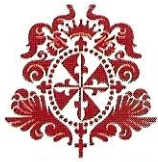


# **CORRELACION DE MAMOGLOBINA CON OTROS BIOMARCADORES DE CANCER DE SENO EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA**

**Nadia Catalina Muñoz Portela MD.  
Eleonora Paulina Niño Buitrago MD.**



**TRABAJO DE GRADO  
PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGIA**

**ASESORES TEMATICOS**

**Sandra Rocío Ramírez Clavijo PhD.**

**Paola Andrea Cruz Tapias MsC.**

**ASESOR METODOLOGICO Y ESTADISTICO**

**Milciades Ibáñez Pinilla MsC.**



## NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario no se hace 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”.

# AGRADECIMIENTOS

Nuestros asesores:

- Milciades Ibáñez Pinilla MsC.
- Sandra Rocío Ramírez Clavijo PhD.
- Paola Andrea Cruz Tapias MsC.

Grupo de Cirujanos de Mama que aportaron amablemente sus pacientes:

- William Sánchez MD, cirujano del Hospital Militar Central
- Diego Vanegas MD, cirujano del Hospital Militar Central
- Alfredo Ballén MD, cirujano del Hospital Militar Central
- José Fernando Robledo MD, cirujano de la Clínica CAFAM y de la Clínica del Country

# Introducción

- IARC (Agencia Internacional para Investigación en Cáncer), OMS, para 2030 habrá **27 millones nuevos de casos** de cáncer diagnosticados en todo el mundo, con lo que **75 millones de personas vivirán con la enfermedad** y cada año morirán **17 millones**.
- Los modos de vida saludables y las actuaciones de los gobiernos y de los profesionales sanitarios en el campo de la salud pública pueden frenar esa tendencia y **evitar hasta un tercio** de los cánceres en todo el mundo.<sup>(1)</sup>

# Introducción

- En **Colombia**, entre los años 2006 y 2007, según INC, hubo un **incremento del 13%** de los casos de cáncer, siendo el de seno el **segundo más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer** después del cáncer gástrico y de cuello uterino.<sup>(2-3)</sup>
- **60%** se encuentran en estadios **clínicos tardíos**.<sup>(3)</sup>
- Se ha demostrado que la **detección de células tumorales circulantes** en sangre periférica puede ser una herramienta promisoría para el **diagnóstico temprano** de diferentes tipos de cáncer y la detección de micrometástasis.<sup>(4)</sup>

# Introducción

- La distribución geográfica de la **mortalidad** por cáncer de seno es **más alta en las capitales** de los departamentos, 50% del total de casos nuevos del país. <sup>(14)</sup>
- Concuerda con una **mayor capacidad diagnóstica y también con una mayor prevalencia de factores de riesgo** a desarrollar la enfermedad, como sedentarismo, IMC alto, una menor fecundidad y un mayor uso de hormonas exógenas. <sup>(14)</sup>

# Introducción

- El cáncer ha pasado a ser un importante problema de salud pública en los **países en desarrollo**, igualando el efecto que tiene en los países industrializados. <sup>(1)</sup>
- En Colombia, la tasa de **incidencia** estimada es de **30 por 100.000 mujeres**, similar a la de cáncer de cuello uterino que es de 33 por 100.000 mujeres. <sup>(3)</sup>
- Para el año 2000, en Colombia el cáncer de seno ocupó el **tercer lugar entre las causas de muerte**, después del cáncer de estómago y el de cuello uterino. <sup>(13)</sup>

# Introducción

- Para cáncer de seno se ha evaluado la **mamoglobina humana**, una glicoproteína presente en el tejido mamario que se encuentra **sobre-expresada** en la mayoría de los tumores primarios y metastásicos de pacientes con cáncer de seno. <sup>(6)</sup>
- En la **primera fase** de la investigación, anterior a este proyecto, se aislaron las células epiteliales tumorales a partir de una muestra de sangre y **se cuantificó la expresión de los genes que codifican para la mamoglobina** en pacientes con cáncer de seno diagnosticado y confirmado por patología, en una población de pacientes de tres clínicas de tercer nivel de la ciudad de Bogotá.
- En la **segunda fase** se correlacionó la mamoglobina con los marcadores clínicos y paraclínicos utilizados comúnmente

# Introducción

- La **necesidad** de divulgar información acerca de los **signos de alarma** a la población sensible, se conjuga con la de **diseñar y aplicar pruebas de diagnóstico** que sirvan como apoyo al tradicional examen físico y a la mamografía.
- Se pueden desarrollar técnicas moleculares que posean una **mayor sensibilidad** para la detección precoz de la enfermedad.<sup>(8)</sup>
- La sensibilidad de la técnica molecular utilizada se incrementa cuando se detecta la mamoglobina junto con otros genes cuya expresión se encuentra alterada en células cancerosas, indicando una posible correlación entre los biomarcadores tradicionales y la mamoglobina. (9-6-10-11-12)

# Pregunta de investigación

---

**¿Existe correlación entre el hallazgo de mamoglobina con los criterios clínicos y otros biomarcadores usados comúnmente en el diagnóstico de cáncer de seno?**

# Marco Teórico

## *Epidemiología Cáncer de Seno*

- **IARC**: para 2030 habrá 27 millones nuevos de casos de cáncer diagnosticados en todo el mundo, con lo que 75 millones de personas vivirán con la enfermedad y cada año morirán 17 millones.
- El cáncer ha pasado a ser un **importante problema de salud pública** en los **países en desarrollo**, igualando el efecto que tiene en los países industrializados. <sup>(1)</sup>
- En Colombia, la tasa de **incidencia** estimada es de 30 por 100.000 mujeres. <sup>(3)</sup>
- En Colombia el cáncer de seno ocupó el **tercer lugar** entre las causas de **muerte** por cáncer en mujeres (con 1.542 muertes registradas), después del cáncer de estómago y el de cuello uterino. <sup>(13)</sup>

# Marco Teórico

## *Epidemiología Cáncer de Seno*

- **La mortalidad** por cáncer de seno es **más alta en las capitales**,
  - ▣ mayor capacidad diagnóstica
  - ▣ mayor prevalencia de algunos de los factores de riesgo (el sedentarismo, índice de masa corporal alto, menor fecundidad y mayor uso de hormonas exógenas). <sup>(14)</sup>
- En el INC aproximadamente un **60%** de Ca seno se encuentran en **estadios clínicos tardíos** y un 4.8% están en estadios tempranos.<sup>(3)</sup>
- En las últimas estadísticas del INC en el 2007, el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama es el **Carcinoma ductal infiltrante** con el 79% de los casos y la edad más frecuente de presentación es de los **45 a 60 años**. <sup>(2)</sup>

# Marco Teórico

## *Factores de riesgo*

- *Sexo*
- *Raza*
- *Edad*
- *Herencia*
- *Paridad*
- *Historia menstrual*
- *Terapia de reemplazo hormonal*
- *Lesiones mamarias previas. Segundos primarios*
- *distribución geográfica*
- *estrato socioeconómico*
- *Factores nutricionales*
- *Radiaciones ionizantes*

# Marco Teórico

## Diagnostico

- Tamizaje en cáncer de seno
  - autoexamen, el examen clínico del seno, sensibilidad no supera el 60%
  - Mamografía, solo identifica el 85% de los tumores, operador dependiente y tienen limitaciones para la detección de lesiones muy pequeñas, y ver cambios relacionados con la edad y presencia de tejido adiposo<sup>(40)</sup>
- Imágenes diagnósticas - ultrasonido moderno de alta resolución, la mamografía digital y la resonancia magnética aplicada a la mama
  - útil en determinar la extensión de los tumores o en descartar lesiones multicéntricas.
  - Menos radiación y menor costo, de elección en <30años y embarazadas <sup>(41,42,43)</sup>
- Citologías por punción con aguja fina o con aguja gruesa tipo trucut por estereotaxia o ecoguiadas

# Marco Teórico

## Diagnostico

### Estadificación TNM para el Cancer de Mama de la American Joint Committee

Estadio	Descripcion
<b>Tumor</b>	
TX	Tumor Primario no valorable
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor hasta 2 cm en su diametro mayor
T1a	Tumor hasta 0.5 cm en su diametro mayor
T1b	Tumor >0.5 cm pero no > 1 cm
T1c	Tumor >1 cm pero no >2 cm
T2	Tumor >2 cm pero <5 cm en su diametro mayor
T3	Tumor >5 cm en su diametro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extension directa a la pared torácica o piel
T4a	Extension a la pared torácica (costillas, intercostales o serrato anterior)
T4b	Peau d'orange, ulceracion, or nodulos cutaneos satelites
T4c	T4a + T4b
T4d	Cancer inflamatorio de la mama
<b>Nodulos linfaticos regionales</b>	
NX	Nódulos linfáticos regionales no valorables
N0	No Nódulos linfáticos regionales involucrados
N1	Metastasis a ganglios axilares ipsilaterales moviles
N2	Metastasis a ganglios axilares ipsilaterales fijos unos a otros o a otras estructuras
N3	Metastases a ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales
<b>Metástasis Distantes</b>	
MX	No presencia accesible de metástasis distantes

### Clasificación del Cancer de Mama basado en criterios TNM de la American Joint Committee on Cancer classification

Estadio	Tumor	Nodulos	Metástasis
0			
Tis, N0, M0			
I			
T1, N0, M0			
IIA			
T0, T1, N1, M0			
T2, N0, M0			
IIB			
T2, N1, M0			
T3, N0, M0			
IIIA			
T0, 1, 2, N2, M0			
T3 N1, 2, M0			
IIIB			
T4, cualquier N, M0			
Cualquier T, N3, M0			
IV			
Cualquier T, Cualquier N, M1			

# Marco Teórico

## Marcadores tumorales- Características

- Un marcador tumoral es una **molécula, sustancia o proceso** que está **alterado cuantitativa o cualitativamente** en una **condición precancerosa o cancerosa** detectable por una prueba. <sup>(48)</sup>
- La naturaleza del marcador tumoral es diversa, desde un **ácido nucleico, un péptido, una proteína, hasta procesos como apoptosis, angiogénesis y proliferación** entre otros, medibles con una técnica apropiada. Adicionalmente pueden ser **detectables** en tejido, plasma sanguíneo, saliva, orina y otros fluidos corporales. <sup>(49)</sup>
- Los marcadores que pueden ser detectados en sangre periférica de pacientes con cáncer, se conocen como **marcadores séricos** y son un recurso ideal para la detección de células tumorales diseminadas debido a la **facilidad de acceso al material biológico** para el análisis de la muestra.

# Marco Teórico

## Marcadores tumorales

- No se han reportado marcadores tumorales con **sensibilidad y especificidad suficientes** para emplearse de forma general e **infallible**, en el diagnóstico precoz del cáncer por las siguientes **razones** <sup>(53,54)</sup>:
  - ▣ Los niveles séricos pueden incrementarse en **tumores benignos**.
  - ▣ Existe **variabilidad** de los niveles séricos de los marcadores tumorales entre individuos, principalmente en estadios tempranos de la enfermedad.
  - ▣ Muchos de estos marcadores tumorales **no son exclusivos** de neoplasias malignas sino que también se expresan en células normales, pero su expresión en células cancerosas puede ser aberrante.
  - ▣ La detección del marcador está influenciada por **patologías autoinmunes o desordenes metabólicos** y no por un proceso neoplásico.

# Marco Teórico

## Marcadores tumorales-Mamoglobina

- El gen de la mamoglobina humana, también conocido como mamoglobina A (MAG), fue identificado en el año de **1996 por Watson y Fleming**,
- La mamoglobina es un miembro de la familia de las **secretoglobinas** y codifica una proteína de **93 aminoácidos** con un peso molecular de **8.48 KDa**. <sup>(6)</sup>
- Aunque la función de la mamoglobina no es conocida aún, esta proteína presenta algunas **características** que sugieren que su expresión es de particular relevancia para la biología del cáncer de seno. <sup>(56)</sup>
- Al aislar las células tumorales diseminadas en circulación el **62%** de las muestras presentaban **niveles elevados de expresión de mamoglobina** en comparación con el grupo control. <sup>(57)</sup>
- Estos hallazgos postulan a la mamoglobina como un buen candidato a ser evaluado como **biomarcador celular** para el diagnóstico de cáncer de seno.

# Marco Teórico

## Marcadores tumorales-Receptores Erb2 o HER2

- El oncogen Her2/neu (*Human epidermal growth factor receptor-2*) se encuentra amplificado y su **expresión aumentada en aproximadamente 30%** de las mujeres con cáncer de mama.
- Este conocimiento es importante para el pronóstico, ya que se asocia a una **mayor agresividad** de la enfermedad.
- Algunos estudios han mostrado que las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo tienen un **riesgo mayor de progresión y muerte.** <sup>(62)</sup>
- **Alta sensibilidad** de ERB-2 como marcador de génesis tumoral. <sup>(63)</sup>

# Marco Teórico

## Marcadores tumorales-Receptores hormonales

- Se estima que cerca de un **60%** de las células epiteliales en la mama normal son **positivas para ER** y **29%** de estas células contienen **receptores de progesterona (PR)**.
- **Un tercio** de las pacientes con cáncer de mama experimentan una **remisión** del tumor cuando se las somete a tratamientos que implican el **descenso de los niveles de estrógenos** circulantes o el bloqueo de sus efectos biológicos.
- El **PR** se ha estudiado como **marcador tumoral** en términos de su **regulación por agonistas y antagonistas estrogénicos**.
- El contenido de ER y PR del tumor se utiliza como criterio de clasificación para decidir qué pacientes son **susceptibles de recibir una terapia anti-estrogénica**.
- Cerca de **un tercio** de los tumores positivos para ER **no responden a la terapia endocrina**. <sup>(64)</sup>

# Marco Teórico

## Correlación de Mamoglobina con Marcadores tumorales

- Los marcadores biológicos utilizados con fines pronósticos o predictivos han sido de gran importancia y utilidad en los últimos años.
- El grado histológico, el tamaño tumoral y la positividad de receptores de estrógenos, progestágenos y Erb2, son marcadores pronósticos utilizados en todo el mundo que condicionan el tipo de tratamiento empleado.
- Es de gran utilidad el desarrollo de marcadores moleculares para diagnóstico precoz, pronóstico y respuesta terapéutica, así como la predicción de recaídas. Entre este grupo de marcadores, se encuentra la mamoglobina. <sup>(64)</sup>

# Marco Teórico

## Correlación de Mamoglobina con Marcadores tumorales

- Al correlacionar los marcadores biológicos mencionados con la mamoglobina encontramos diferentes resultados en la literatura.
- Yung-Chang Lin et al, encontraron en el 2003, diferencias significativas entre los niveles de mamoglobina y la enfermedad metastásica, no se encontraron diferencias significativas con respecto a los otros factores pronósticos como son, tamaño tumoral, estadio, grado, receptores Erb2 y hormonales. <sup>(57)</sup>
- O'Brien y cols, encontraron en el 2005 una relación inversa entre mamoglobina y estadio tumoral, pero no encontraron correlación entre la mamoglobina con el grado y el tamaño del tumor. La presencia de mamoglobina se asocia diagnóstico precoz del cáncer de mama, su uso más inmediato es detectar micrometastasis. <sup>(64)</sup>

# Marco Teórico

## Correlación de Mamoglobina con Marcadores tumorales

- Labib El-Sharkawy y cols, encontraron en 2007 que la sobreexpresión de mamoglobina en tejido mamario fue significativamente alta en tumores de bajo grado (I y II) que en los de alto grado (III). Además la mamoglobina presentó una correlación significativa con los receptores de estrógenos positivos. La mamoglobina es un prometedor marcador tumoral específico de cáncer de mama que podría predecir el pronóstico y la respuesta hormonal al tratamiento. <sup>(65)</sup>
- Zehentner,B. y cols encontraron en 2004 una correlación significativa entre la mamoglobina sérica con el estadio y el tamaño tumoral. <sup>(66)</sup>

# Marco Teórico

## Correlación de Mamoglobina con Marcadores tumorales

- Span, P. y cols en el 2004 encontraron que la expresión de altos niveles de mamoglobina esta asociado con los tumores de bajo grado, con los receptores hormonales positivos y con el estado postmenopausico de las pacientes. La expresión de niveles bajos de mamoglobina es un factor predictivo de recaída temprana en los pacientes del estudio comparado con los factores pronósticos tradicionales. <sup>(67)</sup>
- Núñez-Villar, MJ. Y cols en el 2003, encontraron que la expresión de mamoglobina por encima de la media del grupo se correlaciona de manera significativa con la expresión de receptores de estrógenos, de progesterona y a la ausencia de nódulos axilares positivos en la mastectomía. <sup>(68)</sup>

# Propósito del estudio

- La mamoglobina humana se presenta como una opción nueva de diagnóstico precoz en pacientes con cáncer de seno.
- Si bien contamos con otros biomarcadores que realizan seguimiento, pronóstico y dan pautas de manejo, sería de gran interés desarrollar técnicas que nos permitan diagnosticar precozmente esta enfermedad que aumenta drásticamente su incidencia en Colombia.

# Objetivos

## General

Determinar la correlación de la expresión de la mamoglobina con biomarcadores de detección de cáncer de seno, en pacientes diagnosticados por clínica y anatomía patológica.

## Específicos

- Establecer la distribución de la expresión de la mamoglobina en la muestra de pacientes
- Determinar la asociación entre la expresión de la mamoglobina y los receptores de estrógenos, progesterona y Erb-2.
- Determinar la correlación entre la mamoglobina y edad, tamaño, estadio y grado tumoral.

# METODOLOGIA

Estudio de tipo observacional correlacional, entre los niveles de mamoglobina humana con otros marcadores tumorales y con los criterios de diagnóstico clínico, en un grupo de pacientes con carcinoma de seno.

# Población

Mujeres de régimen contributivo con diagnóstico de Cáncer de seno asistentes a instituciones de tercer nivel de atención entre Febrero 2006 y Febrero 2007.

- Hospital Militar Central 19 pacientes (65%)
- Clínica del Country 7 pacientes (24%)
- Clínica CAFAM 3 pacientes(11%)

# Criterios de Inclusión

# Criterios de Exclusión

Pacientes con:

- diagnóstico clínico e histológico de Cáncer de seno
- Evaluación de niveles de mamoglobina en sangre
- niveles de receptores progestágenos, estrogénos y ERB-2
- datos como edad, estadio, tamaño tumoral, TNM, grado.
- Citología vaginal normal en el último año
- Mayores de 18 años que participan voluntariamente por medio de la firma del consentimiento

Mujeres con:

- tumores de seno benignos
- inicio previo de terapia antitumoral

# Tamaño de la muestra

El marco muestral inicial fue de 38 pacientes de las cuales se obtuvieron datos completos en 29 mujeres

# Recolección de la Información

## Primera Fase

- Hoja de registro y consentimiento informado, adaptados de documentos ya validados

## Segunda Fase

- Búsqueda manual en historias clínicas de datos faltantes de la primera fase

NOMBRE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACION			RELACION ENTRE VARIABLES
		NATURALEZA	TIPO	ESCALA	
MAMOGLOBINA	Número de moléculas en sangre tomadas el día de cirugía	cuantitativa	continua	Razón	Dependiente
EDAD	Edad en años al momento de recolectar datos de la paciente	cuantitativa	continua	Razón	Independiente
TIPO DE CANCER	Tipo histológico de cáncer reportado por patología	cuantitativa	discreta	nominal policotomica	Independiente
RECEPTORES PROGESTAGENOS	Manifestación de receptores del tumor a la hormona	cuantitativa	discreta	nominal dicotomica	Independiente
RECEPTORES ESTROGENOS	Manifestación de receptores del tumor a la hormona	cuantitativa	discreta	nominal dicotomica	Independiente
RECEPTORES ERB 2	Manifestación de receptores del tumor a la hormona	cuantitativa	discreta	nominal dicotomica	Independiente
ESTADIO CANCER	Relación de la invasión locoregional del cáncer	cuantitativa	discreta	Ordinal	Independiente
GRADO	De acuerdo al tipo histológico la gravedad del cáncer	cuantitativa	discreta	Ordinal	Independiente
CLASIFICACION TNM	La clasificación de acuerdo a los aspectos locales de invasión tumoral	cuantitativa	discreta	Ordinal	Independiente
AREA DEL TUMOR	Tamaño expresado en cm <sup>2</sup> de la pieza obtenida en el procedimiento quirúrgico	cuantitativa	continua	Razón	Independiente

NOMBRE	INDICADOR	CODIGO	CODIGO DE EXCEPCION	OBJETIVOS
MAMOGLOBINA	Número de moléculas en sangre tomadas el día de cirugía		no aplica, los datos están completos	objetivo general y objetivos específicos
EDAD	Edad en años al momento de recolectar datos de la paciente		no aplica, los datos están completos	segundo objetivo específico
TIPO DE CANCER	Tipo histológico de cáncer reportado por patología		no aplica, los datos están completos	segundo objetivo específico
RECEPTORES PROGESTAGENOS	Manifestación de receptores del tumor a la hormona	1= positivo 2= negativo	no aplica, los datos están completos	primer objetivo específico
RECEPTORES ESTROGENOS	Manifestación de receptores del tumor a la hormona	1= positivo 2= negativo	no aplica, los datos están completos	primer objetivo específico
RECEPTORES ERB 2	Manifestación de receptores del tumor a la hormona	1= positivo 2= negativo	no aplica, los datos están completos	primer objetivo específico
ESTADIO CANCER	Relación de la invasión local del cáncer	1= I 2= IIA 3= IIB 4= IIIA 5= IIIB 6= IV	no aplica, los datos están completos	segundo objetivo específico
GRADO	De acuerdo al tipo histológico la gravedad del cáncer	1= I 2= II 3= III	no aplica, los datos están completos	segundo objetivo específico
CLASIFICACION TNM	La clasificación de acuerdo a los aspectos locales de invasión tumoral		no aplica, los datos están completos	segundo objetivo específico
AREA DEL TUMOR	Tamaño expresado en cm <sup>2</sup> de la pieza obtenida en el procedimiento quirúrgico		no aplica, los datos están completos	segundo objetivo específico

# Control de Sesgos

- Uso de fuentes primarias
- Revisión manual de historias clínicas
- Exclusión de pacientes que no cumplen criterios.



# Resultados

<b>Edad</b>	<b>Años</b>	<b>%</b>
Media	58,6 ± 13.8 (37-80)	
Mediana	59	
37-46 Años	7	24%
47-56 Años	6	21%
57-66 Años	5	17%
> 67 Años	11	38%
<b>Tamaño</b>	<b>Cm<sup>2</sup></b>	
Media	9,35 ± 9,9 (1-49)	
Mediana	9,9	
<b>Tipo de cáncer</b>	<b>No.</b>	
Carcinoma ductal infiltrante	25	86%
Carcinoma lobulillar infiltrante	3	10%
Carcinoma intraductal micropapilar	1	4%

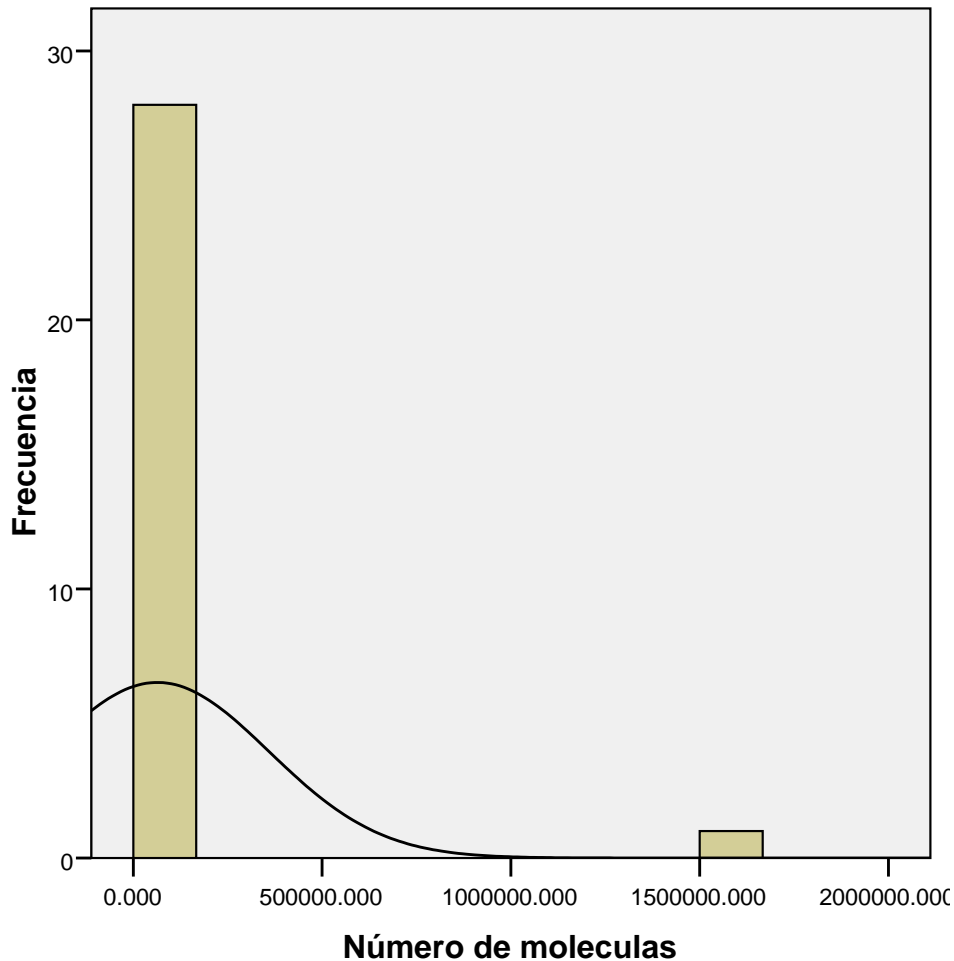
# Resultados

<b>Grado</b>	<b>No.</b>	
I	10	34%
II	14	48%
III	5	17%
<b>Estadio</b>	<b>No.</b>	
I	1	3%
IIA	13	45%
IIB	5	17%
IIIA	6	21%
IIIB	3	10%
IV	1	3%

# Resultados

<b>Progestágenos</b>	<b>N°</b>	
Positivos	20	69%
Negativos	9	31%
<b>Estrógenos</b>	<b>N°</b>	
Positivos	20	69%
Negativos	9	31%
<b>Erb2</b>	<b>N°</b>	
Positivos	8	28%
Negativos	21	72%

# Mamoglobina



- No. Moléculas:  $63832,71 \pm 295501,80$  (18,04-1598416,80)
- 76% menor 10.000
- Desviación acentuada a la derecha

# Resultados

La distribución de la expresión de la mamoglobina no mostro diferencias significativas con:

- progestágenos ( $P=0.137$ , M-W)
- estrógenos ( $P=0.07$ , M-W)
- Erb2 ( $P=0.342$ , M-W)
- estadio ( $P=0.725$ , K-W)
- grado ( $P=0.536$ , K-W)
- edad, ( $P=0.787$ , K-W)

# Resultados

No existe correlación entre la mamoglobina con:

- Edad ( $P=0.405$ )
- Area del tumor ( $P=0.216$ )
- Grado ( $P=0.248$ )
- Estadio ( $P=0.347$ )

Para ajustar la variabilidad de la mamoglobina se transformo la variable utilizando el logaritmo natural, se aplicaron las mismas pruebas y los resultados no mostraron diferencias significativas.

# Aspectos Eticos

- El estudio tuvo en cuenta los lineamientos contemplados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos” Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000). De acuerdo con la normatividad Colombiana establecida por el Ministerio de Protección Social, la ley 84 de 1989, la ley 2381 de 1993 y la resolución 8430 de 1993 (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”), este estudio puede ser clasificado como una “Investigación con riesgo mínimo”.
- Aprobado en comité de ética en investigación, escuela de ciencias de la salud Universidad del Rosario (CEI-AMH002-00014) mayo 9 del 2006.
- Se garantiza el carácter de confidencialidad y voluntariedad del estudio así como el buen nombre de las instituciones, cirujanos y pacientes participantes en el mismo.

# Discusión

- En el presente estudio, se evaluaron los resultados obtenidos en la expresión del gen que codifica para la mamoglobina humana en una muestra de 29 pacientes de una población colombiana de tres instituciones de tercer nivel de Bogotá, encontrando que:
- En la muestra de sujetos la expresión de mamoglobina fue positiva en el 100% de los casos, resaltando que existe variabilidad en estos niveles, lo cual concuerda con algunos estudios revisados como O'Brien y cols<sup>(64)</sup> Labib El-Sharkawy y cols<sup>(65)</sup> Span, P. y cols<sup>(67)</sup> Núñez-Villar, MJ. Y cols<sup>(68)</sup>, en los demás estudios se encontraron en menores porcentajes( entre 12 y 65%).
- No se evidenció correlación entre la expresión de mamoglobina y la presencia o no de los biomarcadores usados tradicionalmente, en concordancia con Yung-Chang Lin et al<sup>(57)</sup> O'Brien y cols.<sup>(64)</sup>

# Discusión

- El tamaño de muestra es menor de 50 pacientes lo cual puede disminuir la sensibilidad del estudio; sin embargo en los estudios previos sobre el tema, el rango de muestras va desde 48 a 280, con resultados similares a los obtenidos en nuestra población. Cabe resaltar la doble verificación de las fuentes primarias realizada para el control de sesgos.
- Se requiere un mayor número de estudios clínicos de tipo casos y controles con muestras mayores para determinar el comportamiento de la mamoglobina en nuestra población. Además es importante realizar estudios de costo-efectividad para determinar el uso de la mamoglobina como biomarcador en Colombia.

# Discusión

- La detección de mamoglobina como promisorio marcador diagnóstico y pronóstico de pacientes con cáncer de mama, arrojó en diferentes estudios resultados favorables para su implementación como biomarcador, lo cual nos permite esperar, que con el desarrollo de un mayor número de estudios clínicos y de costo-efectividad en nuestra población, se pueda decidir si la mamoglobina pueda ser usada masivamente, para impactar en la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad de esta enfermedad. Es importante también, seguir trabajando en el mejoramiento continuo de estrategias complementarias, que desarrollen programas bien establecidos de prevención y educación

# Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2007 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0 IARC Press, Lyon 2007.
2. Murillo R, Piñeros M, Instituto Nacional de Cancerología, Anuario Estadístico Año 2007
3. Piñeros M, Murillo R. Incidencia del cáncer en Colombia: importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. *Rev Colomb Cancerol.* 2004;8:5-14
4. Bossolasco P, Ricci C, Farina G, Soligo D, Pedretti D, et al. Detection of micrometastatic cell in breast cancer by RT-PCR for the mammaglobin gene. *Cancer Detect Prev.* 2002;26:60-63.
5. Fabisiwicz A, Kulik J, Kober P, Brewczynska E, Pienkowski T, Siedlecki J. Detection of circulating breast cancer cells in peripheral blood by a two-marker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Acta Biochim Pol.* 2004;51:747-55.
6. Zehentner BK, Dillon DC, Jiang Y, Xu J, Bennington A, Molesh DA, et al. Application of a multigene reverse transcription-PCR assay for detection of mammaglobin and complementary transcribed genes in breast cancer lymph nodes. *Clin Chem* 2002;48:1225– 31
7. Sánchez William, et al. Estadísticas acerca del cáncer de mama. *Comunicación personal.* 2008
8. Reinholz MM, Nibbe A, Jonart LM, Kitzmann K, Suman VJ, et al. Evaluation of a panel of tumor markers for molecular detection of circulating cancer cells in women with suspected breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3722-32.
9. Watson MA, Fleming TP. Mammaglobin, a mammary-specific member of the uteroglobin gene family, is overexpressed in human breast cancer. *Cancer Res.* 1996;56:860-5.
10. Watson MA, Dintzis S, Darrow CM, Voss LE, DiPersio J, et al. Mammaglobin expression in primary, metastatic, and occult breast cancer. *Cancer Res.* 1999;59:3028-31.
11. Suchy B, Austrup F, Driesel G, Eder C, Kusiak I, et al. Detection of mammaglobin expressing cells in blood of breast cancer patients. *Cancer Letters.* 2000;158:171-8.
12. O`Brien N, Maguire T, O`Donovan N, Lymch N, et al. Mammaglobin A: a Promising Marker for Breast Cancer. *Clin Chem.* 2002;48:1362-64

# Referencias

13. Díaz S, Piñeros M, Sánchez O. Detección temprana del cáncer de mama: aspectos críticos para un programa de tamizaje organizado en Colombia. *Rev Colomb Cancerol* .2005;9:93-105
14. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia., Bogotá: Instituto Geográfico Agustín Codazzi, Imprenta Nacional: 2004
15. Ravelo JA. Avances en el diagnóstico del cáncer de mama, importancia de la pesquisa y diagnóstico precoz. Reflexiones sobre el tema en Venezuela. *Gaceta Médica de Caracas* 2001; 109: 3
16. Pérez-Manga G. Cáncer de mama. Barcelona(España): Editorial MCR; 1989.
17. Anderson DE. A genetic study of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:1029-1037.
18. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. Breast carcinoma. Risk and detection. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1981.
19. Penrose LS, Makenzi HJ, Karn MN. A genetical study o human mammary cancer. *Br J Cancer* 1948;2:168-176.
20. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988;48:5615-5623.
21. Lane-Claypton JE. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedents conditions. Report of the Ministry of Health N°32. Londres: The Ministry; 1926.
22. Stoks P. The epidemiology of cancer of the breast. *The Practitioner* 1957;179:223-271.
23. Fraumeni JF, Lloyd JW, Smith EE. Cancer mortality among nuns. Role of marital status in aethiology of neoplastic diseases in women. *J Nat Cancer Inst* 1969;42:445-459.
24. Weir R, Day P, Ali W. Risk factors for breast cancer in women: a systematic review of the literature. *Health technology assessment* 2007:361
25. Olaya P, Piere B, Lazcano E, Willamil J, Posso H. Reproductive risk factors associated with breast cáncer in Columbian Women. *Rev saúde pública* 1999; 33: 3.
26. Staszewski J. Age at menarche and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1971;47:935-940.
27. Levine ML, Sheehe PR, Graham S. Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast. *Am J Public Health* 1964;54:580-587.

# Referencias

28. Trichopoulos D, McMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605-613.
29. Mann RD Hormone replacement therapy and breast cancer risk. Proceedings of a special symposium held at The Royal College of Medicine 1991; London, New Jersey: The Parthenon Publishing Group; 1992.
30. Colditz GA, Stampfer WC, Willet DJ, Hunter JE, Manson CH, Hennenkens BA, et al. Post menopausal hormone use and risk of breast cancer: 12 years follow-up of the Nurses' Health Study. En: Mann RD, editor. Hormone replacement and breast cancer risk. New Jersey: The Parthenon Publishing Group; 1992.p.63-75.
31. Hernández-Muñoz G, Hernández-Rasquin J. Identificación y manejo clínico de la mujer con un riesgo aumentado para cáncer de mama. En: Hernández-Muñoz G, editor. Avances en mastología. 2ª edición. Caracas: Editorial Cromotip; 1996.p.206-218.
32. Page DL. Manejo clínico del riesgo aumentado y lesiones premalignas de la mama. En: Hernández-Muñoz G, editor. Avances en mastología. 2ª edición. Caracas: Editorial Cromotip; 1996.p.163-169.
33. Tavassoli FA, Norris HJ. Comparison of the results of long-term follow-up for atypical ductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65:518-529.
34. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ: A long term follow-up in 52 cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1974;88:519-528.
35. Wheeler JE. Lobular carcinoma in situ of the breast. Long term follow-up. *Cancer* 1974;34:544-558.
36. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese -American women. *J Natl Cancer Inst* 1973;51:1479-1489.
37. Staszewski J, Haenszel WW. Cancer mortality among the Polish-born in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1965;35:291-300.
38. Kumar N, Cantor A, Allen K, Cox Ch. Android obesity and breast carcinoma survival: Evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during life span, and survival from breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(12):2751-2757.
39. Wanebo GK, Johnson KG, Sato K. Breast cancer after the exposure to the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. *New Engl J Med* 1986;279:667-679.
40. Brein C, Speizer FE, Rosner B. Family history of disease as a risk indicator. *Am J Epidem* 1989;3:301-308.
41. Cardeñosa G. Breast imaging companion: Breast ultrasound. Filadelfia: Lippincot Williams & Wilkins; 2001.

# Referencias

42. Heywang SH, Wolf A, Pruss E. Imaging of the breast with Gd-DTPA: Use and limitations. *Radiology* 1989;171:95-103.
43. Stack JP, Redmond OM, Codd MB. Breast disease: Tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. *Radiology* 1990;174:491-494.
44. American College of Radiology(US). Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 2ª edición. Reston (Va): The American College of Radiology; 1995.
45. Aaron S, Fowble B, Hanlon A, Torosian M, Freedman G, Boraas M, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer* 2001; 91(10):1862-1869.
46. Frykberg E, Bland KI. In situ breast carcinoma. *Adv Surg* 1993;26:29-72.
47. Morrow M. The natural history of ductal carcinoma in situ. Implication for clinical decision making. *Cancer* 1995;76(7):1113-1115.
48. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility gradingsystem: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1456-66
49. Schrohl AA, Holten-Andersen M, Sweep F, Schmitt M, Harbeck N, Foekens, et al. Tumor markers: from laboratory to clinical utility. *Mol Cell Proteomics.* 2003; 2:378 -87
50. Solomon A, McLaughlin CL. Bence-Jones Proteins and Light Chains of Immunoglobulins. *J Biol Chem.* 1969;244:3393-404
51. Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. Tumor markers: Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications. Washington .D.C: AACC Press: 2002. p. 3-8
52. Lozano,JA, Galindo,JD, García-Borrón,JC, Martínez-Liarte,JH, Peñafiel R, Solano F. Bioquímica y biología molecular en ciencias de la salud. Tercera edición: McGraw-Hill/Interamericana: 2005. p. 501-513
53. Rivera P. Utilidad Clínica de los marcadores tumorales. *Rev Mex Pat Clin.* 1997;44:245-58
54. Rubial A. Marcadores tumorales de secreción: situación actual. *Med Clin (Barc).* 2002;118:750-56
55. Contreras NA, Lugo G, Uriel J. Introducción a los marcadores tumorales séricos. *Medica Sur (México).* 2006;13(3):111-21

# Referencias

56. Houghton RL, Dillon DC, Molesh DA, Zehentner BX, Xu J, et al. Transcriptional complementarity in breast cancer: application to detection of circulating tumor cells. *Mol Diagn.* 2001; 6:79-91
57. Yung-Chang L, Shin-Chie C, Swei H, Yung-Feng L, Ye-Hwei C, I-Chin L. Lack of correlation between expression of human mammaglobin mRNA in peripheral blood and known prognostic factors for breast cancer patients. *Cancer Sci.* 2003; 94:99-102.
58. Kumar V, Cotran RS, Robbins S. Robbins: Patología estructural y funcional. Séptima edición. Editorial Harcourt Brace-Elsevier: 2005. p. 317-43
59. Albani K, Crowley JJ, LeBlanc M. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of the 2580 patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol.* 1990; 8:2047-53
60. Fleischhacker M. PART I. BIOLOGY OF CIRCULATING NUCLEIC ACIDS: Biology of Circulating mRNA: Still More Questions Than Answers?. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1075:40-9
61. Laird PW. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3:253-66.
62. [González A. Cáncer de mama: ER2/neu, métodos, diagnósticos y consideraciones clínicas. \*Rev Colomb Cancerol.\* 2007;11\(1\):40-57](#)
63. Tse C, Brault D, Gligorov J, Antoine M, Neumann R, et al. Evaluation of the quantitative analytical methods real-time PCR for HER-2 gene quantification and ELISA of serum HER-2 protein and comparison with fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for determining HER-2 status in breast cancer patients. *Clin Chem.* 2005;51:1093-1101.
64. O'Brien, N. Mammaglobin a in breast cancer: Existence of multiple molecular forms. *Int. J. Cancer.* 2005;114:623-627
65. Labib El-Sharkawy,S. Mammaglobin: A novel tumor marker for breast cancer *Turk J Cancer* 2007;37(3):89-97
66. Zehentner,B. Mammaglobin as a Novel Breast Cancer Biomarker: Multigene Reverse Transcription-PCR Assay and Sandwich ELISA. *Clinical Chemistry* 2004;50(11):2069-2076
67. Span, P. Mammaglobin Is Associated With Low-Grade, Steroid Receptor-Positive Breast Tumors From Postmenopausal Patients, and Has Independent Prognostic Value for Relapse-Free Survival Time *J Clin Oncol* 2004;22(4):691-698
68. Núñez-Villar, MJ. Elevated mammaglobin (h-MAM) expression in breast cancer is associated with clinical and biological features defining a less aggressive tumour phenotype. *Breast Cancer Res* 2003, 5:R65-R70



GRACIAS