos: Estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles en el que se tomaron 267 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de seno, clasificadas según estadio clínico y expresión molecular del tumor, se analizaron los factores más fuertemente asociados a la recaída.

Resultados: La población total consistió en 267 mujeres de las cuales 58 presentaron recaída, con un relación caso – control, 1:3. Al evaluar los grupos se evidencia homogeneidad en cuanto a edad, tipo de neoplasia, paridad e histología con lo que concluimos que estos grupos son comparables. Se presentó una tasa de mortalidad de 13,8 % en las pacientes que presentaron recaída tumoral vs un 0% de mortalidad en aquellas pacientes sin recaída. Adicionalmente se evidencia una relación entre la presencia del receptor HER 2 y recaída tumoral, que aunque no es estadísticamente significativa ($p = 0.112$) es importante tener en cuenta por su significancia clínica. Por su parte la presencia de receptor de estrógenos y progestágenos no es un predictor de recaída. La realización de cirugía se muestra como un factor de protección (OAR: 0.046 $p = 0.008$). Finalmente se encontró una asociación estadísticamente significativa como variables de asociación a recaída tumoral: la edad ($p=0.009$), el estadio clínico en el momento del diagnóstico ($p < 0.001$) y la clasificación molecular del tumor ($p= 0.016$).

Conclusiones: Se identificaron como factores asociados a recaída tumoral en pacientes con cáncer de mama de una institución de Bogotá, Colombia a: la edad, el estadio clínico en el momento del diagnóstico y la clasificación molecular del tumor, confirmando la agresividad de los tumores triple negativos. Todos los hallazgos son compatibles a lo descrito en la literatura mundial. Esto permite definir la necesidad de generar en nuestro país estrategias de salud pública, que permitan la educación a todos los grupos etarios para el tamizaje en población joven que está siendo afectada, la detección en estadios tempranos del cáncer de mama, asociados a priorización del manejo y mejoras en la ruta de atención de las pacientes que permitan impactar positivamente en el desenlace y calidad de vida de las mujeres con esta patología. Adicionalmente estos resultados impulsan a la continua investigación de nuevas tecnologías y medicamentos que permitan combatir los tumores más agresivos molecularmente hablando.

Palabras Clave: Cáncer de seno, Triple negativo, Receptores de estrógenos positivos y negativos, Receptores de progesterona positivos y negativos, Luminal A, Luminal B, Sobreexpresión de HER 2, Ganglios positivos.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the leading cause of cancer among women and the first cause of cancer related death among Hispanic and second cause among other races, not taking into account the great social and economic impact, associated with this pathology. This encourages the realization of own studies that expand our knowledge and contribute to the Colombian literature, a publication that reflects the factors associated with breast cancer recurrence.

Methods: A retrospective analytical observational case-control study. 267 medical records of patients diagnosed with breast cancer were taken, classified according to clinical stage and molecular expression of the tumor; the factors strongly associated to recurrence were analyzed.

Results: The total population consisted of 267 women of which 58 presented recurrence, with a case – control ratio 1:3,6. At the time of evaluation of the groups, age, tumor classification, parity and histology, it was concluded that these groups are comparable. A mortality rate of 13.8% in patients who had tumor recurrence vs 0% mortality in those cases with no recurrence was observed. Additionally, a relationship between the presence of HER 2 receptor and tumor relapse is evident, although it is not statistically significant, it is important to consider its clinical implication. The presence of estrogen and progesterone receptor is not a predictor of recurrence. Performing surgery has shown to be a protective factor. Finally, age, clinical stage at the time of diagnosis and molecular tumor classification shown statistically significant association to breast cancer recurrence.

Conclusions: Factors associated with recurrence in patients with breast cancer in an institution of Bogotá, Colombia are: age, clinical stage at diagnosis and molecular classification of tumor. This findings confirm the aggressiveness of triple negative tumors. All findings are compatible with the ones described in the literature, but our study was aimed to a specific population, with specific characteristics.

Keywords: Breast Cancer, Triple negative, positive and negative receptors estrogen receptor, positive and negative progesterone, Luminal A, Luminal B, HER 2 overexpression, positive Lymph nodes.

INTRODUCCION

1.1 Generalidades

El cáncer de seno es el tipo de cáncer más común entre las mujeres, constituye la primera causa de muerte entre las hispanas y la segunda entre las otras razas. Aproximadamente se diagnostican 1.38 millones de nuevos casos mundialmente al año, según el último registro de Globocan en el 2008 con una mortalidad del 13.7% anual. (4)

El cáncer de seno es una enfermedad heterogénea, que no solo produce una alta mortalidad sino que también afecta de manera significativa la calidad de vida de las pacientes, no solo por el compromiso clínico sino también psicológico por la afección de diferentes áreas del desarrollo diario, dentro de las que incluimos la imagen corporal, el funcionamiento sexual, el miedo a la pérdida de cabello por el tratamiento y los síntomas relacionados con la enfermedad (7).

Se han llevado a cabo diferentes estudios clínicos aleatorizados alrededor del mundo, que han mostrado la asociación de los factores de riesgo con el desarrollo del cáncer de seno, la evolución de las pacientes según el estadio de diagnóstico y el tratamiento aplicado según los protocolos, sin embargo en Colombia, no existe un estudio dirigido a nuestra población que tenga en cuenta el comportamiento de la enfermedad y los principales factores asociados a recaída. Actualmente la prevalencia del cáncer de mama aumenta en Colombia, y se hace necesario identificar factores modificables para lograr impactar positivamente el curso de la enfermedad y la calidad de vida de las pacientes.

1.2 Problema

En Colombia, aproximadamente la incidencia anual de mujeres con cáncer de Mama es de 32.6 por cada 100.000 mujeres, con una mortalidad registrada en estadísticas locales durante el periodo de 2002-2006 de 10 por cada 100.000 muertes de mujeres. La tasa de recaída en estudios colombianos no está descrita, sin embargo a nivel mundial se han descrito factores asociados a recaída y mortalidad. (4)(11)

Mundialmente se diagnostican 1.38 millones de nuevos casos al año, según el último registro de Globocan en el 2008 con una mortalidad del 13.7% anual (4). Se estima que para el año 2050 serán aproximadamente 3.2 millones de nuevos casos diagnosticados(4), por lo que nos estamos enfrentando a un problema de salud pública(11) que debe ser caracterizado y tratado según la población en la que se presente, teniendo en cuenta los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, el tratamiento de la población afectada, los factores asociados a recaída y mortalidad, para poder intervenir en aquellos factores modificables que mejoren la atención del paciente y el desenlace en la salud.

1.3 Justificación

El cáncer de mama en Colombia es un problema de Salud Pública, e impacta en términos económicos, en la calidad de vida del paciente y en la utilidad de la población afectada. El costo actual de un carcinoma in situ es de \$10.137.398 de pesos, sin embargo el no diagnóstico temprano, un tratamiento equivocado o a destiempo, puede elevar el costo total de la enfermedad en un cáncer metastásico hasta \$144.688.246 de pesos y en caso de recaída sistémica

a \$136.716.970 millones de pesos(11). En cuanto a calidad de vida un estudio revela que el 51 % de las pacientes con cáncer de mama tiene dolor o malestar moderado a severo, sin mencionar que en las escalas de evaluación la dimensión de los síntomas psicológicos es la más afectada, sin contar que las intervenciones menos invasivas y la existencia de sitios especializados en atención del cáncer de mama impactan positivamente en la calidad de vida de estas mujeres (2). Hasta el 30 % de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presentaron recaída sistémica, lo que conlleva a una disminución de la supervivencia y por supuesto a la afectación de la calidad de vida. Se han descrito diferentes factores que pueden estar relacionados con la recaída, como la edad, el estadio en el momento del diagnóstico, el tamaño del tumor al diagnóstico y la diferenciación molecular de la enfermedad.

Por tal razón es importante conocer la enfermedad y especialmente los factores asociados a recaída para impactar la gestión de la enfermedad, el costo total de la misma, y la calidad de vida de las mujeres afectadas por esta patología.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores clínicos y/o moleculares que se asocian a recaída en pacientes con cáncer de mama en una institución de Bogotá, Colombia?

3. MARCO TEORICO

El cáncer de seno es el tumor maligno más frecuente de la mujer con un aproximado de 1,38 millones de casos nuevos diagnosticados mundialmente en el año 2008, lo cual constituye 23% de todos los cánceres. En Colombia es la primera neoplasia en prevalencia e incidencia en ambos sexos. En nuestro país se diagnostican cerca de 6655 casos nuevos cada año y mueren alrededor de 2120 mujeres por esta causa (4).

Con el advenimiento de nuevas tecnologías, se ha logrado la clasificación molecular de los diferentes subtipos de cáncer de seno, modificando también el tratamiento que inicialmente se daba igual para todos los casos. Esta explosión de información ha permitido el desarrollo de diferentes estudios encaminados a clasificar y seguir poblaciones con este diagnóstico y con características específicas, mostrándonos la epidemiología del cáncer según la expresión molecular de los diferentes marcadores desarrollados y sus características clínicas en el momento del diagnóstico. (2)

Se define como una enfermedad heterogénea clínica y molecularmente, que presenta 5 diferentes subtipos, relacionados con la presentación de los diferentes factores de riesgo dentro de los cuales se incluye la edad, menarquia temprana y menopausia tardía, historia familiar, cigarrillo, nuliparidad, uso de terapia hormonal de reemplazo, uso a de anticonceptivos y obesidad. (8)

3.1 Epidemiología

Diariamente, mujeres alrededor del mundo son diagnosticadas con cáncer de seno, es el tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres, independientemente de su raza o etnia, constituye además la primera causa de muerte entre las hispanas y el segundo lugar entre las mujeres del resto de razas. Vale la pena aclarar que aunque para ciertas regiones del mundo como África, Centro América, Sur América y Asia, el cáncer de cuello uterino presenta una incidencia similar,

con un porcentaje de mortalidad mayor, sigue siendo el cáncer de seno el que ocupa el primer lugar (4).

Para el 2008, el último informe de Globocan, estima un total de 1.384.000 mujeres diagnosticada con cáncer de seno, con una incidencia del 22.9%, presentando 458.503 muertes de todas las edades, lo que corresponde a un 13.7%. En Sur América 88.400 casos nuevos que corresponde a una tasa de 48.3 por 100.000 habitantes. En Colombia muestran un aproximado de 6.655 mujeres diagnosticadas (tasa de incidencia 29.1%) con una mortalidad del 9.3% lo que corresponde a 2120 pacientes (11) (2) (17).

Un dato más actualizado es el registrado por el CDC en el 2010, que muestra que 206.966 mujeres y 2.039 hombres fueron diagnosticados con cáncer de seno en Estados Unidos. (5) Se calcula que aproximadamente para el año 2050 se tendrán 3.2 millones de nuevos casos de cáncer de seno por año (4).

En promedio, el 89% (95% países desarrollados, 84% países en desarrollo de los cánceres de seno son diagnosticados en mujeres menores de 40 años; estos son generalmente más agresivos, presentado mayor riesgo de lesiones metastásicas y la mayoría registrados en países como Asia y África lo que está de acuerdo con los factores de riesgo ligados a la raza (14).

En los últimos años, en los países Asiáticos, se ha presentado un aumento en la incidencia del cáncer de seno entre las mujeres entre los 50 y 69 años, lo anterior puede explicarse por la introducción y generalización de métodos de tamizaje como la mamografía y el aumento de factores de riesgo. Por otro lado, la incidencia en el mismo grupo de edad, ha bajado en países desarrollados, posiblemente secundario a la disminución en el uso de terapia de reemplazo hormonal y facilidad de acceso a la salud (14).

Las pacientes diagnosticadas con cáncer de seno, presenta un alto porcentaje de supervivencia durante los primeros 5 años, sin embargo este porcentaje se ve afectado por la recaída de la enfermedad y las lesiones metastásicas, los factores asociados a la atención médica y la disponibilidad del tratamiento. En los países desarrollados se evidencia un alto porcentaje de supervivencia a los 5 años como Norteamérica con un 89.2 % (IC 89.0–89.5), Australia con un 88.3 % (88.0–88.6), Japón con un 85.5 % (84.7–86.3) en promedio entre el 85% y el 90%. Se observa una importante diferencia en la supervivencia observada para países como Europa del Este y el Reino Unido con un promedio de supervivencia entre el 75% y el 80%. Para países en desarrollo, la supervivencia muestra un descenso importante, sin embargo no se cuenta con datos confiables (4) (14).

La mayoría de muertes por el cáncer de seno son registradas en los países en desarrollo, aproximadamente 269.000 lo que corresponde al 59% (4) (14)

3.2 Factores de riesgo de cáncer de seno

Múltiples estudios se han dirigido a determinar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del cáncer de seno. La edad, la historia familiar, la menarquia temprana, la nuliparidad, el uso de reemplazo hormonal hacen parte de una larga lista de factores relacionados.

Se ha demostrado que la incidencia aumenta con la edad hasta llegar a la menopausia, por esto, se han dividido en dos grupos de riesgo, las mujeres menores de 40 años y las mujeres mayores de 40 años. Se ha demostrado que los subtipos luminal B y triple negativos se presentan en mujeres menores de 40 años, mientras que las mujeres mayores de 40 años se han relacionado con el desarrollo de tumores con receptores hormonales positivos. (2) (5)

Por otro lado, las nulíparas se han relacionado con el desarrollo de los subtipos luminal A y luminal B. Las mujeres con más de dos hijos presentan una reducción de este riesgo, sin embargo, se ha encontrado que la exposición endógena a estrógenos y progesterona podría ser la explicación de la presentación de los subtipos con receptores hormonales positivos en particular estrógeno positivo pero no estrógeno negativo. Varios estudios realizados no han encontrado relación entre el subtipo HER 2 y la paridad. (8) (14) (6)

La menarquia temprana y la menopausia tardía se han relacionado con el desarrollo de cáncer de seno con receptores para estrógenos y progesterona positivos, esto, secundario al largo tiempo de exposición hormonal. Por otro lado el uso de terapia hormonal de reemplazo se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de seno subtipo luminal A, mientras que el uso de anticonceptivos orales no ha mostrado relación con el desarrollo de ninguno de los subtipos de cáncer de seno. (8)(6)

Se ha propuesto que el cambio de andrógenos a estrógenos en las mujeres postmenopáusicas obesas puede ser la explicación del aumento del riesgo de presentar cáncer de seno con receptores hormonales positivos. Sin embargo en mujeres pre menopáusicas se ha encontrado una disminución en la incidencia del subtipo estrógeno positivo, incremento en los estrógenos negativos y los triples negativos. (6)

Con respecto a la historia familiar, se ha encontrado una asociación con la presentación de cáncer de seno triple negativo además de los subtipos luminales. (10)

3.3 Clasificación molecular del cáncer de seno

Se sabe que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, en la que se involucran múltiples variables pronósticas, como el estado frente a la menopausia, la edad, a raza, tamaño tumoral, grado histológico del tumor y compromiso nodal. (2) (5)

Sin embargo en los últimos años mediante perfiles de expresión genética con micro arreglos de ADN se han diferenciado cuatro tipos moleculares de cáncer de seno que son:

Dentro de los tumores con receptores de Estrógeno (ER) Positivos: dos subtipos (5)

- Luminal A
- Luminal B

Los tumores con (ER) negativos: dos subtipos con peor pronóstico. (5)

- HER2
- Basal like

Esta clasificación molecular tiene correlación con el pronóstico clínico, la respuesta a terapia hormonal y a quimioterapia, el grado histológico y la positividad en los marcadores para receptores hormonales y HER2. De esta manera los tumores luminal A generalmente responden bien a hormonoterapia, los luminal B y HER2 positivos usualmente tienen respuestas variables a dicha terapia pero en el caso de los HER2 responden a terapias dirigidas como el anticuerpo monoclonal trastuzumab y los triple negativos generalmente responden a quimioterapia. (5)

Al cruzar las variables clínico-patológicas con los subtipos moleculares se obtienen datos interesantes como los descritos en la siguiente tabla.

Tabla 1: Correlación entre subtipos moleculares y características clínico-patológicas en cáncer de seno (5) (16)

CARACTERISTICA	Basal like (%)	Luminal A (%)	Luminal B (%)	HER2 + (%)
HER 2 +	10	12	20	100
ER +	12	96	97	46
Grado III	84	19	53	74
Tamaño > 2 cm	75	53	69	74
Ganglios positivos	40	52	65	66

Tumores receptor estrogénico positivo

SUBTIPOS LUMINALES

Este de tipo de tumores se caracteriza por expresar receptores hormonales y por tener adicionalmente un patrón que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria de ahí su nombre. Los tumores luminales tiene mutación del gen supresor p53 en un porcentaje menor del 20 % y frecuentemente se presentan con un grado histológico bajo, lo que les da menor agresividad. (5)

En cuanto a características propias de cada subgrupo (Luminal A vs Luminal B) la diferencia radica en la presencia o no de la expresión del receptor de factor de crecimiento HER 2.

El Luminal A se caracteriza por expresar receptores de estrógeno positivo y/o receptores de progestágeno positivo asociado a HER 2 negativo, por su parte el subtipo luminal B tiene la misma expresión de receptores hormonales pero expresa positivamente HER 2 (5)

Adicionalmente el cáncer de mama Luminal A es el subtipo más frecuente y corresponde al 67% de los tumores y se comporta de manera menos agresiva que el Luminal B. Ambos subtipos deben ser tratados con terapia hormonal pues su respuesta a la quimioterapia convencional es menor al 6%. (5) (9)

Por otra parte en varios estudios realizados a nivel mundial se encuentra que los tumores Luminal A tiene un mejor pronóstico, menor tasa de recaída local y regional y que afectan principalmente a mujeres de mayor edad, en comparación con el resto de subtipos tumorales de cáncer de mama (5) (9)

Por su parte los tumores luminal B se caracterizan por ser de alto grado en comparación con los luminal A, con bajos niveles de receptores de estrógeno y un aumento de expresión de HER2 además de una alta tasa de proliferación con marcada resistencia al tamoxifeno (10).

Tumores con receptor estrogénico negativo

TUMORES CON SOBREENPRESION HER 2

Los tumores subtipo HER 2 se caracterizan por la sobreexpresión de otros genes dentro del amplicon ERBB2, tal como GRB7. Tienen una alta proporción de mutaciones en el p53 y usualmente son de alto grado. Se caracterizan por tener ausencia de receptores hormonales (ER-) (PR-) y positividad del HER 2. (8) (9)

No se ha demostrado asociación clara de la sobreexpresión de HER2 con edad, raza, o cualquier otra característica demográfica identificada en otros estudios factor de riesgo o variable relevante en el desarrollo de cáncer de mama.

La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico pues exhiben un alto riesgo de recaída (12%) a pesar de la cirugía y la quimioterapia adyuvante, por esto es indispensable la radioterapia posterior a la intervención. (9) (13)

A pesar de su alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, en la que se encuentra una respuesta patológica significativa casi en el 45 % de los pacientes. (9) se evidencian recaídas loco regionales tempranas debido a que a pesar de la terapia blanco con trastuzumab, existe una proporción de pacientes resistentes a esta terapia por mutación de genes como PTEN Y CXCR4. (10)

3.4 Clasificación según estadio clínico del cáncer de seno

Las anomalías de la mama pueden encontrarse en dos tipos de epitelio: Epitelio lobular y Epitelio ductal, y la afección se puede observar a diferentes niveles desde la hiperplasia del tejido mamario, la hiperplasia atípica, el carcinoma In situ hasta el carcinoma invasivo. Aproximadamente el 85 al 90% de los carcinomas invasivos son de origen ductal. (16)

Para el adecuado manejo de esta neoplasia se debe realizar una estadificación clínica de la enfermedad y una clasificación patológica, con el fin de identificar las opciones terapéuticas y tener información de pronóstico basal. El American Joint Committee on Cancer implementó el sistema de estadificación TNM para el cáncer de mama, según se muestra en el anexo 1. (12)

Esta clasificación incluye el tamaño tumoral, el compromiso nodal de la neoplasia tanto macro como microscópicamente, y compromiso metastásico local o sistémico, todos factores de riesgo demostrados en múltiples estudios para cáncer de mama. (5)

Carcinoma Puro no Invasivo (Estadio 0)

Los carcinomas no invasivos sean de origen ductal o lobar, son difíciles de distinguir de las hiperplasias atípicas o de los carcinomas con invasión temprana; En el carcinoma Lobular In situ,

se debe realizar, examen físico, mamografía diagnóstica bilateral, asociado a estudio patológico en todos los casos. Se debe tratar con el fin de evitar la progresión de la neoplasia a una enfermedad invasiva.

Adicionalmente se debe realizar estudio genético pues existen circunstancias especiales como mutaciones del BRCA 1 o 2 con antecedentes familiares importantes, que aumentan el riesgo de presentar cáncer de mama invasivo, y en las que se debe evaluar la mastectomía bilateral como estrategia de reducción de riesgo. El seguimiento a este tipo de pacientes se hace cada 6 a 12 meses. (9). Por su parte en el Carcinoma ductal in situ (CDIS), debe ser evaluado con examen físico, mamografía diagnóstica bilateral, análisis patológico, en cuanto al tratamiento aún no existe evidencia clara que defina el beneficio de la mastectomía total vs cirugía conservadora, sin embargo estudios como NSABP B-17, EORTC 10853, han demostrado que la resección local más radioterapia en pacientes con márgenes negativos da un buen control local de la enfermedad, con tasas de supervivencia específica por cáncer a 15 años del 98% para pacientes que son manejadas con intervención quirúrgica más radioterapia. (8) (9)

Actualmente las indicaciones en Colombia de mastectomía en pacientes con CDIS son:

- Tumor multicéntrico, micro calcificaciones sospechosas difusas en toda la mama.
- Área de micro calcificaciones extensa que amerite una resección de tejido mamario muy e imposibilidad de recibir radioterapia en el postoperatorio. (8)
- En aquellas pacientes en las que se decide realizar cirugía conservadora se debe dar radioterapia adyuvante, pues reduce el riesgo relativo de fracaso total, en este grupo de pacientes. (7)

Adicionalmente, el uso de terapia hormonal se evaluó en el ensayo NSABP B 24, en el que se demostró un beneficio en la administración de Tamoxifeno, en el grupo de mujeres con cirugía conservadora asociada a radioterapia y con receptores de estrógenos positivos, pues las mujeres tratadas presentaron una reducción absoluta del 5% en el riesgo de recurrencia y una reducción del 37 % en el riesgo relativo de recurrencia, sin impactar en la supervivencia ni en la mortalidad. (14)

Cáncer de mama invasivo en estadio I, IIA, IIB o T3N1M0

En el cáncer de mama invasivo, el enfoque inicial se basa en la revisión de antecedentes médicos, examen físico, hemograma, conteo plaquetario, pruebas de función renal y hepática, mamografía bilateral, determinación de estado del tumor con relación a receptores hormonales, HER2, y estudio patológico.

En todos estos pacientes se incluye gammagrafía ósea, tomografía axial computarizada abdominal e imágenes de tórax, si ellos presentan signos o síntomas sugestivos de enfermedad metastásica, como parte del estudio integral del paciente con cáncer de mama.

En cuanto el tratamiento aquellas mujeres con estadio clínico I o II se necesitan evaluación patológica del estado de los ganglios linfáticos axilares, los estudios recomiendan la resección de los ganglios centinelas en la estaficación quirúrgica de una axila negativa por medios clínicos para poder evaluar siempre el estado patológico de los ganglios. Adicionalmente se observan

diferencias significativas en la presentación de morbilidad en el brazo y en hombro (linfedemas, pérdida de sensibilidad etc.) (14).

Por su parte aquellas mujeres con cáncer de mama en estadio III deben estadificarse por medio de la disección axilar nivel I o II, pues las mujeres que no se tratan con disección axilar o irradiación de los ganglios linfáticos presentan mayor riesgo de recurrencia en los ganglios ipsilaterales (14).

La quimioterapia pre quirúrgica o neoadyuvante también se puede considerar en este grupo de pacientes, pues las respuestas clínicas completas son frecuentes y permiten una tasa de cirugía conservadora elevada, sin embargo no muestra beneficio en la supervivencia específica de la enfermedad, en comparación con la quimioterapia adyuvante posquirúrgica.

En las mujeres con tumores positivos HER 2 que son llevadas a neoadyuvancia, la incorporación de Trastuzumab muestra una tasa de respuesta patológica completa mayor. (8)

Si se considera utilizar terapia endocrina pre quirúrgica está indicado el uso de inhibidores de aromatasa como parte del tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores hormonales positivos. (14)

En cuanto al uso de radioterapia en el cáncer de mama, se recomienda su uso en aquellas mujeres con ganglios positivos y respuesta patológica completa a la neoadyuvancia estadio III, aquellas con más de 4 ganglios positivos y a las mujeres con ganglios negativos pero con un tumor primario mayor de 5 cm y o márgenes patológicos positivos. (5). En este tipo de pacientes el uso de radioterapia disminuye el riesgo de recurrencia local.

Cáncer de mama invasivo en estadio III

La evaluación de estadificación en este tipo de pacientes es igual a la de los carcinomas invasivos previamente explicados, sin embargo aquí se incluye el examen PET – TC que es útil en circunstancias donde los resultados de los exámenes regulares de diagnóstico por imagen no son concluyentes o son sospechosos. Siempre es indispensable realizar una biopsia de los lugares que le PET TC muestre como positivos para confirmar el resultado. (14)

Al utilizar la estadificación clínica de la AJCC, se encuentre un estadio III se habla de una enfermedad localmente avanzada que pueden subdividirse en tumores quirúrgicos (reciben el mismo manejo que aquellas mujeres en estadio II) o no quirúrgicos según su tamaño y compromiso local. (14) (16)

El cáncer de mama localmente avanzado no quirúrgico debe ser llevado a tratamiento con neoadyuvancia inicial, posteriormente mastectomía total con disección de los ganglios linfáticos axilares , y luego son llevadas a radioterapia para evitar recaída local, para finalizar son llevadas a quimioterapia sistémica o terapia endocrina según el estado de los receptores.

Cáncer de mama metastásico o recurrente en estadio IV

En la mujer con cáncer de mama metastásico o recurrente se debe hacer el estudio clínico y paraclínico completo, asociado a nueva determinación de estado de los receptores en relación con los receptores hormonales y HER 2. En estas mujeres se recomienda el tratamiento sistémico pues

prolonga la supervivencia y beneficia la calidad de vida, aunque no tiene ninguna intención curativa.

Este tipo de pacientes se divide en dos grupos según la presencia o no de metástasis óseas. En caso de presencia de lesiones óseas, se debe tener en mente la posibilidad de dolor óseo, compresión medular e hipercalcemia, por lo que se debe utilizar bifosfonatos (8), esta es una medida paliativa no se observa impacto en la supervivencia general.

3.5 Tamizaje y diagnóstico del cáncer de mama

Actualmente el riesgo de padecer cáncer de seno en la vida de una mujer en estados unidos está estimado en un 12.3%, lo que representa un caso por cada 8 mujeres, a pesar de que la mortalidad ha disminuido por el tamizaje con mamografía. (16)

El tamizaje en el cáncer de mama depende de la edad de la paciente, historia familiar de cáncer, el examen físico entre otros y se hace a aquellas mujeres que carecen de signos o síntomas.

Por su parte la evaluación diagnóstica se realiza en aquellas mujeres que ya cuentan con algún síntoma como masas palpables o secreción por el pezón.

La base fundamental para la evaluación de las anomalías de la mama es el examen físico la inspección se debe hacer de pie, y en decúbito supino. El autoexamen es fundamental pues cada mujer está familiarizada con su mama, y detecta fácilmente cualquier anomalía.

Si el examen físico es negativo se debe clasificar a la mujer en dos grandes grupos, según el riesgo que tenga cada una de las pacientes.

Alto riesgo (14)

- Mujer con antecedente de Cáncer de Mama
- Riesgo de Carcinoma invasivo > 1.7% en mujer de 35 años o más por el modelo de Gail.
- Mujeres con riesgo de padecer cáncer >20% por modelos basados en historia familiar.
- Mujeres que han recibido previamente radioterapia torácica entre los 10 y los 30 años.
- Mujeres con carcinoma lobular in situ
- Mujeres que su árbol genealógico demuestra predisposición genética

Tamizaje para población sin riesgo

Las mujeres entre 25 años y por debajo de los 40 años deben someterse a revisión clínica de la mama cada 1 a 3 años.

Para mujeres mayores de 40 años se recomienda el autoexamen, sumado a la realización de examen clínico de mama y mamografía anual, sin embargo para las mujeres mayores de 65 años, se debe hacer una ponderación de la condición de riesgo de la paciente, comorbilidad, y longevidad, con el fin de hacer el mejor procedimiento riesgo- beneficio.

Tamizaje para mujeres con alto riesgo

Las mujeres de alto riesgo, se identifican, a través del modelo modificado de Gail, que calcula las probabilidades de desarrollar cáncer de mama invasivo en los siguientes 5 años, sin dejar de lado su historia familiar, su predisposición genética y los otros factores ya mencionados.

Para las mujeres con riesgo mayor de 1.7% por modelo de Gail, mayor del 20% por historia familiar se debe realizar examen clínico de mama cada 6 meses y mamografía anual.

Por su lado las pacientes mayores de 25 años expuestas a radioterapia torácica, deben tener examen clínico de mama cada 6 meses, y mamografía con resonancia magnética asociada.

Si se evidencia una carga genética importante en estas mujeres con alto riesgo, deben ser llevadas a test genético para ver si tiene gene BRCA 1 y BRCA2, alterados que la predispongan a desarrollar cáncer de mama, adicionalmente deben someterse a examen clínico de mama cada 6 meses iniciando a partir de los 25 años, asociado a mamografía y resonancia magnética anual. (6) (10)

Mamografía de tamizaje

La mamografía es un examen que permite hacer tamizaje para cáncer de seno, y que según estudios aleatorizados ha demostrado disminución de la mortalidad por cáncer de mama.

Tiene una sensibilidad de 75%, sin embargo según la densidad de la mama y la predisposición genética puede disminuir su sensibilidad casi hasta el 33%. (10) (3)

Las mamografías a nivel mundial están estandarizadas, para su reporte por categorías según BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), con el fin de crear un sistema uniforme de reporte y de toma de conductas clínicas a nivel mundial. (3)

De acuerdo a los hallazgos de la mamografía se clasifica la imagen en diferentes categorías:

- CATEGORIA BI-RADS 0: SE NECESITA DE UNA NUEVA IMAGEN PARA EVALUAR LA IMAGEN: Son hallazgos que requieren de otra imagen para evaluar la lesión que aparece.
- CATEGORIA BI-RADS 1: NEGATIVA: Se refiere a una mamografía negativa, las mamas son simétricas, no hay masas ni alteración de su arquitectura ni calcificaciones sospechosas.
- CATEGORIA BI-RADS 2: HALLAZGOS BENIGNOS: Es también una mamografía negativa, pero tiene unos hallazgos de características benignas. (calcificaciones benignas, fibroadenoma, quistes benignos y lipomas)
- CATEGORIA BI-RADS 3: HALLAZGOS PROBABLEMENTE BENIGNOS. La mamografía muestra hallazgos usualmente benignos, que requieren monitorización de los hallazgos para asegurarse que estén estables. El riesgo de que estos hallazgos se malignicen es menor al 2%, y la biopsia de mama puede ser considerada según el tipo de paciente.
- CATEGORIA BI-RADS 4: HALLAZGOS SOPECHOSOS DE ANORMALIDAD. Esta mamografía tiene hallazgos con un muy estrecho rango para convertirse en malignos, pero no son francamente malignos en la mamografía. El riesgo de malignización es variable pero es mayor a la mamografía BI-RADS 3 y menor riesgo que la mamografía BI-RADS 5. En esta categoría la biopsia mamaria debe ser considerada y realizada.

- CATEGORIA BI-RADS 5. HALLAZGOS ALTAMENTE SUGESTIVOS DE MALIGNIDAD. Los hallazgos en esta mamografía tienen una alta probabilidad (>95%) de ser lesión cancerosa. Incluye masas espiculadas, con apariencia maligna o calcificaciones pleomórficas. Se deben tomar acciones inmediatas.
- CATEGORIA BI-RADS 6: HALLAZGOS DE MALIGNIDAD YA CONOCIDA. Mamografía en lesión ya conocida como maligna mediante biopsia se utiliza principalmente, después de terapia neo adyuvante.

Resonancia magnética para tamizaje

La sensibilidad de la Resonancia Magnética para detectar cáncer de mama es mayor que la de la mamografía, sin embargo su especificidad es menor, y resulta una alta tasa de falsos positivos, adicionalmente las micro calcificaciones no son detectables en la resonancia, y no se ha observado ningún beneficio en la supervivencia de las pacientes tamizadas con esta técnica. (10) (3)

Esta técnica se utiliza en casos muy específicos que los estudios han demostrado efectividad, como es el caso de las mujeres que han recibido radioterapia torácica o tiene una predisposición genética comprobada, o como herramienta adicional a la mamografía en aquellas mujeres clasificadas como de alto riesgo. (10)

Diagnóstico y evaluación

Esta parte de la evaluación se realiza para aquellos pacientes con hallazgos positivos en sus estudios de tamizaje.

Mamografía de diagnóstico

La mamografía diagnóstica se utiliza en aquellos pacientes con hallazgos positivos en el tamizaje, e incluye tomas adicionales que permiten magnificación de las imágenes para investigar el hallazgo en cuestión.

En caso de mamografía categoría BI RADS 0 se debe hacer una comparación con mamografías previas o con ecografías mamarias. Un hallazgo BI RADS 3, obliga a la realización de mamografías diagnósticas cada 6 meses por 2 a 3 años. Los primeros 6 meses se hace imagen unilateral donde se encontró el hallazgo, al año se realizan tomas bilaterales en mujeres mayores de 40 años, y se continua bilateral hasta completar los 3 años. Si la lesión permanece estable la paciente vuelve al tamizaje normal anual, sin embargo si la lesión aumenta de tamaño o cambia sus características iniciales se debe realizar una biopsia.

Por su parte las mamografías BI RADS 4 Y 5, requieren de inmediato de una biopsia con aguja gruesa, o una biopsia excisional de la lesión. En caso de que el hallazgo de la mamografía y la biopsia sea discordante, la mamografía se debe repetir y se debe tomar una nueva biopsia pero esta vez por vía quirúrgica. (3)

Ecografía de mama

La mamografía y la ecografía son imágenes complementarias para el diagnóstico de cáncer de mama. La ecografía como imagen inicial de diagnóstico se recomienda en las mujeres menores de 30 años que presentan una masa palpable o una modularidad asimétrica, para mujeres con masa

palpable y mamografía diagnóstica BI RADS 1 a 3. Adicionalmente la ecografía de mama se debe considerar complementaria a la mamografía en mujeres de cualquier edad, con cambios en la piel o con secreción por el pezón (3). La ecografía mamaria también en su reporte se clasifica según BI RADS, de la siguiente manera.

- Categoría 0: HALLAZGOS INDEFINIDOS: Representa un estudio no conclusivo que requiere de una nueva evaluación, se debe solicitar una mamografía. En caso de que ninguno de los dos estudios sea conclusivo, se debe solicitar una resonancia magnética de mama.
- Categoría 1: NEGATIVO: No se encuentra ninguna anomalía
- Categoría 2: HALLAZGOS BENIGNOS: Es un estudio negativo para malignidad sin embargo, se encuentran imágenes benignas como quistes simples mamarios e implantes mamarios.
- Categoría 3: HALLAZGOS PROBABLEMENTE BENIGNOS: los hallazgos son probablemente benignos, pero requieren de una mayor seguimiento, aquí se incluyen Fibroadenomas, quistes, micro quistes.
- Categoría 4. HALLAZGOS SOSPECHOSOS DE SER ANORMALES: Aquí los hallazgos están muy cercanos a tener características malignas sin poder asegurarlo, aquí se incluyen quistes complejos. Requieren de toma de biopsia
- Categoría 5. HALLAZGOS SUGESTIVOS DE MALIGNIDAD. Aquí los hallazgos tienen una probabilidad >95% de ser malignos y debe realizarse una biopsia y tomar toda la conducta clínica según reporte de la biopsia.
- Categoría 6: MALIGNIDAD YA CONOCIDA. Se utiliza para ver la evolución e lesiones ya conocidas como malignas por biopsia que se encuentran en tratamiento o han sido llevadas a cirugía.

3.6 Recaída de cáncer de seno

La recaída tumoral local en el cáncer de seno definida como recidiva ganglionar, cutánea no mamaria ipsilateral o en la pared torácica ipsilateral, se asocia a una menor supervivencia a los 5 años, más o menos del 59% para la recidiva local ipsilateral. La recaída loco regional tras la mastectomía sin afectación ganglionar 5%, de uno a tres ganglios afectados 13%, entre cuatro y más ganglios 28%. Se han tenido en cuenta múltiples características entre ellas la edad de diagnóstico, el estadio en el diagnóstico y el tamaño tumoral. (19)

La edad, el tamaño tumoral inicial y la clasificación tumoral, se relacionan con el riesgo de recaída tumoral. Por esto mujeres más jóvenes, con tumores de gran tamaño, con invasión linfovascular y márgenes positivos tienen gran riesgo de recaída, alcanzando hasta un 11%, con una incidencia acumulada de 6.6% a 12 años de seguimiento, con una supervivencia a 5 años de 76% para el caso de la recaída ipsilateral y 34% para otro tipo de recaída. Por otro lado, las pacientes que presentan una recaída temprana tienen peor pronóstico que las que la presentaron tardíamente.

La recidiva a distancia se define como una enfermedad incurable, entre el 20 al 30% de las mujeres con cáncer de seno tendrán recidiva sistémica. (19)

4. PROPÓSITO

Identificar los principales factores clínicos y moleculares asociados a recaída tumoral, en pacientes con cáncer de mama en una institución de Bogotá, para conocer el comportamiento en esta

población y compararla con lo descrito a nivel mundial, con el fin de detectar factores modificables en nuestra población y aportar conocimiento que sustente cambios en políticas públicas en salud impactando positivamente en la evolución de la enfermedad de las pacientes afectadas y en su calidad de vida.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Identificar factores clínicos y moleculares asociados a recaída tumoral en pacientes con Cáncer de mama en una institución de Bogotá, Colombia.

5.2 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de la población en estudio, atendida en Hemato-oncólogos asociados en el lapso enero de 2005 a mayo de 2011.
- Calcular la prevalencia de presentación de cáncer de mama en cada uno de sus subtipos en el lapso enero de 2005 a mayo de 2011.
- Estimar la tasa de recaída clínica en las pacientes con cáncer de mama en el lapso enero de 2005 a mayo de 2011.

6. METODOLOGIA

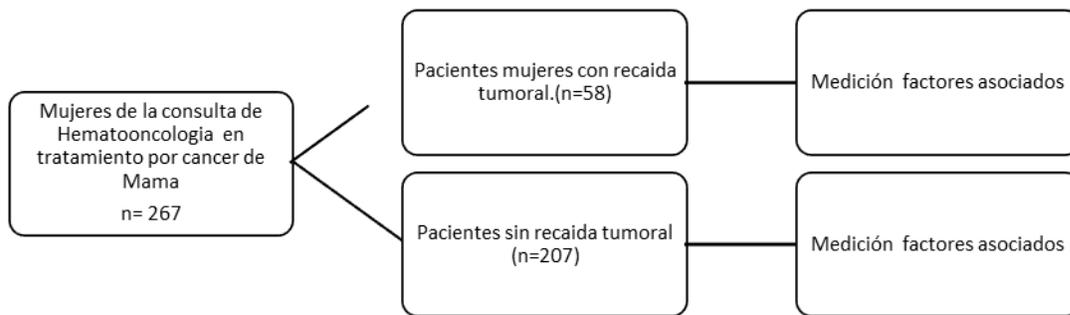
Se recolecto una muestra de 267 pacientes con cáncer de mama, manejadas en una institución de Bogotá, se procedió a revisar historias clínicas de manera retrospectiva para reunir las variables de estudio en una base de datos que cumplía con características de confidencialidad y seguridad adecuada. Se realizó análisis univariado de las mismas, para definir sus características de normalidad, posteriormente se realizó un análisis bivariado, para encontrar la asociación de los diferentes factores de estudio a recaída, y según los resultados estadísticamente significativos, se corrió un modelo de regresión logística bivariado.

6.1 Diseño

Estudio observacional analítico, de casos y controles en el que se tomaron 267 pacientes con diagnóstico de cáncer de seno, teniendo en cuenta la clasificación molecular y clínica del tumor, para lograr determinar los principales factores de asociación a recaída tumoral. Se clasificaron en dos grupos según la presencia o no de recaída tumoral:

Caso: Pacientes con Cáncer de mama tratadas en hematooncólogos asociados, que cumplen con los criterios de inclusión y que presentaron recaída posterior a su manejo inicial, demostrada por imágenes y confirmada en la historia clínica.

Control: Pacientes con Cáncer de mama tratadas en hematooncólogos asociados, que cumplen con criterios de inclusión y que NO presentaron recaída posterior a su manejo inicial.



6.2 Población y recolección de datos

Población: Se tomó como población de referencia los pacientes que asisten a consulta externa de Hematooncología en la IPS HEMATOONCOLOGOS ASOCIADOS, afiliados del régimen contributivo, esta población asiste a seguimiento por diagnóstico de Cáncer de Mama.

- La procedencia de los pacientes es de Bogotá y Cundinamarca
- Estratos entre el 1 y el 4
- Edades desde los 25 hasta los 89 años
- Trabajadoras, estudiantes, pensionadas y amas de casa.

Se tomó una muestra consecutiva de 267 pacientes que asistieron a la consulta mencionada; entre Enero de 2005 y Mayo 2011. La información sociodemográfica y su evolución clínica antes, durante y después del tratamiento, fue recolectada durante las consultas con los especialistas, en el formato de historia clínica de la institución, posteriormente esta información fue consolidada en una base de datos electrónica diseñada en Excel segura y bajo estándares de confidencialidad, y personal entrenado para lograr un archivo ordenado y codificado.

6.3 Criterios de inclusión

- Mujeres
- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de cáncer de seno con confirmación de subtipo molecular mediante inmunohistoquímica y/o FISH atendidas Hemato – oncólogos asociados entre 1 enero 2005 y 31 mayo de 2011.

6.4 Criterio de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de otra neoplasia maligna diferente a cáncer de seno.
- Pacientes con un segundo primario sincrónico.
- Pacientes con información incompleta respecto a su clasificación molecular.

6.5 Variables

NOMBRE VARIABLE	DE	DEFINICION OPERATIVA	NATURALEZA DE LA VARIABLE Y NIVEL DE MEDICION	NIVEL OPERATIVO
Expresión de Receptores	de	Expresión de receptores de estrógenos, progestágenos y HER2 con las que cuenta el tumor en el momento de estudio inmunohistoquímico	Catagórica Nominal	1: Triple negativo (receptor de estrógeno , progestágeno y HER 2 (-) 2: HER 2 (+) 3: Receptor hormonal (+) HER2 (-)
Edad		Edad cronológica del paciente al ingreso	Cuantitativa continua	Numérica.
Embarazos		Número de ocasiones en que la mujer ha sido gestante	Cuantitativa discreta	1: 1 o 2 gestaciones 2: 3 o 4 gestaciones 3: más de 4 gestaciones 4: ninguna gestación
Estadio clínico del tumor		Clasificación clínica del cáncer de mama, según tamaña, afección de nódulos y presencia o no de metástasis.	Catagórica nominal	1: IA 2: IB 3: IIA 4: IIB 5: IIIA 6: IIIB 7: IIIC 8: IV 9: In situ
Histología		Grado de diferenciación celular observada en el tumor	Catagórica nominal	1: I 2: II 3: III
Receptor de estrógenos		Receptor celular que se activa con la acción de la hormona estrógeno	Catagórica nominal	1:SI 2: NO
Receptor de Progestágenos	de	Receptor celular que se activa con la acción de la hormona progesterona	Catagórica nominal	1:SI 2: NO
Receptor HER2		Receptor celular que se activa con la acción del factor de crecimiento tipo epidérmico	Catagórica nominal	1:SI 2: NO
Cirugía		Acto de extirpación de tumor en la mama.	Catagórica nominal	1: Mastectomía radical 2: Cirugía conservadora o cuadrantectomía 3: No se realizó cirugía
Quimioterapia		Terapia con medicamentos I con el fin de aumentar la posibilidad de supervivencia prologada sin recurrencia.	Catagórica nominal	1:SI 2: NO
Recaída		Manifestación de un tumor maligno tras un periodo libre de enfermedad	Catagórica nominal	1:SI 2: NO

NOMBRE VARIABLE	DE	DEFINICION OPERATIVA	NATURALEZA DE LA VARIABLE Y NIVEL DE MEDICION	NIVEL OPERATIVO
Muerte		Fallecimiento de paciente	Catagórica nominal	1: SI 2: NO

6.6 Calidad del dato, errores y sesgos

Para garantizar la calidad de los datos y controlar los sesgos los datos fueron tomados directamente desde las Historias clínicas diligenciadas por los profesionales de manera sistemática.

Control de sesgos de selección:

- La muestra fue escogida de una población específica perteneciente a un sitio especializado en Hematooncología, lo cual garantiza que dicha muestra presente condiciones similares.
- Las historias clínicas que no cumplan con los datos requeridos para el diligenciamiento de la matriz de variables, fueron excluidas.

Control de sesgos de información:

- Fuente de información primaria
- Historia clínica diligenciada por especialistas con dominio del tema. Personal que recolecto la información en la matriz está totalmente entrenado, con conocimiento de los criterios de inclusión y de exclusión.
- Tiempo de recolección de datos suficiente
- Adicionalmente es importante aclarar que la fecha de deceso de los pacientes fue tomada de la historia clínica o del dato del asegurador, los datos en su totalidad no son claros para determinar la causa de muerte y no podemos deducir si está asociada a la patología neoplásica, a complicaciones de la misma u a otro evento adicional, generando un sesgo de información relevante a tener en cuenta en la conclusión del estudio y que no se puede corregir de manera sistemática.

6.7 Plan de análisis

Una vez recolectados los datos y generada la base datos se realizó el respectivo análisis en los programas SPPSS 19.0.

Análisis Univariado:

Se realizó un análisis descriptivo de las características socio demográfico:

- Para las variables cualitativas se realizó por medio de frecuencias y porcentajes.
- Para las variables cuantitativas por medio de promedios, desviación estándar, mínimos y máximos, variabilidad y coeficiente de variación.

Análisis bivariado:

Mediante tablas de contingencia, la prueba de Chi², test exacto de Fisher y las pruebas de asociación OR.

Análisis Multivariado:

Se realizó un modelo de regresión logística por el método introducir y se calculó el OR ajustado por variables con intervalo de confianza del 95%.

6.8 Aspectos éticos

Se tuvo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en Salud en el país. El Artículo 11 clasifica las investigaciones según su riesgo; el presente estudio se clasificó como un estudio sin riesgo, por ser un estudio que empleó revisión de historias clínicas de manera retrospectiva sin ningún tipo de intervención, por lo que no requirió realización de consentimiento informado.

Se tienen las cartas de autorización de las dos entidades involucradas en las que se realizaron las historias clínicas de los pacientes incluidas en el estudio.

Beneficios esperados para el participante: el presente estudio será de utilidad para la población con cáncer de seno, pues permitió evaluar el comportamiento de nuestras pacientes con respecto a lo descrito a nivel mundial.

No se utilizaron nombres, si no se identificaron por números asignados por orden de recolección. Se tuvo especial cuidado con la referenciación y el derecho de autor. Adicionalmente se tuvo en cuenta en este estudio los principios éticos de la investigación médica citados en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, donde se garantizó la intimidad, la confidencialidad de la información de las personas que participaron en la investigación además de resguardarnos en principio médicos de beneficencia y no maleficencia.

7. RESULTADOS

La población total consistió en 267 mujeres de las cuales 58 presentaron recaída. Se mantuvo una relación 1:3 de casos y controles respectivamente. Al evaluar los grupos se evidencia homogeneidad en cuanto a edad, tipo de neoplasia, paridad e histología con lo que concluimos que estos grupos son comparables. Se evidencia una mortalidad de 13.8 % vs 0% en los casos y controles respectivamente. Las principales características demográficas y clínicas se muestran en la (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y demografías de 267 pacientes con cáncer de seno.

Características	Casos(58)	Controles(207)	DS/Dif. medias
Edad, media (DS)	49,7 (1.2)	54,8 (12.2)	(1.2-12.2)
Muerte	8(13.8)	0(0)	-8

Características	Casos(58)	Controles(207)	DS/Dif. medias
Tipo de Neoplasia	(%)	(%)	(%)
Triple negativo	(29.3)	(20.3)	-9
HER2+	(43.1)	(31.9)	-11-2
RH+ HER2+	(27.6)	(47.8)	20,2
Paridad	(%)	(%)	(%)
1 o 2	(43.1)	(42)	-1.1
3 o 4	(41.4)	(34.3)	-7.1
> 4	(10.3)	(15.5)	5.2
Nuliparidad	(5.2)	(8.2)	3
Estadio de Neoplasia	(%)	(%)	(%)
IA	(1.7)	(18.8)	17
IIA	(12.1)	(26.6)	14.5
IIB	(12.1)	(22.7)	10.6
IIIA	(17.2)	(14)	-3.2
IIIB	(20.7)	(10.6)	-10.1
IIIC	(10.3)	(1.4)	-8.9
IV	(20.7)	(1)	-19.7
In situ	(0)	(3.9)	3.9
Histología	(%)	(%)	(%)
I	(1.7)	(6.3)	4.6
II	(56.9)	(60.4)	3.5
III	(29.3)	(26.1)	3.2
Receptores	(%)	(%)	(%)
Estrógenos +	(39.7)	(63.8)	24.1
Progestágenos +	(36.2)	(59.4)	23.2
HER2+	(43.1)	(31.9)	-11.2
Tratamiento	(%)	(%)	(%)

Características	Casos(58)	Controles(207)	DS/Dif. medias
Quimioterapia	(44.8)	(33.8)	-11
Cirugía	(%)	(%)	(%)
Mastectomía radical	(43.1)	(34.3)	-8.8
Conservadora	(36.2)	(63.8)	27.6
No realizada	(19)	(1.4)	-17.6

Análisis bivariado de factores relacionados a Recaída

Se evidencia relación entre presencia del receptor HER 2 y recaída tumoral, que aunque no es estadísticamente significativa es importante tener en cuenta su significancia clínica. Por su parte la presencia de receptor de estrógenos y progestágenos no es un predictor de recaída. La realización de cirugía se muestra como un fuerte factor de protección. (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis bivariado de los factores relacionados con recaída.

RECAIDA	OR	IC 95%	P
Edad	1.9		
Receptor de Estrógenos (+)	0.37	(0.2 - 0.67)	0.001*
Receptor Progestágenos (+)	0.38	(0.21 – 0.70)	0.002*
Receptor HER 2 (+)	1.61	(0,89 - 2,93)	0.112
Quimioterapia	1.5	(0.8 - 2.87)	0.124
Cirugía	0.062	(0.017 - 0.23)	<0.001*

* Prueba exacta de Fisher. IC: Intervalo de confianza OR: Odds Ratio

Efecto ajustado en relación a la Recaída en paciente con cáncer de seno.

En un análisis de regresión logística, se encontró una asociación estadísticamente significativa como variables de asociación a recaída tumoral, en la edad, el estadio clínico en el momento del diagnóstico y la clasificación molecular del tumor. Se confirma que la cirugía actúa como factor protector para evitar la recaída. (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de regresión logística.

Característica	B	OAR	IC 95%	p valor
Edad	-0,031	0.97	0,935 - 1,006	0,0097*
Estadio	0.415	1.5	1,2 - 1,9	< 0,001*
Quimioterapia	-0.1	0.89	0, 7 - 1,008	0,068
Cirugía	-3.07	0.046	0,005 - 0,44	0,008*
Tipo de Tumor	-0.38	0.68	0,39 - 1,1	0,016*

β: Coeficiente β; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; OAR: Odds ratio ajustado

8. ANALISIS DE RESULTADOS

En total se estudiaron 267 mujeres de las cuales 58 se clasificaron como casos (pacientes con recaída tumoral) y 207 como controles (pacientes sin recaída tumoral), manteniendo una relación 1:3 de casos y controles respectivamente. En el grupo casos la media de edad fue de 49.7 años mientras que los controles tuvieron una edad media de 54,8 años.

La clasificación clínica en el momento del diagnóstico, evidenció que los casos fueron diagnosticados predominantemente en estadio IIIB (20.7%) y IV (20.7%) mientras que los controles tuvieron un diagnóstico más temprano es estadio IIA (26.6%) y IIB (22.7%). La intervención quirúrgica fue con mastectomía radical en el 43.1% de los casos y solo el 34.3% de los controles, en los que predominó la cirugía conservadora en un 63.8%.

En cuanto al tipo de tumor determinado por su clasificación molecular, en los casos predominó el subtipo HER2 (43.1%) seguido por el subtipo Triple negativo (29.3%), en los controles se observó dominancia del subtipo Luminal B (47.8%) y HER2 (31.9%). La mortalidad fue exclusiva de los pacientes con recaída 8 casos que representaron 13.8% del total de los pacientes.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa como variables de asociación a recaída tumoral, en la edad ($p=0.0097$), el estadio clínico en el momento del diagnóstico ($p<0.001$) y la clasificación molecular del tumor ($p=0.016$). Se confirmó la cirugía actúa como factor protector para evitar la recaída.

9. DISCUSION

El cáncer de mama ha demostrado ser una patología de alta prevalencia a nivel mundial, en el momento constituye la primera causa de muerte por cáncer entre las hispanas y la segunda entre las otras razas. Aproximadamente se diagnostican 1.38 millones de nuevos casos mundialmente al año, según el último registro de Globocan en el 2008 con una mortalidad del 13.7% anual.

Estas estadísticas han marcado una necesidad imperativa a nivel mundial de conocer la historia natural de la enfermedad y los principales factores pronósticos y predictores para tratar de

disminuir las tasas de recaída tumoral, mortalidad y el importante impacto en la calidad de vida de las mujeres que enfrentan esta enfermedad.

Este estudio involucro 267 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, en las cuales se realizó una recolección de las principales variables relevantes según la literatura internacional, con el fin de identificar los principales factores asociados a recaída tumoral.

La población total tenía Cáncer de Mama diagnosticado con confirmación clínica y molecular, que fue dividida en dos grupos en relación 1:3 según la presencia de recaída o no en la evolución de su enfermedad (casos y controles respectivamente). Al identificar los resultados del modelo encontramos dos grupos homogéneos y comparables. La edad media del grupo de los casos fue 49.7 años vs 54.8% en los controles, lo que va acorde a lo descrito en el estudio de S. Rudra et al. (15) Donde se observa una mayor tasa de recaída loco regional y sistémica en las mujeres con menor edad en un (20% VS 7%, $P = 0.004$), convirtiendo a la menor edad como un importante predictor de recaída en las mujeres con cáncer de mama.

Adicionalmente se evidencio que las pacientes que presentaron recaída tumoral (casos) tuvieron un diagnóstico más tardío, pues su clasificación TNM clínicamente los ubicaba en estadio IIIB (20.7%) y IV en contraste con el diagnóstico temprano evidenciado en el grupo control clasificados en su mayoría en estadio IIA (26.6%) y IIB (22.7%). Estudios como el de F. Badar et al. (1) Soporta este hallazgo, describiendo como el tener un tumor en estadio III o IV (T3/T4) genera un mayor riesgo de recaída (OR: 2.06 (95% CI) 1.39-3.05, $p < 0.001$) (Badar, y otros, 2005) que aquellos en diagnosticados en estadios menores a IIB. En cuanto al tratamiento quirúrgico estos datos refuerzan la indicación de cirugía radical (43.1%) de los casos, y la mastectomía conservadora (63.8%) en los controles, lo que hace ver a la cirugía como un factor protector de recaída tumoral, haciendo claridad en que no lo es por ella en sí misma, sino por la indicación quirúrgica dada por el estadio clínico en el momento de diagnóstico. Con esta data es importante que en Colombia generemos estrategias de información y detección temprana del cáncer de mama, además de garantizar una ruta de las pacientes adecuada que elimine barreras de acceso que puedan retrasar el inicio de tratamiento, y así poder impactar positivamente en la evolución de la enfermedad, el riesgo de recaída y mortalidad.

Una vez realizada la biopsia y la clasificación molecular del tumor, se puede establecer un pronóstico descrito a nivel mundial según los subtipos moleculares que clasifican el Cáncer de mama. En este estudio los casos reportaron predominio de los subtipos con receptores hormonales negativos (triple negativo y HER2+): del subtipo HER 2 se detectaron un 43.1% y de pacientes con subtipo triple negativo en un (29.3%) con una menor incidencia de este subgrupo en nuestro estudio, levemente mayor a la incidencia descrita por K.A Cadoo (15%) de este subgrupo, lo que puede corresponder a la centralización de casos de alta complejidad en este centro oncológico. Este resultado implica un pobre pronóstico pues exhiben un alto riesgo de recaída (12%) y una supervivencia muy baja, a pesar de la cirugía y la quimioterapia adyuvante, según lo descrito por S.J Lord. (9) (13), desenlace que es evidente en la mortalidad obtenida en los casos de 13.8% vs el 0% de los controles. Esta asociación de subtipo molecular con recaída es muy importante a tener en cuenta, pues nos impulsa a argumentar la necesidad de desarrollar investigaciones en cuanto a nuevos medicamentos que impacten estos subtipos de una manera más efectiva.

Todos los hallazgos aquí descritos son compatibles con la literatura mundial, y asociados a nuevas estrategias de salud pública, garantías en el sistema de salud e investigación clínica, impactaran ampliamente en la calidad de vida de las pacientes afectadas e impactaran en la costo efectividad del sistema de salud colombiano, permitiendo reducir los costos de la enfermedad por recaídas y complicaciones asociadas, y reinvertirlos en garantizar centros especializados que no tengan barreras de acceso, como las que actualmente viven en el día a día los pacientes con Cáncer en Colombia.

Es importante resaltar que teniendo en cuenta nuestras limitaciones dadas por sesgo de recolección, información y tamaño de la muestra, consideramos necesario la realización de nuevos estudios que permitan impulsar con más fortaleza cambios en nuestro sistema de salud.

9. CONCLUSION

EL cáncer de mama ha aumentado su prevalencia en Colombia, dejando consigo un gran reto a nivel del sistema de salud, en la parte asistencial y en el sostenimiento económico del mismo, por el gran costo de la patología a medida que avanza en su complejidad. Este estudio identificó como factores asociados a recaída tumoral en pacientes con cáncer de mama de una institución de Bogotá, Colombia a: la edad, el estadio clínico en el momento del diagnóstico y la clasificación molecular del tumor, confirmando la agresividad de los tumores triple negativos. Esto permite definir la necesidad de generar en nuestro país estrategias de salud pública, que permitan la educación a todos los grupos etarios para el tamizaje en población joven que está siendo afectada, la detección en estadios tempranos del cáncer de mama, asociados a priorización del manejo y mejoras en la ruta de atención de las pacientes que permitan impactar positivamente en el desenlace y calidad de vida de las mujeres con esta patología. Adicionalmente estos resultados impulsan a la continua investigación de nuevas tecnologías y medicamentos que permitan combatir los tumores más agresivos molecularmente hablando.

Bibliografía

1. Badar, F., Moid, I., Waheed, F., Zaidi, A., Naqvi, B., & Yunus, S. (2005). Variables associated with recurrence in breast cancer patients-the Shaukat Khanum Memorial experience. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 6-54.
2. Cancerologia, I. N. (2005). *Incidencia Estimada y Mortalidad por Cancer en Colombia*. Instituto Nacional de Cancerologia.
3. CK, K. (008 de 2005). Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of womwn at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncolo*, 23, 8469 - 76.
4. DR, Y. (027 de 03 de 2012). The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiology*, 36, 237 - 48.
5. Fatma P Turkoz. (s.f.). Association between common risk factors and molecular subtypes in breast-cancer-patients.
6. Heitz F1. (011 de 2009). Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *European Journal of Cancer*, 45(16), 2792-8.
7. J I. Arraras Urdaniz. (2003). The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Rev Cli Esp*, 203(12), 577 - 81.
8. J, W. (012 de 2008). What is triple - negative brast cancer? *The Journal of Cancer*, 44(18), 2799 - 2805.
9. Lord, S. (009 de 2007). A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *43(13)*, 1905 - 17.
10. Mann, R. (007 de 2008). Breast MRI: guidelines from de European Society of Breast Imaging. . *Eur Radiol*, 18(7), 1307 - 18.
11. Ministerio de Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud. (2013). Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación de Pacientes con Cancer de Mama. *Sistema de Seguridad Social(19)*.
12. *National Comprehensive Cancer Network*. (2011). Obtenido de www.nccn.org
13. PA, C. (2003). Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med*, 138, 168 - 75.
14. Prevention, C. f. (2008). Obtenido de www.cdc.gov

15. Rudra, S., Yu, D. S., Yu, E. S., & al, e. (2015). Locoregional and Distant Recurrence Patterns in Young versus. *International Journal of Breast Cancer*, 1-10.
16. Sabine C. (009 de 2009). Clinical relevance of the triple-negative breast cancer concept: Genetic basis and clinical utility of the concept support. *European Journal of Cancer*, 45, 11 - 26.
17. Social, M. d. (2009). *Estudios sobre la Calidad de Vida de Pacientes Afectados por Determinadas Patologías*. . Madrid.
18. Therese Sørli. (005 de 2003). Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci* , 100(14).
19. Vila, M. M. (010 de 2009). Supervivencia tras la primera recidiva en cáncer de mama, ¿se puede individualizar? *133*(13).
20. WA, B. (Mayo de 2008). Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer . *JAMA*, 299(18), 2151-63.

11. ANEXOS

Anexo 1: Tomado de Guías de National Comprehensive Cancer Network

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS

Estadio 0	Tis	N0	M0	Estadio IIIA	T0	N2	M0
Estadio IA	T1*	N0	M0		T1*	N2	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1*	N1mi	M0		T3	N1	M0
Estadio IIA	T0	N1**	M0	Estadio IIIB	T3	N2	M0
	T1*	N1**	M0		T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	Estadio IIIC	Todos los T	N3	M0
				Estadio IV	Todos los T	Todos los N	M1

Anexo 2: CRONOGRAMA

Duración en meses

ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Reunión tutor	■	■	■							■	■	
2. Realización anteproyecto		■	■	■								
3. Crear base de datos				■	■							
4. Diligenciar base de datos						■	■	■	■			
5. Correcciones de anteproyecto						■						
6. Tabulación y análisis de datos										■	■	
7. Digitación de documento y arreglos											■	
8. Entrega final de trabajo												■

Anexo 3: PRESUPUESTO

CONCEPTO	COSTO
PERSONAL	
Investigadores	\$ 100.000
Digitador de base de datos entrenado	\$ 400.000
Tutor de tesis	\$ 0
BIENES	
Computador personal	\$ 0
Movilidad	\$100.000
Refrigerios	\$50.000
Licencia SPSS	\$350.000
TOTAL	1'000.000