



**FACTORES ASOCIADOS Y TIEMPO PROMEDIO DE RECAÍDA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE SENO CLASIFICADAS POR MAMMAPRINT**

Investigadores

**Ilia Marcela Jauregui Romero
Deysi Paola Laguado Aguilar
Laura Jimena Moreno González**

Tutor

Gloria María Sierra Hincapie

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ
2021**



**FACTORES ASOCIADOS Y TIEMPO PROMEDIO DE RECAÍDA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE SENO CLASIFICADAS POR MAMMAPRINT**

Trabajo de investigación para optar el título de
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ
2021**

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Contenido

Resumen	8
1. Formulación del problema	10
1.1 Planteamiento del problema	10
1.2 Justificación	11
1.3 Preguntas de investigación	12
2. Marco teórico	13
2.1 Situación en Colombia.....	13
2.2 Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama	14
2.2.1 Características propias de las pacientes	14
2.2.2 Factores anatomopatológicos	15
2.3 Pruebas genómicas	18
3. Hipótesis.....	21
4. Objetivos	22
4.1 Objetivo general	22
4.2 Objetivos específicos	22
5. Metodología.....	23
5.1 Enfoque metodológico de la investigación	23
5.2 Tipo de estudio	23
5.3 Población y muestra	23
5.4 Diseño muestral.....	23
5.5 Criterios de inclusión.....	23
5.6 Criterios de exclusión	24
5.7 Diagrama de variables.....	24
5.8 Tabla de variables	24
5.9 Técnicas de recolección de información	27
5.9.1 Fuentes de información	27
5.9.2 Instrumentos de recolección de la información	28
5.9.3 Proceso de obtención de la información	28

5.10 Prueba piloto	28
5.11 Control de errores y sesgos	28
5.12 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos.....	29
6. Consideraciones éticas	31
6.1 Categoría de la Investigación Según la Resolución 8430 de 1993.....	31
6.2 Población sujeta a investigación	31
6.3 Proceso de obtención del consentimiento informado	31
6.4 Uso de datos personales	32
7. Resultados.....	33
7.1 Características demográficas de las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano	33
7.2 Condiciones clínicas, patológicas y genómicas de las pacientes con cáncer de seno estadio temprano	34
7.3 Tiempo promedio de recaída según la clasificación de la prueba pronóstica Mammaprint.	36
7.4 Asociación de la recaída de las pacientes con cáncer de seno con los factores, demográficos, clínicos, patológicos y genómicos.	38
7.5 Variables que explican la recaída de las pacientes con cáncer de seno.....	41
8. Discusión	43
9. Conclusión	46
10. Referencias bibliográficas.....	47
11. ANEXOS.....	51
Anexo 1. Aprobación comité de ética Universidad CES	51
Anexo 2. Aprobación junta de investigación Clínica del Country	52

Lista de tablas

Tabla 1. Variables incluidas en el estudio

Tabla 2. Características demográficas y antecedentes personales de las pacientes con cáncer de mama estadio temprano

Tabla 3. Descripción de las características clínicas, patológicas de las pacientes con cáncer de mama estadio temprano

Tabla 4. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tabla 5. Medias y medianas para el tiempo de recaída según la clasificación de Mammaprint

Tabla 6. Asociación de las características demográficas y la presencia de recaída en la población de estudio

Tabla 7. Asociación de las características clínicas, patológicas y genómicas de la recaída en la población de estudio

Tabla 8. Variables que explican la recaída de las pacientes con cáncer de mama

Tabla 9. Conversión de OR ajustado a RR ajustados

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de casos nuevos reportados en el 2020 en Colombia

Figura 2. Diagrama de variables

Figura 3. Clasificación genómica de las pacientes

Figura 4. Función de recaída

Figura 5. Comparación de curvas de supervivencia según la clasificación de mammaprint

Resumen

Introducción: El cáncer de mama en Colombia es una de las neoplasias más frecuentes del país, siendo una preocupación en salud pública, por lo que es necesario abordar esta enfermedad bajo preceptos de eficiencia, calidad y oportunidad. Al ser una de las neoplasias más heterogéneas que existe, es importante contar con herramientas que establezcan de manera específica el riesgo de las pacientes y así brindar la mejor alternativa terapéutica. El Mammaprint es una de estas herramientas ampliamente utilizadas para la predicción del riesgo de recaída a 5 años. Es importante la realización de un estudio en Colombia que determine, cuáles factores están asociados a la recaída de las pacientes con cáncer de mama temprano según la clasificación dada por esta prueba.

Objetivo/propósito: Determinar cuáles son los factores asociados a la recaída y el tiempo promedio en presentarla en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano en la Clínica del Country desde el año 2011 según la clasificación de Mammaprint.

Materiales y método: Estudio observacional retrospectivo con diseño de cohortes, en el que se tuvo en cuenta un grupo de pacientes de al menos 18 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama estadio temprano, a quienes se les realizó la prueba genómica Mammaprint como prueba pronóstica, y las clasificó en alto y bajo riesgo de recaída local o sistémica. Adicionalmente se realizó un análisis de supervivencia para determinar el tiempo promedio para presentar la recaída.

Resultados: Se incluyeron 285 pacientes, de ellas 16 presentaron recaída. El periodo de seguimiento del estudio fue de 112 meses, con un tiempo promedio de recaída de 105 meses (IC 102,07-108,39). Al comparar la supervivencia de las pacientes clasificadas como de bajo y alto riesgo por la prueba genómica Mammaprint, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,307$. Entre los factores asociados a recaída se observó una mayor incidencia en las menores de 50 años. Ser profesional se estableció como factor protector RR 0.364 (IC 95% 0.141- 0.935). Dado el TNM, se observó una mayor recaída en aquellas pacientes clasificadas en estadio IIB, quienes presentaban un carcinoma ductal infiltrante, con compromiso de 1 a 3 ganglios positivos.

Palabras clave: recaída, cáncer de mama, Mammaprint.

Abstract

Introduction: Breast cancer is a really common neoplasia in Colombia and this is an important problem to its public health system, for that reason it is important to tackle this disease above precepts of efficiency, quality and opportunity. This is the most heterogeneous neoplasm that exists, thereby it is very important to sense it with tools that establish effectively the risk in the patients and give them the best therapeutic alternative. Mammprint is a tool widely used to predict the risk of relapse in 5 years. Colombia does not have any research that evaluate the performance of this test. Therefore, it is important to carry out a study in order to establish which factors are associated with the relapse in the patients with early breast cancer according to the classification that this test showed.

Objective: Establish which are the factors associated to the relapse in the Country Clinic's former patients from the year 2011 with early breast cancer and mean time based on the Mammprint classification.

Materials and method: retrospective observational study with cohort design. The selected patients were above 18 years old with early breast cancer diagnosis who realized MammaPrint like a prognostic test. According to the MammaPrint results they are classified in high and low relapse local and systemic risk. Additionally, it was made a survive analysis to determine the factor associated with the mean time to present relapse.

Results: in this study were included 285 patients. 16 presented cancer relapsed, the patients' following period was of 112 months with a mean time to relapse of 105 months (IC 102.07-108,39). When the patients' surviving rates were compared the patients were classified like low and high risk through genomic test, Mammprint did not show differences statistically significant with a p value 0,307. Among the factors associated to relapse it was seen a high prevalence with women younger than 50 years old. The fact that the patients have a professional carrier showed to be a protect factor RR 0.364(IC 95% 0.141- 0.935). Based on TNM, it was observed a high risk to relapse in woman with an advanced cancer who presented an infiltrating ductal carcinoma with 1 to 3 positive lymphatic nodes.

Key words: relapse, breast cancer, genomic expression profiling, Mammprint.

1. Formulación del problema

1.1 Planteamiento del problema

En el mundo, el cáncer de mama sigue siendo una enfermedad con alta incidencia y una causa importante de muerte en las mujeres⁽¹⁾⁽²⁾. En los datos reportados por Globocan en el 2020, el número de nuevos casos correspondientes a esta enfermedad maligna en Colombia fueron 15.509 (13.7%) al comparar con las otras neoplasias más frecuentes⁽³⁾. Uno de los principales desafíos en la oncología, es identificar a aquellas pacientes que tienen un riesgo mayor de recurrencia de la enfermedad en un determinado tiempo⁽⁴⁾. El riesgo de recurrencia, en el cáncer de mama en estadio temprano varía ampliamente de una paciente a otra. Clásicamente la estimación de ese riesgo se ha basado en una combinación de factores clínicos y patológicos, como el grado, el tamaño del tumor, el estadio, compromiso a ganglios linfáticos, receptores hormonales, estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y características propias de la paciente⁽⁵⁾.

Para lograr una evaluación individual de las pacientes con cáncer de seno, en los últimos años se han venido utilizando pruebas que tienen en cuenta de manera detallada las características biológicas⁽⁶⁾ y moleculares del tumor, las cuales definen la respuesta que pueden tener a los diferentes tratamientos que existen⁽⁷⁾. Una de las pruebas más utilizadas, es la prueba pronóstica Mammaprint. En Colombia, no se cuenta con literatura disponible, que evalúe los factores asociados a la recaída de las pacientes con cáncer de mama estadio temprano clasificadas a través de esta prueba pronóstica.

El Mammaprint está avalado en Europa y Estados Unidos. No hay un estudio que se haya realizado en Colombia que evalúe el desempeño de esta prueba. Por lo anterior, el propósito de esta investigación fue determinar cuáles factores están asociados a la recaída de las pacientes con cáncer de mama temprano según la clasificación dada por esta prueba.

1.2 Justificación

La identificación de los factores que influyen en la recaída por cáncer de mama ha sido motivo de constante estudio. Se ha identificado la heterogeneidad genética intra-tumoral en este tipo de cáncer y, esto ha permitido resaltar los factores asociados a recaída de la enfermedad de manera más precisa. La prueba genómica MammaPrint se desarrolló como una herramienta pronóstica, utilizada para identificar el riesgo de recaída de cáncer de mama en estadio temprano.

Esta prueba genómica se viene utilizando desde el 2011 en Colombia, en las pacientes con cáncer de mama temprano; basado en el resultado de riesgo de recaída que esta arroja, se ha determinado qué pacientes se benefician o no de recibir quimioterapia dentro de su tratamiento oncológico, identificar qué factores están relacionados con la recaída clásicamente considerados en la práctica clínica frente a los resultados de bajo riesgo y alto riesgo genómico dados por el MammaPrint, puede comprobar su valor pronóstico. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio en población colombiana, se solicitará la prueba con mayor seguridad a las pacientes a quienes está dirigida, prescribiendo de manera adecuada el mejor tratamiento. Adicionalmente al ser de alto costo, identificar el beneficio de su uso como prueba pronóstica, se lograra determinar si su uso brinda un beneficio al compararla con las herramientas clínicas usadas para la identificación del riesgo de recaída. Esta información será valiosa tanto para el médico que la solicita, como para el seguro de salud que la cubre.

1.3 Preguntas de investigación

¿Cuáles son los factores que están asociados a la recaída en pacientes con cáncer de mama en un periodo de seguimiento?

¿Cuál es el tiempo promedio de recaída en las pacientes con cáncer de mama clasificadas a través de la prueba Mammaprint?

2. Marco teórico

El cáncer de mama, es el tumor que más afecta a las mujeres en el mundo⁽⁸⁾, incluido países de bajos y medios ingresos. Se ha observado que su incidencia viene incrementando, esto explicado en cierta medida por el aumento en la esperanza de vida, aumento de la urbanización y adopción de estilos de vida occidentales⁽⁹⁾. En el 2018 ocupó el segundo lugar entre los cánceres, después de pulmón⁽¹⁰⁾. Adicionalmente hay que tener en cuenta que la prevalencia de este cáncer puede variar según las condiciones que se tenga en cada país, esto dado por las acciones ejecutadas para la detección precoz, tratamiento oportuno y adecuado, demás aspectos como el perfil étnico-racial, cultural y social⁽¹¹⁾.

2.1 Situación en Colombia

Según los datos reportados por Globocan en el 2020 (Figura 1), el número de nuevos casos correspondientes a esta enfermedad maligna fueron 15.509 (13,7%) al comparar con las otras neoplasias más frecuentes en el país⁽³⁾. Es por esto que el cáncer de mama es una preocupación en salud pública y se hace necesario abordar esta enfermedad bajo preceptos de eficiencia, calidad y oportunidad, acoplándose siempre al uso racional de los recursos limitados con los que se dispone⁽¹²⁾.

Figura 1. Número de casos nuevos reportados en el 2020 en Colombia

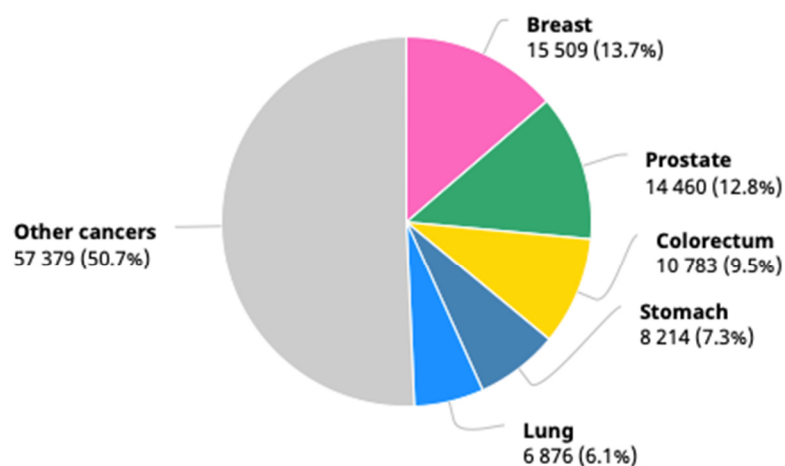


Imagen tomada de reporte realizado por Globocan en 2020.

Tomado de: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact->

El estadio en el que es diagnosticada el cáncer de mama también varía en los países desarrollados frente a los países en vía de desarrollo. En Estados Unidos, la gran mayoría de las pacientes son diagnosticadas en estadios tempranos sin evidencia de enfermedad metastásica. Se considera estadio temprano pacientes en etapa I, IIA o un subconjunto de la enfermedad en etapa IIB (T2N1)⁽¹³⁾. En un estudio descriptivo realizado en mujeres con cáncer de mamá en Bogotá. Se identificaron los siguientes comportamientos dado el estado clínico: un 57,1% corresponde a los localmente avanzados (IIB, IIIA, y IIIC). El 31,2% en mujeres con estadios tempranos (I y IIA) y el 4,5% en estado metastásico (IV)⁽¹⁴⁾. Para el 2017, según la publicación dada en el Anuario Estadístico del Instituto Nacional de Cancerología, se reportó 4,1% carcinoma in situ, 23,6% para estadios tempranos (I y IIA), 50,8% para los estadios localmente avanzados (IIB, IIIA, IIIB y IIIC) y 17,5% para los metastásicos (IV)⁽¹⁴⁾.

2.2 Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama

Al ser el cáncer de mama es una de las neoplasias más heterogéneas que existen dado principalmente por sus características moleculares y clínico patológicas. Con el fin de establecer el riesgo específico y realizar un abordaje terapéutico individualizado es necesario conocer los factores pronósticos y predictivos en cada paciente con esta enfermedad⁽¹⁵⁾. Hay estudios que reportan que alrededor del 20-30% de las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos experimentan una recaída local o a distancia incluso después del tratamiento loco regional y adyuvantes con quimioterapia y hormonoterapia⁽¹⁶⁾.

Se han realizados esfuerzos en identificar biomarcadores pronósticos para la estratificación del riesgo, dado que los fundamentos biológicos de la recurrencia no están definidos completamente⁽¹⁶⁾. Al revisar estudios realizados para determinar los factores asociados a recaída en las pacientes con cáncer de mama, se han identificado los siguientes:

2.2.1 Características propias de las pacientes

Hay ciertos factores que poseen las pacientes que hacen que tengan una predisposición mayor a presentar recaída de la enfermedad como:

2.2.1.1 Edad

La mayoría de los autores reconocen que las pacientes jóvenes muestran peores resultados⁽¹⁷⁾, dado por características clínico-patológicas propias que han mostrado ser más agresivas, como el estadio avanzado al momento del diagnóstico, compromiso a ganglios linfáticos, alto grado histológico, invasión linfovascular, ausencia de receptor de estrógeno y presencia de HER-2⁽¹⁸⁾. Según los datos suministrado por SEER (por sus siglas en inglés Surveillance Epidemiology and End

Results Program), las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años tienen un riesgo de muerte significativamente mayor en comparación con las mayores de 40 años (Hazard ratio [HR]: 1.39 IC 95%: 1.34-1.45)⁽¹⁹⁾.

2.2.1.2 Antecedente familiar de cáncer de mama

Aproximadamente el 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios y su biología y pronóstico difiere de los cánceres esporádicos. Mutaciones en BRCA1 y BRCA2 hacen parte del 25-28% de los cánceres de mama hereditarios, este tipo de cánceres usualmente son de alto grado con receptores hormonales negativos⁽²⁰⁾. Al compararlos con los esporádicos, el pronóstico de aquellos con BRCA-positivo parece ser peor. Pero hay otro grupo, alrededor de un 70% de las familias donde hay un historial de cáncer de mama y ovario, en el que al realizar el análisis genético, este sugiere cáncer de mama hereditario, pero el test para identificación de BRCA es negativo y ningún otro tipo de mutación es identificada. Al parecer este subgrupo de cánceres difiere en características histopatológicas, presentación clínica y pronóstico. Adicionalmente la edad de presentación del cáncer de mama en este tipo de cáncer es más temprana que los cánceres esporádicos, como se mencionó previamente; la presentación de esta enfermedad oncológica en mujeres jóvenes suele ser más agresiva, con pronóstico menos favorable por el alto riesgo de recaída de la enfermedad⁽²⁰⁾.

2.2.1.3 Estado menopáusico

En varias investigaciones visto que las mujeres en estado pre menopáusico tienen un riesgo mayor de recurrencia, al comparar con aquellas que están en estado posmenopáusico, el cual puede disminuirse con la supresión ovárica al utilizar de manera temprana tamoxifeno o inhibidores de aromatasa⁽²¹⁾. Esto se ha demostrado en importantes estudios como el SOFT (por sus siglas en inglés Supresion of Ovarian Function Trial) y el TEXT (Tamoxifen and EXemestane trial), la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor al realizar dicha supresión ovárica, [HR] 0.72, IC 95% 0.60-0.85, $p < 0.001$ ⁽²²⁾.

2.2.2 Factores anatomopatológicos

2.2.2.1 Tamaño tumoral

Se debe tener en cuenta, dado que tiene una asociación importante con el riesgo de recaída local; se ha observado una diferencia significativa entre un T3 o T4 y T1 o T2 ⁽²³⁾. El tamaño tumoral se relaciona de manera inversa con el tiempo de supervivencia; tumores menores de 1cm, la supervivencia a 5 años es de 99%, con tumores entre 1 y 3 cm es de 89% y los mayores de 3cm es de 86%. Esta asociación persiste en el tiempo hasta 20 años después del tratamiento del tumor primario⁽¹⁵⁾.

Adicionalmente se ha identificado que el riesgo de recaída loco regional es distinta según el tamaño del tumor; se ha visto una recaída del 3% en tumores de 2 cm o menores llevadas a mastectomía y, hasta un 13% en pacientes sometidas a una cirugía conservadora. Tamaño tumoral mayor a 5 cm se ha relacionado con presencia de células tumorales en la sangre y un predictor independiente de recaída local, regional o a distancia⁽²⁴⁾.

2.2.2.2 Grado y tipo histológico

Estos dos factores del cáncer de mama se basan en las características fenotípicas del tumor. El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente (40-70%). El carcinoma lobulillar infiltrante representa el 5-15% de los carcinomas infiltrantes. El carcinoma tubular es un tipo especial que representa el 2% de los tumores de mama, 10-20% son multifocales. Son de excelente pronóstico con infrecuente invasión vascular y afectación ganglionar⁽²⁵⁾. El grado histológico es evaluado de acuerdo con el sistema de Nottingham modificado de Scarff Bloom-Richardson (SBR). Luego el grado tumoral está determinado por la evaluación de las características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear y conteo mitótico)⁽²⁶⁾, basado en estas características se cuentan con tres grados, grado I (bien diferenciado), grado II (moderadamente diferenciado) y grado III (pobremente diferenciado). Los tumores de grado alto (Grado III) se relacionan con mayor frecuencia a recaída local, metástasis a distancia y muerte por enfermedad. Hay estudios que han mostrado una correlación entre Ki-67 (índice de proliferación celular) y el grado histológico para un mayor o menor riesgo de recaída⁽²⁷⁾.

2.2.2.3 Compromiso ganglionar

Se debe tener muy presente en el momento de definir pronóstico; en ciertas ocasiones determina si en una paciente es necesario o no la prescripción de quimioterapia. En estos casos es importante diferenciar de una micrometástasis de una macrometástasis, pues se ha visto que ante la presencia de micrometástasis no hay riesgo de recaída estadísticamente significativo especialmente en aquellas pacientes que recibieron como parte del tratamiento adyuvante radioterapia⁽²³⁾. Por el contrario se ha observado que pacientes con 1 a 3 ganglios comprometidos por macrometastasis, la supervivencia a 5 años disminuye a 73%, con 4 a 12 ganglios es de 45.7% y de 28.4% con más de 13 ganglios⁽²⁸⁾.

2.2.2.4 Invasión linfovascular

Se define como la presencia de células tumorales en los vasos linfáticos o sanguíneos. Es un proceso fundamental en el desarrollo de metástasis, dado que se da una liberación de células tumorales desde el lecho tumoral, invasión del tejido adyacente y, finalmente migración a los vasos sanguíneos a través de la matriz extracelular⁽²⁹⁾. Por lo que se ha encontrado una relación importante en el desarrollo

de recaída loco-regional pero aún más importante con la diseminación de la enfermedad al resto del cuerpo⁽²³⁾.

2.2.2.5 Inmunotipificación

Dada por los receptores de estrógenos (ER), receptores de progesterona (PR), estado de sobreexpresión del HER2, al igual que el Ki-67⁽³⁰⁾. Tiene una influencia en el pronóstico de la enfermedad, riesgo de recaída y en la supervivencia de la paciente. La expresión de receptores de estrógeno y receptores de progesterona son un factor pronóstico favorable y además juegan un papel predictor. El ER fue el primer biomarcador en cáncer de mama y es todavía el único que predice la efectividad de la terapia endocrina ⁽²⁵⁾. Cerca del 60-70% de los tumores de mama expresan receptores hormonales.

Hay investigaciones en donde los cáncer de mama ER positivos presentan recaídas tardías, esto dado por una inactivación de las células malignas durante un prolongado período de tiempo a pesar de que la paciente hubiera recibido terapias adyuvantes. Los nuevos estudios y nuevas pruebas genómicas se han centrado en recaídas tardías dado que es poco lo que se sabe del patrón de recurrencia a los 10 años de seguimiento ⁽³¹⁾.

2.2.2.6 Tipo de cirugía realizada

En el cáncer de mama el tratamiento se realiza basado en el estado clínico de la paciente y características propias del tumor. Dada la detección en estadios tempranos de este tipo de cáncer, la cirugía conservadora seguida de radioterapia puede ser ofrecida de entrada o después de tratamientos neoadyuvantes; puede requerirse la cirugía radical, logrando tasas de supervivencia equiparables en ambos tipos de tratamiento⁽²³⁾. En un estudio realizado en Colombia que buscaba evaluar la mortalidad y recaída en pacientes con cáncer de mama infiltrante sometidas a cirugía conservadora, se encontró al comparar con otros estudios que la supervivencia a largo plazo es equivalente a procedimiento más radicales como la mastectomía, que trae consigo una serie de complicaciones, que trae consigo una serie de complicaciones que pueden poner en riesgo la integridad de la paciente o alterar su calidad de vida. La mayoría de las recaídas se presentaron en los primeros 24 meses luego de la cirugía, primero recaídas sistémicas y luego locales. A mayor número de ganglio comprometidos en el vaciamiento axilar, mayor porcentaje de recaída ($p=0.004$) y el mayor número de recaídas se presentó más frecuente en los estados clínicos avanzados⁽³²⁾.

2.3 Pruebas genómicas

Clásicamente las características previamente mencionadas, han clasificado a las pacientes que padecen cáncer de mama en diferentes tipos de riesgo de recaída de la enfermedad. Al incluir a dos pacientes dentro de un mismo grupo de riesgo, se ha visto en la práctica que una de ellas se comporta de acuerdo a lo esperado, mientras que la otra no. Estas observaciones llevaron a incursionar en más investigaciones que permitieran dilucidar la existencia de diferencias nunca antes analizadas o tenidas en cuenta, razón por la cual hace unos años surge el concepto de heterogeneidad genética intratumoral. Esta se basa en las características genómicas, proteómicas, de transcripción y alteraciones adicionales durante la evolución del tumor⁽¹⁶⁾, lo que genera un efecto no solo en la evolución clínica de la paciente, sino además en la respuesta que pueda tener a una terapia seleccionada.

El conocimiento de esta heterogeneidad ha llevado al desarrollo, validación y aprobación, de los perfiles de expresión génica transcriptómica (GEP). Hoy en día se cuenta con las firmas de riesgo genómico como Endopredict (Myriad Genetics, Inc.), Mammaprint (Agendia, Inc.), Oncotype DX (Exact Sciences) o Prosigna (Nanostring Technologies, Inc.)⁽³³⁾. Fueron desarrolladas para realizar la evaluación de los patrones de expresión génica, donde se identifica la actividad de los mismos y brindan información adicional en cáncer primarios de seno.

Mediante la implementación de estas pruebas, se ha logrado identificar a las pacientes que tienen un mayor riesgo de recaída sistémica y además basado en estos análisis específicos, se selecciona la mejor terapia, brindando un beneficio a quien la recibe⁽³⁴⁾. De esta manera se reduce la exposición innecesaria de las pacientes a tratamientos no beneficiosos, que aumenta la morbilidad y además generan costos tanto a corto como a largo plazo⁽³⁵⁾.

La prueba que se analiza en este estudio, es la prueba pronóstica Mammaprint; esta fue desarrollada como una herramienta pronóstica en mujeres con cáncer de mama quienes no habían recibido terapia sistémica adyuvante. Esta clasificaba las pacientes en dos grupos, bajo y alto riesgo de recurrencia a 5 años; analiza 70 genes y va unida a otra prueba de 80 genes que se llama Blueprint, que clasifica los tumores biológicamente en Luminales, Her 2 positivos, o basales. Si el resultado es Luminal de alto riesgo, se clasifica como Luminal B y se beneficia de quimioterapia; si es Luminal de bajo riesgo, queda como Luminal A, y no obtienen beneficio del tratamiento citotóxico. El ensayo clínico fase⁽³⁶⁾, realizado de manera prospectiva conocido como MINDACT por el cual fue válida esta prueba, incluyó 6993 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano; el grupo de pacientes clasificadas clínicamente como de alto riesgo pero genómicamente como de bajo riesgo, no recibieron quimioterapia; se encontró una tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia, que fue del 94.7% a 5 años, aún si estas tuvieron hasta tres ganglios positivos y un tamaño tumoral mayor a 5cm⁽³⁷⁾. Esta prueba genómica por ahora,

solo se debe realizar en las pacientes con perfil de tumores Luminal, o sea que expresan Receptores hormonales, y Her 2 negativo.

El estudio Raster, fue un importante estudio que evaluó el impacto del clasificador pronóstico de esta prueba. Clasificó 42% de la población estudiada como alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico; el 76% de las pacientes no recibieron quimioterapia adyuvante, con muy buenos resultados, dado que 95% de esas paciente tuvieron una supervivencia sin recurrencia de la enfermedad a 5 años de seguimiento ⁽³⁸⁾.

Luego de la revisión de literatura y una búsqueda minuciosa de estudios en Colombia que validaran el uso de la prueba Mammaprint, en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadio temprano no fue encontrado ninguno, siendo que es una prueba que desde el 2011 se viene usando en este grupo de pacientes en el país. Se sabe que el costo de la prueba es alto y dado los escasos recursos con los que se cuenta en el sistema de salud, es importante contar con un estudio que evalúe qué factores están asociados a recaída en aquellas pacientes en las que ésta prueba las clasificó en bajo o alto riesgo de recaída y demostrar así que el usarla tiene un valor agregado comparado con los criterios clínico patológicos clásicamente utilizados.

Se realizó una actualización del ensayo clínico fase III, conocido como MINDACT y los resultados de la misma fueron presentados en ASCO 2020, confirmando los hallazgos previamente publicados. Se confirma que al utilizar la prueba genómica Mammaprint, en aquellas pacientes con riesgo clínico alto y con un resultado de bajo riesgo dado por esta prueba, pueden reducir su tratamiento evitando la quimioterapia mostrando un 95% de supervivencia libre de metástasis a distancia a los 5 años. Adicionalmente el tiempo de seguimiento de las pacientes tuvo una media de 7 a 8 años. De igual forma se incluyeron pacientes con ganglios positivos, confirmando que el riesgo en ellas no aumentaba al dejar prescribir quimioterapia (39).

Otro aspecto a tener en cuenta, es el análisis por subgrupos realizado, donde se observó el comportamiento que presentaron las pacientes menores de 50 años y las mayores de 50 años. En las mujeres menores de 50 años, se consideró la opción del efecto positivo de la quimioterapia y el posible efecto indirecto de ésta a través de la supresión de la función ovárica. El efecto de la quimioterapia fue analizado en otros ensayos como el TAILORx y SOFT. En el TAILORx, estudio prospectivo que utilizó la prueba genómica OncotypeDx, el beneficio de la quimioterapia fue evidente en las mujeres premenopausicas, llegando a una conclusión similar. Se abre una pregunta de investigación no resuelta por ninguno de los dos estudios, en donde ese beneficio de la terapia citotóxica se puede deber a las misma supresión ovárica causada por la quimioterapia sobre el ovario, y plantea la posibilidad de ofrecer la alternativa del bloqueo ovárico con agonistas LH-RH mas hormonoterapia. En el ensayo SOFT, se realizó un seguimiento a 8 años a pacientes que recibieron terapia endocrina con tamoxifeno, se identificó el beneficio que se presentaba al hacer una

supresión ovárica reduciendo el riesgo de recidiva. Se considera que la toma de decisión respecto a la supresión ovárica o quimioterapia en mujeres jóvenes con alto riesgo clínico y un resultado Mammaprint de bajo riesgo se debe realizar de manera conjunta al tener en cuenta estos resultados. Esto requiere mas evaluación, y por ahora hay varios grupos que consideran que las pacientes premenopáusicas de alto riesgo clínico y más con ganglios positivos, no deberían ser candidatas a pruebas genómicas. Se debe discutir cada caso en juntas multidisciplinarias. En las mujeres mayores de 50 años, si el Mammaprint arroja una resultado de bajo riesgo a pesar de tener una alto riesgo clínico, se puede evitar de manera segura la prescripción de quimioterapia ⁽³⁹⁾.

3. Hipótesis

Ho: Los factores demográficos, clínicos y patológicos no están asociados a la recaída por cáncer de mama.

Ha: Los factores demográficos, clínicos y patológicos están asociados a la recaída por cáncer de mama.

Ho: No existen diferencias en el tiempo de recaída en las pacientes de acuerdo a la clasificación por la prueba pronóstica Mammaprint.

Ha: Existen diferencias en el tiempo de recaída en las pacientes de acuerdo a la clasificación por la prueba pronóstica Mammaprint.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar cuáles son los factores asociados a la recaída y el tiempo promedio en presentarla en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano en la Clínica del Country desde el año 2011 según la clasificación de Mammaprint.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de las pacientes
2. Caracterizar las condiciones clínicas, patológicas y genómicas de las pacientes.
3. Estimar la incidencia de la recaída de la población de estudio.
4. Estimar el tiempo promedio de recaída según la clasificación de la prueba pronóstica Mammaprint.
5. Analizar la asociación entre los diferentes factores demográficos, clínicos, patológicos y genómicos con la recaída de las pacientes.
6. Determinar las variables que explican la recaída de las pacientes del estudio.

5. Metodología

5.1 Enfoque metodológico de la investigación

El enfoque utilizado fue Cuantitativo, se utilizaron variables cualitativas y cuantitativas para el análisis en el que a través de métodos estadísticos se establecieron los factores asociados al evento de la recaída y se estimaron los tiempos promedios para presentar el evento según la clasificación Mammaprint.

5.2 Tipo de estudio

Estudio observacional retrospectivo con diseño cohortes, basado en la clasificación genómica inicial dada por el Mammaprint. Se analizaron que factores estaban asociados al evento de recaída y el cálculo del tiempo promedio en que se presentó este evento.

5.3 Población y muestra

En este estudio, se analizaron pacientes femeninos de al menos 18 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama estadio temprano confirmado por inmunohistoquímica, quienes fueron llevados a tratamiento quirúrgico se les realizó la prueba genómica Mammaprint como prueba pronóstica las clasificó en alto o bajo riesgo de recaída.

5.4 Diseño muestral

No se realizó diseño muestral, se trabajó con la base de datos del servicio de oncología de la Clínica del Country, donde se extrajeron los datos de las paciente a quienes se les realizó la prueba genómica Mammaprint.

Posteriormente se revisaron las historias clínicas con el objetivo de obtener la información de las variables incluidas en el estudio.

5.5 Criterios de inclusión

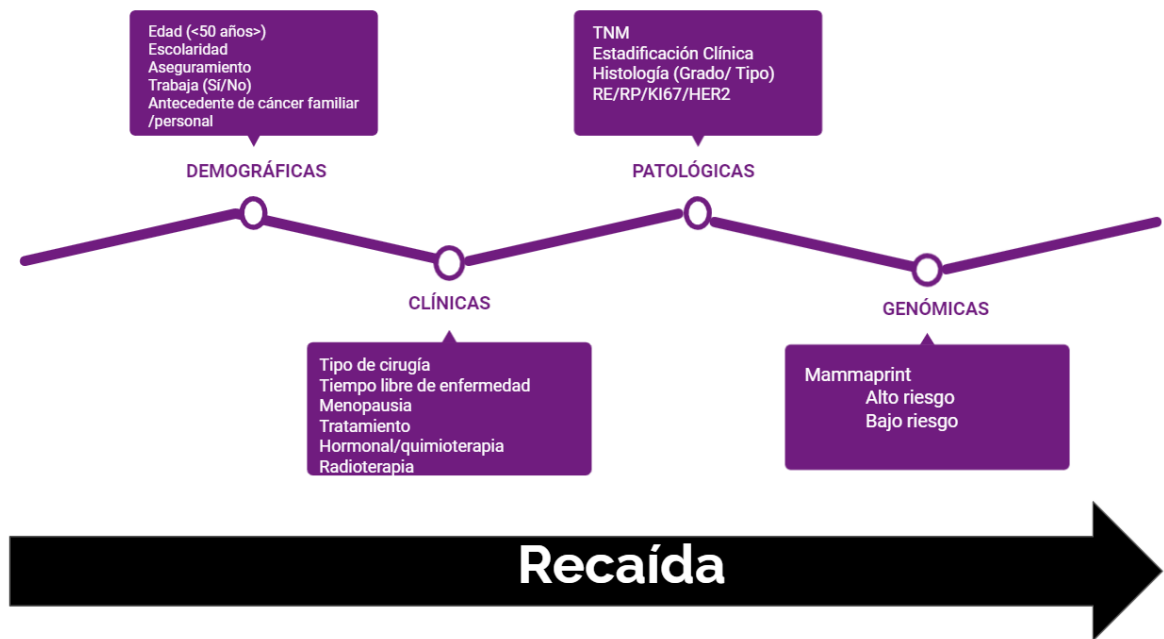
Pacientes mujeres mayores de 18 años y más, con diagnóstico de cáncer de mama estadio temprano (Estadio 0, I, II) a quienes se les realizó la prueba Mammaprint desde el año 2011.

5.6 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio temprano en quienes no se encontraron los datos requeridos.
- Pacientes que fallecieron por una causa distinta a la recaída por cáncer de mama.

5.7 Diagrama de variables

Figura 2. Diagrama de variables



5.8 Tabla de variables

Tabla 1. Variables incluidas en el estudio

VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL	CATEGORÍAS
EDAD	Edad en años cumplidos	Cuantitativa	Razón	>= 18 años
CLASEEDAD	Edad agrupada	Cualitativa	Nominal	< de 50 años ≥ de 50 años
ESCOLARIDAD	Nivel de escolaridad alcanzado	Cualitativa	Nominal	1. Ninguno 2. Primaria 3. Secundaria 4. Profesional

VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL	CATEGORÍAS
OCUPACIÓN	Ocupación de la paciente	Cualitativa	Nominal	Administración y negocios Ciencias Ingeniería Justicia Humanidades y educación Ciencias de la salud Hogar Otros
TIPO DE ASEGURAMIENTO	Sistema de salud para la atención	Cualitativa	Nominal	1. Particular / prepagada 2. EPS/Contributivo
TRABAJA	La paciente trabaja	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
ANTCANCER_PERS	La paciente tiene antecedentes personales de otro cáncer	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
CUAL_CANCER	Cual	Cualitativa	Nominal	Abierta
ANTCANCER_FAM	La paciente tiene antecedentes familiares de cáncer de mama	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No

VARIABLES CLÍNICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL	CATEGORÍAS
TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA	Tipo de cirugía realizada, esta es definida según la clínica de la paciente	Cualitativa	Nominal	1. Conservadora 2. Radical
TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD	Tiempo medido en meses libre de enfermedad, desde la fecha de la cirugía	Cuantitativa	Razón	0 – meses
RECAÍDA	La paciente presenta la recaída durante los 5 años de seguimiento	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
TIPO DE RECAÍDA/ RECURRENCIA	Tipo local o sistémica confirmada por exámenes diagnósticos	Cualitativa	Nominal	1. Local 2. Sistémica
MENOPAUSIA	La paciente está menopáusica	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO	Tipo de tratamiento recibido	Cualitativa	Nominal	1. Quimioterapia 2. Hormonal
RADIOTERAPIA	La paciente ha recibido radioterapia	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No

VARIABLES PATOLÓGICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL	CATEGORÍAS
ESTADIFICACIÓN CLÍNICA	Clasificación TNM, con agrupación posterior en cuatro categorías: in situ, temprano (I y II), localmente avanzado (IIB a IIIC) y metastático (IV).	Cualitativa	Nominal	1. Estadio 0 o carcinoma in situ 2. Estadio I 3. Estadio IIA 4. Estadio IIB
CARCINOMA INVASIVO	1.Carcinoma invasivo	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
LOBULAR INVASIVO	2.Lobular invasivo	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
MUCINOSO	3.Mucinoso	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
MICROPAPILAR	4.Micropapilar	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
CARACTERÍSTICAS MEDULARES	5.Características medulares	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
METAPLÁSICO	6. Metaplásico	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
APOCRINO	7. Apocrino	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
TUBULAR/CRIBIFORME	8.Tubular/cribiforme	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
TUBULOLOBULAR	9.Tubulolobular	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
SUBTIPO MIXOIDE	10.Subtipo mixoide	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
OTRO	11.Otro	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
TAMAÑO DEL TUMOR	Tamaño en centímetros del tumor extirpado en procedimiento quirúrgico	Cuantitativa	Intervalo	1. <1.0cm (pT1a-b) 2. >1.0- <2.0cm(pT1c) 3. >2.0-<5.0cm (pT2) 4. >5.0cm (pT3)
ESTADO DE COMPROMISO DEL GANGLIO LINFÁTICO	Número de ganglios comprometidos. Identificados en el espécimen quirúrgico	Cualitativa	Nominal	1. No se pueden evaluar los ganglios linfáticos(Nx) 2. No se encontraron ganglios (N0) 3. 1-3 ganglios (N1) 4. 4-9 (N2) 5. >10 (N3)
BLOM-AND-RICHARDSON GRADING	Grado histológico identificado en el estudio patológico del tumor extirpado en cirugía.	Cualitativa	Nominal	1. Bien diferenciado (grado 1) 2. Moderadamente diferenciado (grado 2)

VARIABLES PATOLÓGICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL	CATEGORÍAS
				3. Pobremente diferenciado (grado 3) 4. N/A
REPORTE DE HER 2 POR IHQ	Reportado en la patología	Cualitativa	Nominal	1. Positivo. 2. Negativo
RECEPTORES DE ESTRÓGENO POR IHQ	Reportado en la patología	Cualitativa	Nominal	1. Negativo (<10%) 2. Positivo (>10%) 3. N/A
RECEPTORES DE PROGESTERONA POR IHQ	Reportado en la patología	Cualitativa	Nominal	1. Negativo (<10%) 2. Positivo (>10%) 3. N/A
KI67	Factor de Proliferación celular del tumor	Cuantitativa	Razón	0% - 100%

VARIABLES GENÓMICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL	CATEGORÍAS
RESULTADO DE MAMMAPRINT	Clasificación de la prueba MAMMAPRINT	Cualitativa	Nominal	1. Alto riesgo 2. Bajo riesgo

5.9 Técnicas de recolección de información

5.9.1 Fuentes de información

Las fuentes de información para la realización del presente estudio fueron secundarias, las cuales se describen a continuación:

- Base de datos realizada por un grupo de mastólogos que hacen parte de la Clínica del Country, de donde se extrajeron los datos de las pacientes a quienes se les realizó la prueba genómica desde el año 2011.
- Revisión de la base de datos suministrada por el laboratorio, Gencell Pharma encargado de la realización de la prueba genómica Mammaprint en Colombia, en donde se corroboró el resultado de la prueba.

- Revisión de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano a quienes se les realizó la prueba genómica Mammaprint.

5.9.2 Instrumentos de recolección de la información

Se construyó un formato de Excel con las variables que se describen en el cuadro de variables, y fue diligenciado por las investigadoras del proyecto para evitar errores en el registro de la información.

5.9.3 Proceso de obtención de la información

Se cruzó la información de la base de datos realizada por los mastólogos con la del laboratorio, para identificar en ellas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano y a quienes se les realizó la prueba genómica MAMMAPRINT.

Adicionalmente se revisaron las historias clínicas de las pacientes identificadas en la revisión de las dos bases de datos mencionadas previamente, para la obtención de los datos faltantes y completar así la información requerida para la adecuada obtención de las variables.

5.10 Prueba piloto

Inicialmente se revisó la información consignada en la base de datos de los mastólogos. En este proceso se identificó que, al no estar filtrada, había error en el ingreso de alguna información y adicionalmente faltaban algunos datos.

De igual forma al realizar el cruce de información de las dos bases de datos, se encontró que algunas pacientes que estaban en una base de datos no se encontraban registradas en la otra. Para lograr corregir esta falta o error en la información, se requería de la revisión de historias clínicas, crear una base de datos única con toda la información requerida.

5.11 Control de errores y sesgos

Sesgos de selección

El sesgo se controló incluyendo todas las pacientes de la base de datos.

Sesgos de información

Pudo haber ocurrido en la introducción de los datos, sin embargo se realizó la validación de los datos que se ingresaban para impedir este tipo de modificaciones.

La estandarización de los profesionales (mastólogos) en el diligenciamiento y seguimiento a los pacientes que hacen parte de la base de datos.

Adicionalmente se hizo una última revisión por parte de las investigadoras para la corroboración de datos con las fuentes secundarias.

5.12 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

Se realizó el análisis univariado de las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano a quienes se les practicó la prueba genómica Mammaprint.

Se evaluó normalidad de las variables cuantitativas, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov dado que se disponía de una muestra de 285 pacientes. De estas variables la que presentó una distribución normal, fue la edad y distribución no normal, tamaño del tumor y tiempo libre de la enfermedad.

Se realizó un análisis bivariado para establecer la asociación entre los factores demográficos, clínicos, patológicos, genómicos y el riesgo de presentar recaída. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para las variables cualitativas dicotómicas que presentaban una frecuencia mayor a 5, y la prueba exacta de Fisher fue utilizada, en caso de encontrar valores menores de 5.

Ya que las variables cuantitativas no presentaron distribución normal en los grupos de comparación se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para identificar el tiempo promedio de recaída, se realizó un análisis de supervivencia utilizando el método del límite de producto de Kaplan-Meier, teniendo en cuenta como tiempo inicial la fecha en la que se estableció el diagnóstico de cáncer, tiempo de seguimiento en meses hasta el último control documentado en la historia clínica y el tiempo en que se presentó recaída local o sistémica. El periodo de seguimiento del estudio fue de 112 meses.

Se realizó la comparación entre las dos curvas de supervivencia para las dos clasificaciones de Mammaprint utilizando la prueba no paramétrica de log-rank.

La medida de fuerza de asociación utilizada para este análisis fue RR dado que se llevó a cabo un estudio de cohortes.

En el análisis multivariado de dependencia, se realizó una regresión logística, en donde se tuvo en cuenta como variable dependiente, presentar recaída y el criterio de selección de variables candidatas para ingresar al modelo fue mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, teniendo en cuenta un valor de $p < 0.25$. Con este modelo explicativo se obtuvieron los valores OR ajustados para cada una de las variables

utilizadas. Posteriormente se realizó el cálculo de RR ajustados, mediante la conversión de la fórmula de Miettinen⁽⁴²⁾, teniendo en cuenta los valores de OR obtenidos previamente en la regresión logística.

Todos los análisis estadísticos de los datos recolectados, se realizaron mediante el paquete estadístico IBM SPSS ® 26.

6. Consideraciones éticas

6.1 Categoría de la Investigación Según la Resolución 8430 de 1993

Investigación sin riesgo: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”

6.2 Población sujeta a investigación

No se considera población vulnerable, es un estudio retrospectivo, observacional.

La selección se realizará revisando la base de datos de los mastólogos de la ciudad de Bogotá a quienes se les realizó la prueba pronóstica Mammaprint, se incluyen sólo pacientes mayores de 18 años, femeninos. Revisando historias clínicas en un hospital de tercer nivel en Bogotá, contando con una población de XX pacientes, para nuestro estudio de Cohorte retrospectiva observacional.

6.3 Proceso de obtención del consentimiento informado

Resolución 8430, Artículo 16, párrafo primero: “En el caso de investigaciones con riesgo mínimo, el Comité de ética en Investigación de la institución investigadora, por razones justificadas, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo.”

No se cuenta consentimiento informado y se someterá al comité de ética como una investigación que por sus características es sin riesgo.

Se considera que al solicitar a la paciente la firma de un consentimiento para la participación del estudio puede llevar a revivir en ella una experiencia desagradable en el momento que le fue diagnosticado el cáncer de seno.

El protocolo de investigación se sometió al comité de ética de la Universidad CES el cual fue aprobado el 01 de febrero de 2021 (Anexo 1), de igual manera fue avalado por la junta de investigación de la Clínica del Country el 09 de febrero de 2021 (Anexo 2).

6.4 Uso de datos personales

Según la Ley 1581 del 2012, en la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales, en el Artículo 10: Casos en que no es necesaria la autorización, refiere: - Tratamiento de información autorizado por la ley para fines históricos, estadísticos o *científicos*.

Se garantiza la privacidad y confidencialidad respecto a la base de datos, por medio de un programa de seguridad informática para asegurar el principio de confidencialidad.

7. Resultados

7.1 Características demográficas de las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano

Un 36,5% eran mayores de 50 años, mientras que el 63,5% eran menores de 50 años (Tabla 2).

Analizando el nivel de escolaridad se resalta que el 73.3% de ellas eran profesionales y el 60.4% tenían un trabajo activo.

Al revisar el antecedente personal de otro tipo de cáncer, se encontró que 23 de ellas un 8,1% habían padecido algún tipo de enfermedad oncológica.

En cuanto a antecedentes familiares de cáncer de mama en la población estudiada, el 43,2% lo tenía, comparado con el 56,8% que no lo presentaba. Al determinar el estado menopáusico en el momento del diagnóstico, el 38.2% tenían una función ovárica normal, mientras que el 61.8% ya estaban en estado posmenopáusico.

Tabla 2. Características demográficas y antecedentes personales de las pacientes con cáncer de seno estadio temprano.

	Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad agrupada	Menor de 50	104	36,50%
	50 y más	181	63,50%
Antecedente personal de otro tipo de cáncer	Ninguno	5	1,80%
	Primaria	4	1,40%
	Secundaria	34	11,90%
	Profesional	209	73,30%
Nivel de escolaridad alcanzado	Desconocido	33	11,60%
	Si	209	73,30%
	No	76	26,70%
Ocupación de la paciente	Administración y negocios	81	28,40%
	Ciencias	2	0,70%
	Ingeniería	19	6,70%
	Justicia	21	7,40%
	Humanidades y educación	18	6,30%
	Ciencias de la salud	35	12,30%

	Variable	Frecuencia	Porcentaje
	Hogar	70	24,60%
	Otros	39	13,70%
La paciente trabaja	Si	172	60,40%
	No	113	39,60%
Sistema de salud para la atención	Particular/prepagada	285	100,00%
	EPS/Contributivo	0	0,00%
La paciente tiene antecedentes personales de otro cáncer	Si	23	8,10%
	No	262	91,90%
Cuál cáncer	Ca de seno Ductal in situ.	7	31,80%
	Ca Endometrial Ductal infiltrante. Grado I	1	4,50%
	Ca de seno. Ductal infiltrante.	7	31,80%
	Carcinoma lobulillar in situ	1	4,50%
	Ca. De vejiga	1	4,50%
	Basocelular en la espalda.	2	9,10%
	Retinoblastoma	1	4,50%
	Ca de cuello uterino	1	4,50%
	Cáncer de seno y Ca de recto metastásico	1	4,50%
La paciente tiene antecedentes familiares de cáncer de seno	Si	123	43,20%
	No	162	56,80%

7.2 Condiciones clínicas, patológicas y genómicas de las pacientes con cáncer de seno estadio temprano

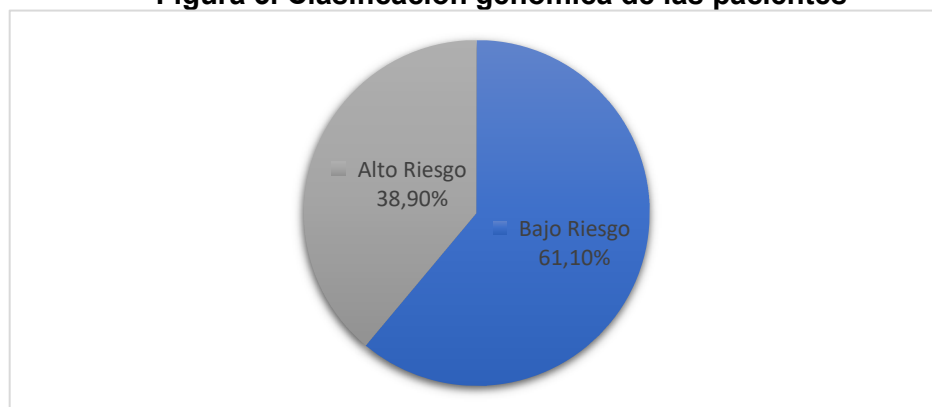
El 50% de las pacientes tenían un tamaño del tumor mediano de 2 cm con un rango intercuartílico de 1. Al analizar el tipo de cirugía realizada, un 74,7% se les realizó una cirugía conservadora, al 25,3% una cirugía radical. Con la prueba genómica Mammaprint (Figura 3), se clasificaron de alto riesgo a 111 pacientes (38,9%) y 174 (61,1%) de bajo riesgo. En cuanto al tratamiento recibido, el 36,4% recibieron quimioterapia, el 63,6% recibieron terapia hormonal y radioterapia 64,2%. Luego de un periodo de observación, el 94,4% de ellas no presentaron recaída de la enfermedad; de las pacientes que sí la presentaron un 3,5% fue recaída sistémica y el 2,1% recaída local (Tabla 3).

El 50% de la población contó con un tiempo promedio en meses libre de enfermedad de 49 meses, con un rango intercuartil de 50,5 meses.

Tabla 3. Descripción de las características clínicas, patológicas de las pacientes con cáncer de mama estadio temprano.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
La paciente presenta la recaída	Si	16 5,60%
	No	269 94,40%
Tipo local o sistémica confirmada por exámenes diagnósticos	Local	6 2,10%
	Sistémica	10 3,50%
	Ninguna	269 94,40%
Tipo de cirugía realizada, esta es definida según la clínica de la paciente	Conservadora	213 74,70%
	Radical	72 25,30%
La paciente está menopáusica	Si	176 61,80%
	No	109 38,20%
Tipo de tratamiento recibido	Quimioterapia	103 36,40%
	Hormonal	180 63,60%
La paciente ha recibido radioterapia	Si	183 64,20%
	No	102 35,80%

Figura 3. Clasificación genómica de las pacientes



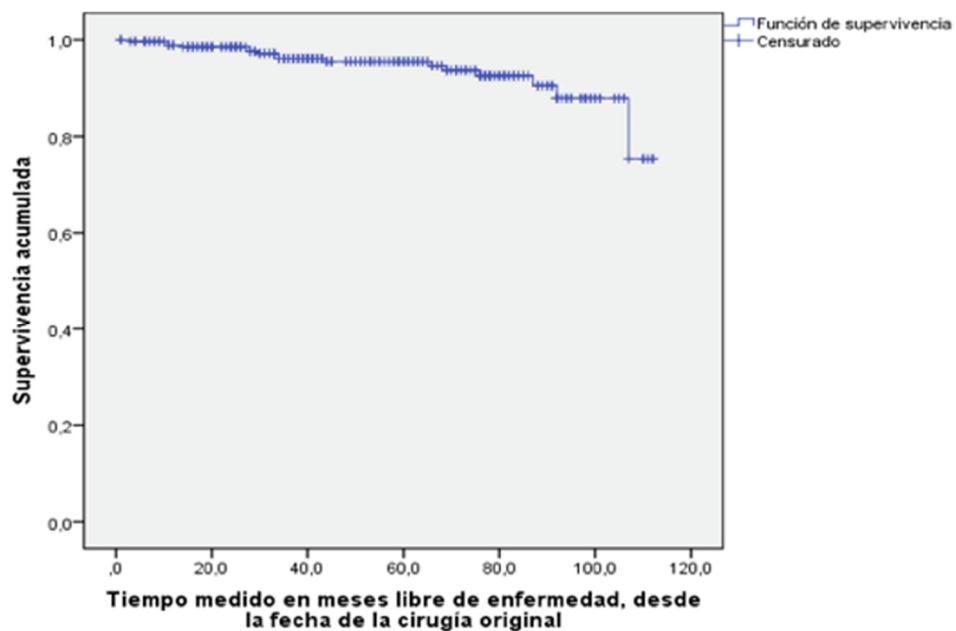
7.3 Tiempo promedio de recaída según la clasificación de la prueba pronóstica Mammaprint.

De las 285 pacientes incluidas en el estudio, el 5,6% de las pacientes presentaron recaída, de estas 8 fueron clasificadas como bajo riesgo y 8 de alto riesgo, 269 casos fueron censurados; el periodo de seguimiento del estudio fue de 112 meses, el tiempo promedio de recaída fue a los 105 meses (IC 102,07 108,39) (Tabla 4). Durante este estudio no se alcanza la mediana de recaída dado que la tasa de recaída calculada fue de 0,056 (Figura 4).

Tabla 4. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
105,235	1,613	102,073	108,397				

Figura 4. Función de recaída

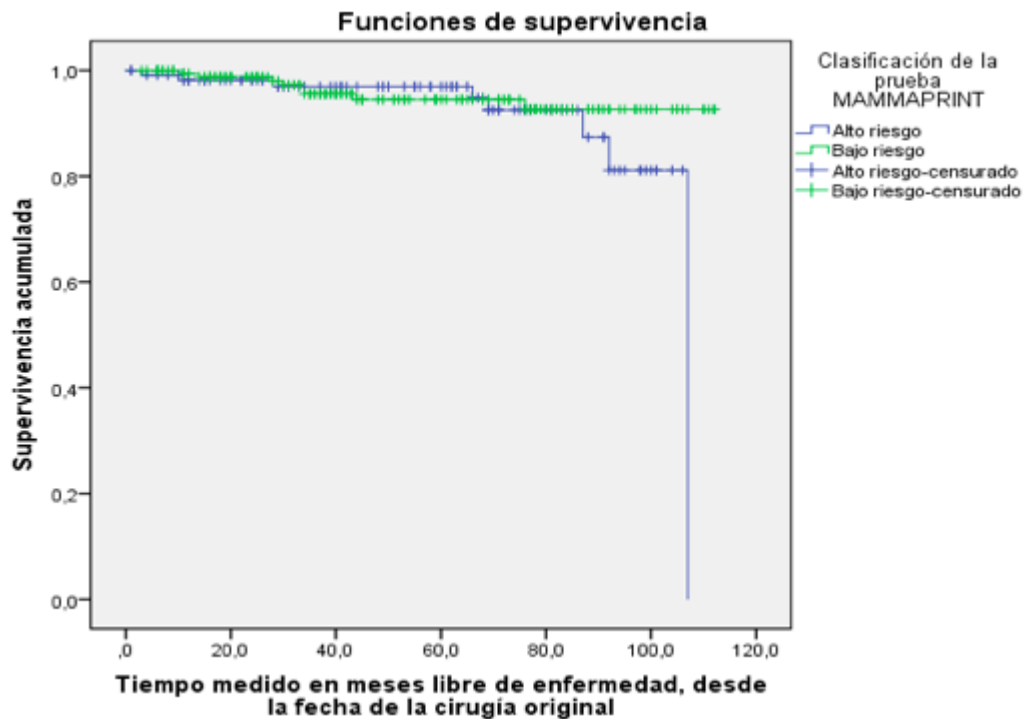


Al comparar las dos curvas de supervivencia de las pacientes clasificadas como de bajo y alto riesgo por la prueba genómica Mammaprint no se presentaron diferencias estadísticamente significativas con un valor de p 0,307 (Tabla 5 y Figura 5).

Tabla 5. Medias y medianas para el tiempo de recaída según la clasificación de Mammaprint

Clasificación de la prueba MAMMAPRINT	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Alto riesgo	100,479	2,475	95,627	105,331	107,000	0,000		
Bajo riesgo	106,801	1,785	103,302	110,300				
Global	105,235	1,613	102,073	108,397				

Figura 5. Comparación de curvas de supervivencia según la clasificación de Mammaprint



7.4 Asociación de la recaída de las pacientes con cáncer de seno con los factores, demográficos, clínicos, patológicos y genómicos.

Se realizó un análisis bivariado para establecer la asociación entre los factores demográficos, clínicos, patológicos, genómicos y el riesgo de presentar recaída, usando la prueba de chi-cuadrado de Pearson.

La prevalencia de recaída en pacientes menores de 50 años fue de 7,7% en comparación con 4,4% de las pacientes con una edad igual o mayor de 50 años. El 3,8% de las pacientes que tenía estudios profesionales presentaron recaída en comparación con el 10,5% de las que no tenían un nivel de escolaridad profesional, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,03$), donde ser profesional se establece como un factor protector con una reducción en el 63% de la probabilidad de presentar recaída con RP 0,364 (IC 95% 0,141 – 0,935).

Al explorar las diferentes ocupaciones y el desarrollo de recaída no se presentan diferencias, siendo más frecuente la recaída en las pacientes que se encuentra en el hogar (prevalencia del 10% dentro de este grupo de ocupación), así como tampoco se presentaron diferencias si las pacientes se encuentran trabajando o no al momento de darse el diagnóstico aunque se aprecia una tendencia a encontrar que estar trabajando podría explicarse como un factor protector ($p 0,054$, RP 0,394, IC 95% 0,147-1,054) (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación de las características demográficas y la presencia de recaída en la población de estudio.

VARIABLE		Recaída		RP	IC 95%		Valor P
		Si	No		LI	LS	
Edad agrupada	Menor de 50	7,7%	92,3%	1,74	0,673	4,499	<u>0,2479</u>
	50 y más	4,4%	95,6%				
Pacientes con nivel escolaridad profesional	Si	3,8%	96,2%	0,364	0,141	0,935	0,0298
	No	10,5%	89,5%				
La paciente trabaja	Si	3,5%	96,5%	0,394	0,147	1,054	0,0544
	No	8,8%	91,2%				
Labores del hogar	Si	10,0%	90,0%	2,389	0,924	6,178	<u>0,0664</u>
	No	4,2%	95,8%				
La paciente tiene antecedentes personales de otro cáncer	Si	13,0%	87,0%	2,63	0,807	8,562	<u>0,1284</u>
	No	5,0%	95,0%				
La paciente tiene antecedentes familiares de cáncer de seno	Si	3,3%	96,7%	0,439	0,145	1,328	<u>0,1934</u>
	No	7,4%	92,6%				

Con respecto a los factores clínicos, patológicos y genómicos (Tabla 7), el antecedente personal de tener otro tipo de cáncer y presentar recaída no tuvo diferencias, el mayor número de recaídas se presentaron en el grupo que tenía el antecedente personal (13%); así como no hubo diferencias entre tener un antecedente familiar de cáncer de seno y presentar recaída. Encontrarse en estado de menopausia mostró relación con el desarrollo de recaída, donde el 5,7% de las pacientes en estado de menopausia presentaron recaída en relación al 5,5% de las pacientes no menopáusicas.

En los factores patológicos del cáncer de seno explorados y el riesgo de presentar recaída, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La prevalencia de recaída en los dos tipos de cirugía realizadas fue igual (5,6%). Según el tipo de tratamiento el grupo de pacientes que más presentó recaída fue el de las pacientes que recibieron quimioterapia (6,8%) con relación a las que recibieron tratamiento hormonal (3,9%). Haber recibido radioterapia tampoco presentó diferencias.

Según el sistema de clasificación TNM, el grupo que más presentó recaída fue el clasificado como estadio avanzado(11,8%). Según el tipo histológico, las pacientes que presentaron carcinoma ductal infiltrante presentaron más recaídas (6%) con relación a los demás grupos histológicos. Se presenta una mayor recaída en el grupo de pacientes con compromiso de 1 a 3 ganglios correspondiendo al 6,9%. En cuanto al grado histológico se presentaron más recaídas en los reportes de pobremente diferenciados en un 8,7%.

Todas las pacientes que presentaron recaída tuvieron reporte de receptores HER₂ negativo, una paciente tuvo reporte de estrógenos negativos y 3 pacientes tuvieron receptores de progesterona negativos. Según el grado de proliferación del tumor, el grado más frecuente para presentar recaída estuvo entre el 21-30% (11,8%).

Las pacientes con tamaño del tumor menor o igual a 2 cm presentaron una recaída de 4,2% en comparación a las pacientes con tamaño de tumor mayor de 3 cm que tuvieron una recaída de 9,7% sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto al factor genómico y el desarrollo de recaída, fue más frecuente en las pacientes que fueron reportadas como de alto riesgo en un 7,2% de las pacientes con relación al 4,6% de las pacientes reportadas de bajo riesgo que presentaron recaída.

Tabla 7. Asociación de las características clínicas, patológicas y genómicas y la recaída en la población de estudio

Variable	Categoría	Recaída		RP	IC 95%		Valor P
		Si	No		LI	LS	
Tipo de cirugía realizada, esta es definida según la clínica de la paciente	Conservadora	5,6%	94,4%	1,014	0,338	3,045	1,0000
	Radical	5,6%	94,4%				
La paciente está menopáusica	Si	5,7%	94,3%	1,032	0,386	2,760	0,9496
	No	5,5%	94,5%				
Tipo de tratamiento recibido	Quimioterapia	6,8%	93,2%	1,75	0,631	4,843	0,2779
	Hormonal	3,9%	96,1%				
La paciente ha recibido radioterapia	Si	5,5%	94,5%	0,93	0,348	2,482	0,8832
	No	5,9%	94,1%				
ESTADIF_CLIN1	Si	4,3%	95,7%	0,582	0,223	1,520	0,2633
	No	7,4%	92,6%				
ESTADIF_CLIN2A	Si	6,7%	93,3%	1,354	0,519	3,528	0,5347
	No	5,0%	95,0%				
ESTADIF_CLIN2B	Si	11,8%	88,2%	2,252	0,556	9,116	0,2456
	No	5,2%	94,8%				
Presencia de carcinoma ductal infiltrante	Si	6,0%	94,0%	1,599	0,375	6,826	0,7445
	No	3,8%	96,2%				
Presencia de carcinoma lobulillar infiltrante	Si	5,1%	94,9%	0,90	0,213	3,813	1,0000
	No	5,7%	94,3%				
Número de ganglios comprometidos. Identificados en el espécimen quirúrgico	No se encontraron ganglios (N0)	5,1%	94,9%	0,732	0,275	1,952	0,5330
	1-3 ganglios (N1)	6,9%	93,1%				
BARG1	Si	7,7%	92,3%	1,494	0,502	4,446	0,5040
	No	5,2%	94,8%				
BARG2	Si	4,4%	95,6%	0,557	0,216	1,441	0,2223
	No	7,8%	92,2%				
BARG3	Si	8,7%	91,3%	1,732	0,584	5,134	0,3022
	No	5,0%	95,0%				
Reporte de HER2 en la patología	Positivo	0,0%	100,0%	NC	NC	NC	1,0000
	Negativo	5,7%	94,3%				
Reporte de receptores de estrógeno en la patología	Negativo (<10%)	16,7%	83,3%	3,100	0,485	19,828	0,2952
	Positivo (>10%)	5,4%	94,6%				

Variable	Categoría	Recaída		RP	IC 95%		Valor P
		Si	No		LI	LS	
Reporte de receptores de progesterona en la patología	Negativo (<10%)	7,7%	92,3%	1,456	0,434	4,877	0,467
	Positivo (>10%)	5,3%	94,7%				
Clasificación de la prueba MAMMAPRINT	Alto riesgo	7,2%	92,8%	1,568	0,606	4,056	0,3507
	Bajo riesgo	4,6%	95,4%				

7.5 Variables que explican la recaída de las pacientes con cáncer de seno

Se consideraron factores de riesgo para desarrollar recaída, presentar edad menor de 50 años con un riesgo de 1,74 veces, dedicarse a las labores del hogar con un riesgo de 2,38 veces, tener un antecedente personal de otro tipo de cáncer con un riesgo de 2,63 veces, tener un estadio clínico 2B presenta un riesgo de 2,252 veces y tener un tamaño del tumor mayor de 3 cm con un riesgo de 2,301 veces.

Dentro de los factores protectores para presentar recaída encontramos tener un nivel de escolaridad profesional con una reducción del riesgo de 63%, que la paciente trabaje con una reducción del riesgo de 60%, tener el antecedente familiar de cáncer de seno con una reducción del riesgo de 56%, encontrarse en una clasificación moderada con una disminución del riesgo de 43%.

A partir de estas variables (Tabla 8), se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariante, utilizando el método introducir, se confirman que los casos seleccionados en el análisis fueron 285, sin presentar casos perdidos. Inicialmente el ajuste del modelo de regresión clasificó correctamente al 94,4% de los casos. Con la prueba de ómnibus con un valor de significancia de 0,033 se rechazó la hipótesis nula que los coeficientes β_i todos los términos son cero. El 6,2% de las variaciones en la variable recaída están explicadas por este modelo (R de Cox y Snell). En la prueba de bondad de ajuste del test de Hosmer-Lemeshow con una significancia de 0,826 por lo que el modelo ajusta bien a los datos. En la tabla de clasificación el modelo tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad de 6,3%.

Tabla 8. Variables que explican la recaída de las pacientes con cáncer de seno

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Edad agrupada	1,520	,659	5,327	1	,021	4,573	1,258	16,630
Nivel de escolaridad	-,833	,660	1,592	1	,207	,435	,119	1,586
La paciente trabaja	-1,198	,852	1,976	1	,160	,302	,057	1,603
Labores del hogar	,131	,875	,022	1	,881	1,140	,205	6,332
La paciente tiene antecedentes personales de otro cáncer	1,148	,729	2,479	1	,115	3,153	,755	13,174
La paciente tiene antecedentes familiares de cáncer de seno	-,811	,615	1,737	1	,188	,444	,133	1,484
Estadificación clínica 2B	,531	1,018	,272	1	,602	1,701	,231	12,515
Moderadamente diferenciado (grado 2	-,514	,548	,880	1	,348	,598	,205	1,750
Tamaño del tumor	,663	,613	1,168	1	,280	1,941	,583	6,459
Constante	-2,255	,944	5,702	1	,017	,105		

Tener una edad menor de 50 años constituye un factor que explica el desarrollo de recaída con un aumento del riesgo de 3,93 veces con un nivel de significancia de 0,021 (IC 1,33 12,55). Las demás variables no reportaron estadísticamente significativo, pero la explicación que tienen al desenlace de recaída es el siguiente: las variables que influyeron en el desarrollo de recaída fueron; tener antecedente de cáncer personal con un del riesgo de 2,79%, tener un tamaño de tumor mayor de 3 cm con un riesgo de 1,85 veces, encontrarse en un estadio clínico 2B con un riesgo de 1,64 veces, dedicarse al hogar con un riesgo de 1,13 veces. Las variables que explican una disminución en el riesgo de presentar recaída fueron; que se encuentre trabajando con una reducción del riesgo en 69%, escolaridad profesional con una reducción del riesgo de 55%, tener antecedente de cáncer familiar con una reducción del riesgo de 54% y tener un compromiso ganglionar menor de 3 ganglios reduce el riesgo en un 39%.

Tabla 9. Conversión de OR ajustados a RR ajustados

	RR	IC 95%	
		LI	LS
Edad menor a 50 años	3,93	1,23	12,55
Nivel de escolaridad	0,45	0,13	1,55
Trabaja	0,31	0,06	1,58
Labor hogar	1,13	0,23	5,62
Antecedente personal de cáncer	2,79	0,78	9,99
Antecedente familiar de cáncer	0,46	0,14	1,46
Estadificación clínica 2B	1,64	0,26	10,39
Moderadamente diferenciado (grado 2)	0,61	0,22	1,71
Tamaño del tumor	1,85	0,61	5,62

8. Discusión

Se planteó determinar mediante la realización de un estudio de cohorte, los factores asociados a la recaída en cáncer de mama temprano, en una población de 285 pacientes de una institución en Bogotá, a partir de una base de datos con variables demográficas, clínicas, patológicas y genómicas, según la literatura internacional.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de esta patología, se han buscado diferentes estrategias para lograr una adecuada evaluación y clasificación del tumor, que ha permitido dividirlos en subtipos con los que se ha documentado un impacto en el pronóstico de la enfermedad asociado con la respuesta a la terapia endocrina y la quimioterapia.

Dentro de las pruebas no genómicas para realizar esta clasificación por subtipos se encuentra la medición de proliferación celular con la proteína nuclear Ki-67, la cual en valores por encima del 15% se asocia con un mayor riesgo de recaída y peor supervivencia en pacientes con cáncer de mama precoz⁽²⁶⁾, en nuestro estudio la mayoría de las pacientes se encontraba en un nivel clasificado como bajo (<15%) por lo que no se observa la asociación documentada en la literatura.

Luego del análisis realizado se encontraron como factores protectores a la recaída, estar laborando y contar con un nivel de escolaridad profesional. Esto apoyado en los hallazgos de la literatura, donde pacientes con estas características realizan de manera regular su auto examen y adicionalmente de manera periódica al menos una vez al año se les practica mamografía y ecografía mamaria, favoreciendo una

detección precoz del cáncer de mama, tratamiento oportuno y así lograr un mejor pronóstico⁽⁴⁰⁾.

Al determinar los factores que explican el desarrollo de recaída, se encontró que tener una edad menor de 50 años al momento del diagnóstico fue uno de ellos, representando un riesgo de 3.93 con un nivel de significancia de 0,021 (IC 1,33 12,55). Esto aumenta el riesgo y por tanto su pronóstico es desfavorable en este grupo de población, pues muchas veces se encuentran tumores de mayor tamaño, histológicamente poco diferenciados y el número de ganglios comprometidos es mayor⁽⁴¹⁾.

Al incluir en el modelo otras variables que aunque no tuvieron un nivel estadísticamente significativo pero explican el desenlace de recaída, la primera de ellas fue tener antecedente familiar de cáncer de mama. Se ha observado que en estas pacientes aumenta 4 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama y la edad presentación es usualmente antes de los 50 años, lo que hace que el riesgo de recaída aumente dadas por las características en las que se diagnostica la enfermedad en este grupo de población como se explicó previamente⁽⁴²⁾.

En el cáncer de mama operable, el tamaño del tumor y el estadio de los ganglios linfáticos tienen importancia como determinantes de la tasa de recurrencia a distancia y la relevancia adicional de la edad, el grado del tumor y varios marcadores tumorales son reconocidos internacionalmente como los predictores de comportamiento del tumor. El sistema de estadificación TNM revisado para el cáncer de mama ha confirmado que el número absoluto de ganglios linfáticos axilares afectados por el cáncer, es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama⁽⁴³⁾, que se encontraron en este estudio, donde el grupo que más presentó recaída fue el clasificado por TNM con tamaño de tumor mayor de 3 cm que tuvieron una recaída mayor, pero no se incluyó en el modelo multivariado porque la población estudiada no fue estadísticamente significativa. En este punto es importante resaltar que el pronóstico para las mujeres en categorías particulares de TNM ha mejorado debido a un diagnóstico más temprano, una estadificación más precisa del tumor y así brindar las mejores terapias quirúrgicas y adyuvante como lo es la radioterapia y quimioterapia⁽⁴⁴⁾.

Dentro de las limitaciones descritas para los estudios de cohortes se encuentran, la inclusión de un número relativamente elevado de participantes que en este estudio no fue posible obtener dado que se analizaron pacientes de una única institución, tampoco se contó con tiempo de seguimiento homogéneo y por las pocas recaídas observadas no fue posible identificar otros factores asociados a recaída como usualmente se observan en la literatura.

Teniendo en cuenta las características demográficas de las pacientes, el estudio fue realizado en una clínica privada, donde todas contaban con seguridad social y acceso a plan complementario, condición de bienestar social que en países como

China ha disminuido el riesgo de mortalidad total o recurrencia con un HR 0,62 ⁽⁴⁵⁾. Siendo el presente estudio una muestra por conveniencia no puede extrapolarse a la población con características similares, pues en esta población no se pudo tener en cuenta otro tipo de factores como los socioeconómicos.

Es importante realizar un estudio multicéntrico y así tener una muestra mayor, donde el evento de desenlace, que en este caso es recaída de la enfermedad, tenga una mayor incidencia, con lo que se podrá definir, si el Mammaprint es una prueba que permite clasificar de manera precisa a aquellas pacientes de bajo riesgo, sin la necesidad de plantearse factores adicionales, dado que el presente estudio fue motivado a realizarse con el fin de llegar a esa conclusión. Adicionalmente al contar con un mayor número de pacientes con características distintas a la muestra de este estudio, identificar otras variables sociodemográficas, clínicas y patológicas, relacionadas con la recaída no evidentes en el análisis realizado.

Además al contar con una muestra más heterogénea, se podrá realizar un análisis por subgrupos como se llevó a cabo en la actualización del MINDACT del año 2020, donde se analizó la supervivencia libre de metástasis a distancia con o sin quimioterapia, en mujeres con receptor hormonal positivo, HER2 negativo con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico, que tenían 50 años de edad o menos frente a mujeres mayores de 50 años. No se observó en las mujeres mayores (> 50 años), ningún beneficio de la quimioterapia a los 8 años de seguimiento. Mientras que en las mujeres más jóvenes (\leq 50 años), la administración de quimioterapia pareció mejorar la supervivencia libre de metástasis a distancia a los 8 años. Como se mencionó anteriormente la posible explicación del efecto de la quimioterapia en mujeres más jóvenes, fue dado por el efecto indirecto que se produce a través de la supresión de la función ovárica generada por la quimioterapia, resultado respaldado indirectamente por los obtenidos en los dos ensayos realizados previamente como los fueron, TAILORx13 y SOFT ⁽³⁹⁾.

9. Conclusión

En las pacientes con cáncer de mama estadio temprano a quienes se les realizó la prueba pronóstica Mammaprint, los factores de riesgo clásicamente identificados para recaída como lo son, edad menor de 50, estadificación clínica, grado histológico, tamaño del tumor, escolaridad fueron encontrados en la muestra analizada. Y como factor protector el ser profesional. El periodo de seguimiento del estudio fue de 112 meses y el tiempo promedio encontrado de recaída fue a los 105 meses de observación.

10. Referencias bibliográficas

1. Todua F, Gagua R, Maglakelidze M, Maglakelidze D. Cancer incidence and mortality - Major patterns in GLOBOCAN 2012, worldwide and Georgia. *Bull Georgian Natl Acad Sci.* 01 de 2015;9(1):168-73.
2. Breast cancer [Internet]. [citado 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Globocan. Colombia 2020 [Internet]. [citado 7 de junio de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
4. Ceballos-Naranjo L, Torres-Soto S, Cardona-Vélez J. Cáncer de mama: la enfermedad del siglo XXI. *IBreast Cancer Dis 21st Century.* 2017;11(2):36-45.
5. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 6 de junio de 2021];26. Disponible en: <http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsair&AN=edsair.dedup.wf.001..d79da92608ee319a2a2c894cea90dd8b&lang=es&site=eds-live&scope=site>
6. Oakman C, Santarpia L, Leo AD. Breast cancer assessment tools and optimizing adjuvant therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 1 de diciembre de 2010;7(12):725-32.
7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 25 de agosto de 2016;375(8):717-29.
8. Caicedo M. Jose , Robledo A. José, Ramírez F. Maria, Quintero A. Elías, Quintero C. Sebastian. Estado actual del cáncer de mama en Colombia. En: Guzman Abi-Saab Luis Hernan, Vargas Baez Carlos Alberto, Viaña González Luis Fernando, Duque Restrepo Alejandro, Serrano Falla Clara Ines, Palazuelos Jimenez Gloria, Sanchez Blandón John Jairo, editor. *Manual de Mastología.* Colombia: Distribuna Editorial; 2020. p. 1-10.
9. Breast cancer: prevention and control [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [citado 7 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
10. Rendón A, Llano S, Garcés I, Rendón L, Llano S, Garcés I. El cáncer de seno: conocimientos, actitudes y prácticas para la detección temprana en Amalfi, Antioquia. *Rev Fac Nac Salud Pública.* diciembre de 2019;37(3):5-14.
11. Boletín epidemiológico semana 23.pdf [Internet]. [citado 7 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2018%20Bolet%20C3%ADn%20epidemiol%20C3%B3gico%20semana%2023.pdf>
12. Piñeros M, Sánchez R, Ocampo R, Cendales R. Demoras en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, Colombia. *Salud Pública México.* 2011;53(6):8.
13. Tan AR. Breast Cancer [Internet]. Vol. 00001. 2010 [citado 7 de junio de 2021]. 434-435 p. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=479073&site=eds-live>
14. Anuario estadístico 2017 [Internet]. [citado 7 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/AnuarioINC2017
15. Guzman L, Vargas C, Viaña L, Duque A, Serrano C, Palazuelos G, et al. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. En: *Manual de mastología.* Distribuna

Editorial; 2020. p. 217-38.

16. Fumagalli C, Ranghiero A, Gandini S, Corso F, Taormina S, De Camilli E, et al. Inter-tumor genomic heterogeneity of breast cancers: comprehensive genomic profile of primary early breast cancers and relapses. *Breast Cancer Res.* 15 de octubre de 2020;22(1):107.
17. Bollet MA, de la Rochefordière A, Campana F, Kirova YM, Dendale R, Fourquet A, et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol.* 1 de enero de 2007;82(3):272-272-80.
18. Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ, Gadd MA, Hughes KS, Jones JL, et al. Breast Cancer Diagnosis in Women \leq 40 versus 50 to 60 Years: Increasing Size and Stage Disparity Compared With Older Women Over Time. *Ann Surg Oncol.* 1 de agosto de 2006;13(8):1072-1072-7.
19. Xu H-B, Liu Y-J, Li L. Aromatase Inhibitor Versus Tamoxifen in Postmenopausal Woman With Advanced Breast Cancer: A Literature-Based Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer.* 1 de agosto de 2011;11(4):246-246-7.
20. Arpino G, Pensabene M, Condello C, Ruocco R, Cerillo I, Lauria R, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer.* 29 de noviembre de 2016;16:924.
21. Chlebowski RT, Pan K, Col NF. Ovarian suppression in combination endocrine adjuvant therapy in premenopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1 de enero de 2017;161(2):185-90.
22. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer [Internet]. <http://dx.doi.org.ez.urosario.edu.co/10.1056/NEJMoa1404037>. Massachusetts Medical Society; 2014 [citado 26 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www-nejm-org.ez.urosario.edu.co/doi/10.1056/NEJMoa1404037>
23. Ana Alicia Tejera Hernández, Víctor Manuel Vega Benítez, Juan Carlos Rocca Cardenas, María Isabel Gutiérrez Giner, Juan Carlos Díaz Chico, Juan Ramón Hernández Hernández. Factors predicting local relapse and survival in patients treated with surgery for breast cancer. *Asian J Surg.* 1 de julio de 2019;42(7):755-755-60.
24. Geurts YM, Witteveen A, Bretveld R, Poortmans PM, Sonke GS, Strobbe LJA, et al. Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1 de octubre de 2017;165(3):709-709-20.
25. Tan AR. Breast Cancer [Internet]. Vol. 00001. 2010 [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=e000xww&AN=479073&site=eds-live>
26. Liang Q, Ma D, Gao R-F, Yu K-D. Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. *Sci Rep.* 6 de mayo de 2020;10:7648.
27. Hafeez F, Neboori HJ, Harigopal M, Wu H, Haffty BG, Yang Q, et al. Is Ki-67 Expression Prognostic for Local Relapse in Early-Stage Breast Cancer Patients Treated With Breast Conservation Therapy (BCT)? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de octubre de 2013;87(2):344-344-8.
28. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer.* 1 de enero de 1983;52(9):1551-1551-7.
29. Hamy A-S, Lam G-T, Laas E, Darrigues L, Balezeau T, Guerin J, et al.

Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 1 de junio de 2018;169(2):295-295-304.

30. Yang M, Rajan S, Issa AM. Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: a decision-analytic model. *Cancer.* 15 de octubre de 2012;118(20):5163-5163-70.

31. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 20 de marzo de 2016;34(9):927-35.

32. Ángel J, Mejía A, Guzmán L, Quevedo J, Sánchez R, García O, et al. Mortalidad y recaída en pacientes con cáncer de mama infiltrante sometidas a cirugía conservadora. *Rev Colomb Cancerol.* 1 de enero de 2015;19(1):18-18-28.

33. Markopoulos C, Hyams DM, Gomez HL, Harries M, Nakamura S, Traina T, et al. Multigene assays in early breast cancer: Insights from recent phase 3 studies. *Eur J Surg Oncol.* 1 de abril de 2020;46(4):656-656-66.

34. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol.* 1 de agosto de 2009;20(8):1319-1319-29.

35. Lin C, Wu J, Lin L, Fei X, Chen X, Huang O, et al. A Novel Prognostic Scoring System Integrating Gene Expressions and Clinicopathological Characteristics to Predict Very Early Relapse in Node-Negative Estrogen Receptor-Positive/HER2-Negative Breast Cancer. *Front Oncol.* 11 de septiembre de 2020;10:1335-1335.

36. Audeh W, Blumencranz L, Kling H, Trivedi H, Srkalovic G. Prospective Validation of a Genomic Assay in Breast Cancer: The 70-gene MammaPrint Assay and the MINDACT Trial. *Acta Medica Acad.* 1 de enero de 2019;48(1):18-18-34.

37. Esserman LJ, Yau C, Thompson CK, Benz CC, Borowsky AD, Hoadley KA, et al. Use of molecular tools to identify patients with indolent breast cancers with ultralow risk over 2 decades. *JAMA Oncol.* 1 de noviembre de 2017;3(11):1503-1503-10.

38. Bueno-de-Mesquita JM, van 't Veer LJ, Peterse JL, Wesseling J, Wu TS, Atsma D, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol.* 1 de enero de 2007;8(12):1079-1079-87.

39. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delalogue S, Pierga J-Y, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 1 de abril de 2021;22(4):476-476-88.

40. Seven M, Bağcivan G, Akyuz A, Bölükbaş F. Women with Family History of Breast Cancer: How Much Are They Aware of Their Risk? *J Cancer Educ.* 1 de agosto de 2018;33(4):915-915-21.

41. Gnerlich J, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in young women (<40 years) compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg.* 2 de septiembre de 2008;207(3):S79.

42. Bukhari N, Haider G, Yousuf A, Khan S, Hameed MA. The Role of Family History on the Risk of Developing Breast Cancer. *Pak J Med Res.* 1 de octubre de 2020;59(4):141-141-6.

43. Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, Green AR, Ellis IO. Tumor size is an

unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. *Breast Cancer Res Treat.* 1 de septiembre de 2009;117(1):199-199-204.

44. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 9 de noviembre de 2017;377(19):1836-1836-46.

45. Niu L, Liang Y, Niu M. Factors influencing fear of cancer recurrence in patients with breast cancer: Evidence from a survey in Yancheng, China. *J Obstet Gynaecol Res.* 1 de julio de 2019;45(7):1319-1319-27.

11. ANEXOS

Anexo 1. Aprobación comité de ética Universidad CES

Asunto: Comunicación del Comité de Investigación e Innovación **Código: Acta251Proy021**

Proyecto: Factores asociados y tiempo promedio de recaída en pacientes con cáncer de seno clasificadas por Mammaprint en un periodo de 5 años

Respetados estudiantes:

En el Comité de Investigación e Innovación de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad se aprobó, como consta en el Acta No. 251 del 27 de enero de 2021, su proyecto "FACTORES ASOCIADOS Y TIEMPO PROMEDIO DE RECAÍDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE SENO CLASIFICADAS POR MAMMAPRINT EN UN PERIODO DE 5 AÑOS".

Teniendo en cuenta que el proyecto se clasifica sin riesgo, según la Resolución 8430/1993, el Comité revisó desde el punto de vista ético dicho proyecto y este aval expedito se registrará en la próxima sesión del Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEI). Desde el CIEI (comiteeticahumanos@ces.edu.co) recibirán la comunicación de dicho aval.

Cordial saludo,



MÓNICA M. MASSARO C, MD. MSc.
Jefe División Investigación e Innovación
Facultad de Medicina

Copia:

Dr. Carlos Trillos (carlos.trillos@urosario.edu.co) y Dra. Gloria Sierra (gsierra@ces.edu.co),
Coord. Posgrados Epidemiología Convenio CES – Univ. Rosario
Dra. Lilliana Montoya. Jefe División de Salud Pública (lmontoya@ces.edu.co)

Anexo 2. Aprobación junta de investigación Clínica del Country

Asunto: Comunicación Junta de Investigación

Respetada investigadora:

Después de haber revisado en conjunto con la Junta de Investigación de las Clínicas el proyecto de investigación "**Factores asociados y tiempo promedio de recaída en pacientes con cáncer de seno clasificadas por mammaprint en un periodo de 5 años**", cuya investigadora es usted, le notificamos que este fue aprobado para ser desarrollado e iniciar la recolección de datos, considerando la pertinencia de la investigación, el rigor metodológico, su calidad científica y el cumplimiento de las normas científicas, técnicas y éticas, nacionales e internacionales que rigen este tipo de investigaciones.

1. Número de miembros de la Junta en Investigación: 4
2. Numero de acta: 22 del 8 de febrero de 2021.
3. Listado de miembros que participamos en la evaluación del presente documento y su cargo.

Miembro	Cargo
Dr. Alejandro Moscoso	Jefe de Educacion e Investigación
Dra. María Alejandra Sánchez	Coordinadora Medica Centro De Investigación
Brieguel De Las Salas	Coordinador Centro de Investigaciones
Adriana Carolina Aya	Enfermera Jefe Epidemiológica

Nota: posterior al envío de esta notificación, si la Junta de Investigación no recibe respuesta por parte de los investigadores, se consideran como inactivos: los proyectos de investigación a los 30 días, protocolos de investigaciones a los 60 días y productos para publicación a los 90 días. Los seguimientos se realizarán de manera quincenal para proyectos y protocolos y mensual durante la recolección de los datos y construcción de contenido para publicación.

Cordialmente,



ALEJANDRO MOSCOSO, M.D
Jefe de Educacion e Investigación
Clínica del Country/Clinica la Colina