

**MAMOGLOBINA SÉRICA COMO MARCADOR PREDICTOR DE  
RECAÍDA TUMORAL EN CÁNCER DE MAMA: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**



**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**2016**

**MAMOGLOBINA SÉRICA COMO MARCADOR PREDICTOR DE  
RECAÍDA TUMORAL EN CÁNCER DE MAMA: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

**Ángela María Buenaventura Molano**

**Jessica Paola Barón Avendaño**

Investigadores

Trabajo de grado para obtener el título de Especialista en Ginecología y obstetricia

Asesor temático

**Adriana Ramírez González**

Asesor Epidemiológico

**José Antonio de la Hoz**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**2016**

## **AUTORES**

**Dra. Ángela María Buenaventura Molano**

Residente Ginecología y Obstetricia

Email: [ambm.buena@gmail.com](mailto:ambm.buena@gmail.com)

**Dra. Jessica Paola Barón Avendaño**

Residente Ginecología y Obstetricia

Email: [baronjess@gmail.com](mailto:baronjess@gmail.com)

## **ASESOR EPIDEMIOLÓGICO**

**José Antonio de la Hoz**  
**Médico, Epidemiólogo Clínico**

## Índice de Contenido

RESUMEN .....	8
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
3. JUSTIFICACIÓN .....	13
4. MARCO TEÓRICO .....	15
5. OBJETIVOS .....	27
5.1 Objetivo general.....	27
5.2 Objetivos específicos .....	27
6. HIPÓTESIS .....	28
7. METODOLOGÍA .....	29
7.1 Tipo de estudio(60) .....	29
7.2 Métodos De Búsqueda .....	29
7.3 Criterios de selección.....	30
7.3.1 Criterios de inclusión de los estudios.....	30
7.3.2 Criterios de exclusión de los estudios.....	30
7.4 Tipos de desenlaces .....	31
7.4.1 Desenlace primario .....	31
7.4.2 Desenlaces secundarios.....	31
7.5 Análisis de la información .....	31
7.5.1 Identificación de los estudios .....	31
7.5.2 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios .....	32
7.5.3 Extracción de la información.....	32
7.5.4 Nivel de evidencia.....	33
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	34
9. RESULTADOS .....	35
10. DISCUSIÓN .....	59
11. CONCLUSIONES .....	63
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
13. ANEXOS .....	73

## Índice de Tablas

TABLA 1. Componentes de la pregunta de investigación .....	12
TABLA 2. Categoría BIRADS .....	18
TABLA 3. Combinaciones de búsqueda en diferentes bases de datos general ....	29
TABLA 4. Características generales de los estudios incluidos.....	35
TABLA 5. Criterios de la escala Newcastle-Ottawa cumplidos por los estudios observacionales evaluados .....	36
TABLA 6. Puntaje de la escala Newcastle-Ottawa .....	36
TABLA 7. Características generales de los participantes .....	41
TABLA 8. Efecto de la mamoglobina sobre la supervivencia libre de recaída y supervivencia global.....	42

## Índice de Figuras

Figura 1. Flujograma de búsqueda de literatura.....	34
Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo de ensayos clínicos .....	36
Figura 3. Resultados de supervivencia global y la supervivencia libre de recaída	44
Figura 4. Curvas de intervalo libre de recurrencia para pacientes con cáncer de mama precoz con 3 marcadores (CK19, mamoglobina y CEA) .....	45
Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de la enfermedad de acuerdo a mamoglobina positiva.....	46
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier intervalo libre de recaída para los pacientes con células de mamaglobina positivo.....	47
Figura 7. Curva Kaplan-Meier de intervalo libre de recaída y supervivencia global usando un panel de tres marcadores (CK19, MGB1 y HER2) A.....	48
Figura 8. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global de acuerdo a mamoglobina y CK19 .....	49
Figura 9. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia global para los pacientes con mamoglobina positiva .....	50

## **Anexos**

Anexo I. Artículos excluidos .....	66
Anexo II. Clasificación del nivel de evidencia del Center of Evidence Based Medicine .....	67

## Resumen

### Objetivo:

Describir la efectividad y utilidad de la mamoglobina sérica como predictor de riesgo de recaída tumoral en cáncer de mama por medio de una revisión sistemática de la literatura.

### Metodología:

Se realizó un estudio tipo revisión sistemática de la literatura. Se revisaron las bases de datos: Medline, Embase, Cochrane, Library y Scielo. También se realizó una búsqueda manual a través de las referencias de los estudios seleccionados siguiendo y una búsqueda de literatura gris en las bases de datos de universidades. Se seleccionaron estudios en idioma inglés y español, no se restringió por fecha.

### Resultados:

La búsqueda electrónica inicial arrojó 180 referencias, al final se incluyeron en la revisión 8 estudios. La mamoglobina se encontró positiva entre 8 y 97% de los participantes antes de tratamiento neoadyuvante. En dos estudios la mamoglobina se asocia a la supervivencia libre de recaída con un HR: 2,840 (IC95%: 1.18-6.82) y 2.633 (IC95%: 1.25-5.54), tres estudios no mostraron relación entre mamoglobina y recaída HR: 1,05 (IC95%: 0,65-1,69), HR: 0,990 (IC95%: 0,10-9,80), HR: 0,989 (IC95%: 0,44-2.20) y un estudio mostró relación cuando hizo parte de un esquema de tres marcadores (mamoglobina/antígeno carcinoembrionario/CK19) HR: 12,4 (IC95%: 2,15-70,52).

### Conclusiones:

La literatura disponible acerca de la evaluación de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral en pacientes con cáncer de mama es escasa, con alto riesgo de sesgos y resultados contradictorios. Se requieren más estudios, con mayor rigor metodológico, población más homogénea que permitan determinar la mamoglobina como un marcador tumoral eficaz como predictor de recaída tumoral.

### Palabras claves:

*Mamoglobina, Neoplasia de la mama, Recurrencia, Pronóstico.*

## 1. Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres en los EE.UU. y la segunda causa de muerte más común en las mujeres que desarrollan cáncer (1, 2). En Colombia actualmente, es el cáncer de mayor incidencia del sexo femenino con una mortalidad similar a la del cáncer de cérvix (3). En los países desarrollados, la mayoría de los que tienen enfermedad limitada a la mama o a los ganglios linfáticos axilares en el momento del diagnóstico, pueden ser operados con alta esperanza de un resultado favorable (3). Sin embargo, casi la mitad de los pacientes recaerán debido a la progresión de micrometástasis clínicamente ocultas, que no puede ser detectado por los métodos actuales en el momento del diagnóstico inicial (4, 5). Entre los factores pronósticos de recaída se encuentran la edad, el tamaño tumoral, el tiempo de evolución, la paridad, la obesidad, la localización del tumor, tratamiento de reemplazo hormonal, presencia de ganglios axilares clínicamente y, por último, el sistema TNM (tumor-nódulo-metástasis) (3).

Buscando herramientas de diagnóstico más preciso para el cáncer de mama, así como de recaída y sobrevida, se han propuesto en los últimos años marcadores tumorales con resultados prometedores (6, 7). Dentro de los descritos se encuentran: el ERB2/HER2, receptores de estrógenos y de progesterona, antígeno carcinoembrionario (CEA), citoqueratina 19 (CK-19), CA 15-3, aunque tienen algunas limitaciones como contar con variabilidad en la sensibilidad y especificidad, se encuentran raramente elevados antes de una enfermedad grave, han sido detectados en sangre periférica, ganglios linfáticos y médula ósea de voluntarios sanos y no se evidencian en muchos pacientes con metástasis (8).

La mamoglobina humana es un marcador serológico específico de cáncer de mama que se ha estudiado en los últimos años, ha sido descrita en pacientes con micrometástasis y se ha considerado como un marcador tumoral específico de cáncer de mama que podría predecir el pronóstico y la respuesta hormonal al tratamiento (9, 10). a pesar que la literatura ha evaluado su utilidad en el

diagnóstico de cáncer de mama así como su correlación con otros marcadores tumorales, no se cuenta con una recomendación de utilidad en el pronóstico de los pacientes, por ellos se pretende llevar a cabo este estudio donde a través de una revisión sistemática se demuestre la efectividad de la mamoglobina humana en el pronóstico de recaída dada por metástasis, y con ello brindar una recomendación a las pacientes que puedan beneficiarse de este estudio.

## 2. Planteamiento del problema

La mayoría de las recurrencias del cáncer de mama ocurren dentro de los primeros cinco años del diagnóstico, sobre todo con receptores hormonales negativos, con una tasas de 10,4%, con un pico entre el primer y segundo años de 15,2%,(11) mientras que, los riesgos de recurrencia en los siguientes 5 y 10 años son de 11 y 19% (12). Estos resultados reflejan pacientes con todos los subtipos biológicos de la enfermedad, el riesgo a largo plazo de recurrencia difiere según el estado de los receptores hormonales (13, 14).

Estudios han reportado que el número de células tumorales en circulación (CTC) antes y después de la iniciación de un nuevo régimen de tratamiento sistémico es un predictor independiente de supervivencia libre de la enfermedad y la supervivencia global en pacientes con metástasis de cáncer de mama (15-18). Por lo tanto, la detección de las CTC en la sangre periférica de pacientes con cáncer puede tener importantes implicaciones terapéuticas y de pronóstico, que puede ayudar a los médicos en la determinación del pronóstico y enfoque terapéutico.

La expresión de la mamoglobulina se limita a la glándula mamaria y su mRNA es altamente detectable en líneas celulares de cáncer de mama y tumores primarios de mama en comparación con otros tejidos de la mama no malignos (19, 20). 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) (10). La mamoglobina presentó una correlación significativa con los receptores de estrógenos positivos, por lo que se ha considerado un prometedor marcador tumoral específico de cáncer de mama que podría predecir el pronóstico y la respuesta hormonal al tratamiento (10).

A través de esta revisión sistemática utilizando la estrategia PICO (21) para la búsqueda de la literatura, se busca dar respuesta a la siguiente pregunta de

investigación: ¿Cuál es la efectividad y utilidad de la mamoglobina sérica como marcador pronóstico del riesgo de recaída tumoral en cáncer de mama?

Tabla 1. Componentes de la pregunta de investigación

<b>Población</b>	Mujeres con cáncer de mama
<b>Intervención</b>	Expresión de mamoglobina humana (HMAM) mRNA
<b>Comparador</b>	Ecografía hepática Gammagrafía Radiografía de tórax Clínica Marcadores tumorales
<b>Outcome</b>	Recaída tumoral local Metástasis ósea Metástasis hepática Metástasis pulmón

### 3. Justificación

El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial y el más frecuente en mujeres (1). En el año 2012, 1,7 millones de nuevos casos fueron diagnosticados (25% del total de cánceres) y aproximadamente 522.000 muertes, representando la quinta causa de mortalidad en América Latina (3). La morbilidad y mortalidad por región se presentan en mayor proporción en Norteamérica, con tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad de 123,8 por 100.000 y 22,6 por 100.000 mujeres por año respectivamente en el periodo 2006-2010 (3). Actualmente, constituye el principal cáncer en la mujer colombiana (3). Según estimaciones de la IARC (International Agency for Research on Cancer por sus siglas en inglés) para Colombia en el año 2012, se presentaron aproximadamente 8.686 (12,2%) casos nuevos y 2.649 muertes por esta causa; con una tasa de incidencia ajustada por edad de 35,7 por 100.000 y una tasa cruda corregida de mortalidad (ajustada por edad) de 10,8 por 100.000 (1).

La disminución en las tasas de mortalidad en países desarrollados se explica por la introducción de los programas organizados de tamización y por importantes avances en el tratamiento de quimioterapia citotóxica y hormonoterapia (22). La tendencia en Colombia es hacer diagnóstico de tumores cada vez más tempranos, siguiendo la tendencia mundial y planteando la necesidad de enfoques acordes con una enfermedad menos avanzada, pasando de un tratamiento radical original a un tratamiento más selectivo y específico, que impacten de manera positiva sobre el pronóstico y calidad de vida de las pacientes, sin embargo todavía no se han alcanzado las metas propuestas. Las tasas de recaída tumoral por tratamientos incompletos o pobre respuesta a las terapias neoadyuvantes es una preocupación a nivel mundial (22).

La expresión de la mamoglobina está restringida al epitelio de la mama, estudios han determinado con éxito la aplicabilidad clínica de MGA como marcador tumoral, con la presentación de informes de (al menos) 10 veces mayor expresión en tejidos tumorales de mama en comparación a la de los tejidos de mama

normales(23), y con expresión de Mamoglobina entre 40% 95% de los casos de cáncer de mama, variabilidad alta que depende el tipo histológico, estadio o estudios en pacientes con metástasis (24-27).

El papel predictivo de la mamoglobina en el pronóstico y la recurrencia de la enfermedad, o la supervivencia de pacientes con cáncer de mama no se encuentra evaluado, por eso se realiza esta revisión sistemática de la literatura disponible en las revistas científicas a nivel mundial que permita conocer la efectividad y utilidad de la mamoglobina como factor pronóstico de recaída tumoral.

## 4. Marco Teórico

### Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es una entidad nosológica en la que suceden alteraciones no reparadas del ADN con crecimiento no controlado de las células, usualmente en las estructuras glandulares de la mama (3).

Según datos de la IARC, entidad asociada a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo, siendo el cáncer más frecuente entre las mujeres con un estimado de 1,7 millones de casos nuevos diagnosticados en el año 2012 (25% del total de cánceres), con un poco más de casos en regiones menos desarrolladas 883.000 vs 794.000 en las regiones más desarrolladas (1).

En Colombia el cáncer de mama es la neoplasia más prevalente en mujeres, Según estimaciones de la IARC para el año 2012, se presentaron aproximadamente 8.686 (12,2%) casos nuevos y 2.649 muertes por esta causa. Con una tasa de incidencia estimada de 30 por 100.000 mujeres (3). La mortalidad por cáncer de mama ha venido en aumento, cerca del 12% de las muertes en mujeres son atribuibles directamente a este tipo de neoplasia maligna (3).

La distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de seno es más alta en capitales de los departamentos por tener una mayor capacidad diagnóstica, pero también por tener factores de riesgos que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad (sedentarismo, IMC, menor fecundidad, uso de hormonas exógenas) (28).

De los casos de cáncer de seno diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología el 60% se encuentran en estadios clínicos tardíos (III y IV) y un 4.8% en estadios tempranos (in situ y I) (21). El tipo histológico más frecuente es el

carcinoma ductal infiltrante con el 79% de los casos y la edad más frecuente de presentación es de los 45 a los 60 años (29).

## **Factores de Riesgo**

Existen más de 40 factores de riesgo asociados al cáncer de seno(29), como:

1. Sexo: En hombre se presenta solo un 0.6%.
2. Edad: Comienza el riesgo a partir de los 35 a 40 años. Con una máxima frecuencia entre los 45 y 50 años Hasta los 55 a 60 años. Disminuyendo hasta los 80-90 años (30).
3. Genética: Incidencia entre 5-10% de los casos. Con antecedentes familiares de cáncer de seno puede llegar a ser 4 veces mayor, y si hay múltiples consanguíneos el riesgo puede aumentar de 5-9 veces (31).
4. Menarquia precoz y menopausia tardía: Se da secundario a la prolongada exposición de estrógenos sobre el epitelio mamario (32, 33).
5. Paridad: Más frecuente en nulíparas o con pocos hijos o con paridad en mayores de 36 años.
6. Terapia de remplazo hormonal: Por exposición hormonal externa
7. Lesiones Mamarias: Hiperplasia ductal
8. Mujeres de raza blanca.
9. Países desarrollados, por factores de riesgo o mayores programas orientados a la detección.
10. Dieta rica en grasas saturadas, de origen animal.
11. Índice de masa corporal elevado: Se da por la acumulación de estrógenos en la grasa.
12. Radiación.

## **Diagnóstico**

### **Tamizaje cáncer de mama**

Actualmente, las pruebas que se utilizan para el tamizaje en cáncer de mama son el autoexamen, el examen clínico del seno, la mamografía y la ecografía mamaria. Sin embargo, la sensibilidad del autoexamen y el examen clínico del seno no supera el 60% y la mamografía, solo identifica el 85% de los tumores (34).

El diagnóstico de cáncer de mama es establecido por biopsia de una lesión palpable o detectada por imagen. La biopsia con aguja guiada por imagen es el abordaje de elección para el diagnóstico, aunque también se emplea la biopsia por aspiración con aguja fina, la cual tiene una alta tasa de falsos negativos, significando que un resultado negativo requiere evaluación adicional. Lo ideal sería realizar una biopsia TRUCUT (6, 22).

El examen del material obtenido en la biopsia, proporciona información inicial sobre propiedades de tumor, incluyendo el tipo histológico y grado, estado de los receptores hormonales, estado de HER-2, Ki67 y la presencia de invasión linfovascular, permitiendo así establecer junto con un examen clínico completo y estudios de extensión, una estadificación prequirúrgica para definir manejo de la enfermedad (6, 22).

Los sitios comunes de metástasis de cáncer de mama son: hígado, pulmones y huesos, los cuales son evaluados en todas las pacientes con radiografía de tórax, ecografía hepática y gammagrafía ósea (Estudios de extensión). Se debe realizar imágenes de la mama contralateral para buscar tumores multicéntricos. En caso de lesiones sospechosas de metástasis, se deberá complementar los estudios con TAC contrastados o imágenes que caractericen la lesión (6).

La resonancia nuclear magnética (RNM) puede utilizarse en casos seleccionados para definir la extensión del tumor, búsqueda de tumor primario desconocido, prótesis mamarias, evaluación de mamas densas que no pueden ser evaluadas por otra imagen y pacientes con alto riesgo de presentar cáncer de mama entre las que se cuentan, portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 (6, 22).

El Colegio Americano de Radiología ha emitido recomendaciones para unificar la terminología empleada en los informes mamográficos de las lesiones mamarias. Se denomina el Sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System)(35):

Tabla 2. Categoría BIRADS

<b>CATEGORIA</b>	<b>DEFINICION</b>
0	Estudio incompleto, requiere estudios complementarios
1	Mamografía normal. Continuar pesquisa
2	Hallazgos de benignidad. Continuar pesquisa
3	Hallazgos probablemente benignos. Se sugiere control frecuente
4	Sospechoso. Tomar biopsia
5	Alta sospecha de malignidad. Se debe tomar biopsia y tratar

El diagnóstico subclínico de patologías mamarias, son los que se dan antes de dar sintomatología, casi siempre por el uso de la mamografía.

### **Tratamiento del cáncer de mama**

El tratamiento se realiza de acuerdo al sistema de clasificación del tumor, condiciones generales de salud de la paciente, estado de los receptores hormonales y la libre decisión de la paciente de aceptar el tratamiento (3).

El sistema TNM es el intento más aceptado para la clasificación y estadificación de los tumores. La etapa clínica es un elemento que puede guiar la conducta terapéutica, además de ser un factor pronóstico para la paciente, ya que no se comportan iguales las pacientes en estadios diferentes. Los estadios 0, I y II son los de mejor pronóstico; más del 70% de dichas pacientes están vivas a los 5

años, mientras que las que están en etapa III mueren más rápido, más del 50% fallecen antes de los 5 años, y casi todas antes de los 10 años. Las pacientes de peor pronóstico son las de estadio IV; todas mueren antes de los 2 años(36).

Los pacientes con cáncer de seno en estadio temprano se someten a cirugía primaria en el seno (mastectomía) y resección de nódulos regionales con o sin radioterapia (RT). Luego del tratamiento local definitivo, la terapia sistémica adyuvante puede ser ofrecida basándose en las características del tumor primario, como el tamaño del tumor, grado, número de ganglios linfáticos afectados, el estado de los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR), y la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (37).

La terapia conservadora (BCT) se compone de una cirugía conservadora de la mama (cuadrantectomía) más radioterapia (RT). Los objetivos son proporcionar la supervivencia equivalente a la mastectomía, un seno cosméticamente aceptable, y una baja tasa de recurrencia en la mama. La terapia permite a los pacientes con cáncer de mama invasivo preservar su seno sin sacrificar los resultados oncológicos. BCT exitosa requiere la completa eliminación quirúrgica del tumor (con márgenes quirúrgicos negativos) seguido de dosis moderada de radioterapia para erradicar cualquier enfermedad residual. Entre las mujeres con cáncer de seno operable, los estudios aleatorizados han demostrado equivalencia entre la mastectomía y la terapia conservadora del seno más radioterapia adyudante con respecto a la supervivencia global y tiempo libre de enfermedad (37, 38).

La terapia conservadora se encuentra contraindicada en mujeres con enfermedad multicéntrica de la mama, tamaño del tumor en relación con la mama, La presencia de calcificaciones malignas difusas que aparecen en las imágenes (mamografía o RM), antecedentes de radioterapia en el seno, embarazo y márgenes positivos persistentes a pesar de los intentos de resección. La radioterapia post-mastectomía es indicada para pacientes con alto riesgo de recidiva local, tales como aquellos con cáncer que afecta los márgenes profundos,

ganglios linfáticos axilares patológicamente involucrados y tamaño tumoral (39).

La evaluación de los nodos regionales depende de si el compromiso axilar se sospecha antes de la cirugía. Para los pacientes que presentan ganglios linfáticos axilares clínicamente sospechosos, un manejo preoperatorio incluye ecografía más la AAF o biopsia, los cuales pueden ayudar a determinar el mejor enfoque quirúrgico. Para los pacientes con una biopsia positiva, la disección de los ganglios axilares se debe realizar en el momento de la cirugía de mama. Los pacientes con examen axilar clínicamente negativos deben ser sometidos a un ganglio centinela en el momento de la cirugía. Una evaluación más profunda de los nodos regionales depende de los hallazgos en el ganglio centinela (39).

Los pacientes que tienen uno o dos ganglios centinelas patológicos pueden no requerir una disección completa de los ganglios axilares.(40) Sin embargo, si los pacientes tienen tres o más ganglios centinela patológicos deben ser sometidos a una disección de ganglios linfáticos axilares, para determinar de forma individualizada, teniendo en cuenta todos los demás factores de riesgo del tumor, el estado y el rendimiento y así como comorbilidades del paciente (39).

La terapia sistémica se refiere al tratamiento médico del cáncer de mama mediante la terapia endocrina, quimioterapia y/o terapia biológica. Las características del tumor predicen qué pacientes son susceptibles de beneficiarse de tipos específicos de terapia. Por ejemplo, los pacientes con receptores hormonales positivos se benefician del uso de la terapia endocrina. Además, los pacientes con HER2 positivo se benefician del tratamiento dirigido al HER2 (41).

Para los pacientes con receptores de estrógenos/progesterona y HER2-negativo, se conoce como cáncer de mama triple negativo, se prefiere administrar quimioterapia adyuvante si el tamaño del tumor es  $\geq 0.5$  cm. Debido a que estos pacientes no son candidatos para la terapia endocrina o tratamiento con agentes dirigidos a HER2, la quimioterapia es la única opción para el tratamiento

adyuvante, después o antes de la radioterapia. Los pacientes con un cáncer de mama triple negativo <0,5 cm de tamaño no requieren quimioterapia adyuvante en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes con receptores hormonales positivos, se recomienda la quimioterapia neoadyuvante en el lugar de la terapia endocrina. La quimioterapia se asocia con mayores tasas de respuesta en un período de tiempo más corto (42).

Los pacientes con cáncer de mama con el receptor HER 2, se puede usar un agente dirigido al receptor HER2, por ejemplo, trastuzumab y/o pertuzumab, los cuales deben ser añadidos a la pauta de quimioterapia (41).

Todos los pacientes deben someterse a una cirugía después de la terapia sistémica neoadyuvante, incluso si no tienen una respuesta clínica y/o radiológica completa. Además, los pacientes que experimentan progresión durante el tratamiento sistémico neoadyuvante deben proceder con la cirugía, en lugar de cambiar el régimen de quimioterapia (6, 22).

## **Pronóstico**

El pronóstico de una paciente con cáncer de mama está determinado por numerosos factores: personales, familiares, propios del tumor y estadio clínico. El compromiso ganglionar sigue siendo el más importante de ellos con una supervivencia libre de enfermedad a 10 años del 70-80% si los ganglios son negativos, de 35 a 40% cuando 1 a 3 ganglios son positivos y de 10 a 15% cuando existen más de 10 ganglios comprometidos por tumor. El grado histológico, el tamaño tumoral y la positividad de receptores de estrógenos, progestágenos y Her-2, son marcadores pronósticos utilizados en todo el mundo que condicionan el tipo de tratamiento empleado (13, 14, 43).

## **Marcadores de uso más frecuente**

## **Expresión de *HER-2/neu***

El receptor HER-2 / neu también conocido como C-erb B2 (HER-2), es un Protooncogén localizado en el cromosoma 17, está amplificado y sobreexpresado en 15-25% de Carcinoma de mama invasivo con mal pronóstico asociado.(44) El mecanismo por el cual la amplificación/sobreexpresión ocurre es aún desconocido. El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2/neu o c-erb-B2) es un protooncogen mapeado en el cromosoma 17 (44).

Se ha demostrado que los niveles elevados de *HER-2/neu* están asociados con un pronóstico clínico pobre y una supervivencia disminuida en las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, y ello podría ayudar en el tratamiento de la enfermedad. En los años de la década del 80 fue desarrollado un anticuerpo monoclonal (4D5) que puede inhibir el crecimiento y proliferación de células que sobreexpresan el *HER-2/neu*. En 1998 este anticuerpo monoclonal (trastuzumab o herceptina) se aprobó para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.(36, 44)

Inicialmente, se describió una asociación inversa entre HER-2 y la Positividad de los receptores hormonales, pero Posteriormente se informó que el 50% de los pacientes con tumores con HER-2 positivo también tienen receptores hormonales positivos.(45)

## **Receptores hormonales**

El estrógeno es un mitógeno importante que ejerce su actividad uniéndose a su receptor, se encuentran en el 50-80% de los cánceres de mama. Los estudios han demostrado que el 55-60% de las mujeres con tumores de mama con receptores de estrógenos positivos responden a terapia hormonal aditiva o ablativa (44).

La Progesterona es un marcador útil en la predicción del comportamiento del carcinoma de mama. Se expresa en el 60-70% de carcinomas de mama invasivos con una mayor positividad en la edad avanzada y mujeres postmenopáusicas (44). La presencia de receptores hormonales (estrógenos y Progesterona) en el tejido tumoral se correlaciona con la respuesta a la terapia hormonal y a la quimioterapia (46).

Los tumores mejor diferenciados tienen más probabilidades de ser estrógenos y Progestágenos positivo y tienen un Pronóstico relativamente mejor. Los pacientes con Tumores más grandes, con morfología poco diferenciada, con metástasis a ganglios linfáticos axilares y Estadio tumores avanzados tienen más posibilidades de tener receptores hormonales negativos (44).

Aproximadamente el 70% de los canceres de mama invasivos expresan receptores de estrógeno, y la mayoría con receptores de estrógeno positivos también expresan el receptor de progesterona (47).

### **Citoqueratina 19 (CK-19)**

La citoqueratina 19 (CK19), es una proteína del citoesqueleto expresada en células epiteliales pero no mesenquimatosas, ha sido el marcador más ampliamente estudiado para la detección del factor pronóstico independiente de CTC para la micrometástasis del cáncer de mama, se ha demostrado que la detección de células CK19mRNA+ (positiva) antes del inicio de la quimioterapia adyuvante es un factor pronóstico independiente para la recurrencia de la enfermedad y la supervivencia disminuida en pacientes con cáncer de mama temprano (48, 49).

### **Mamoglobina como marcador pronostico**

En 1996 se aisló el material genético de la mamoglobina por Watson y Fleming, como un Nuevo marcador específico del seno y de cáncer de mama asociado

(50). Su gen se localiza en el cromosoma 11q12.2 con una longitud de aproximadamente 4500 pb, conformada por 3 exones y 2 intrones. La secuencia de ARNm tiene un tamaño de 503 pb y se conoce una isoforma de 273 pb. La mamoglobina es un miembro de la familia de la secretoglobinas y codifica una proteína de 93 aminoácidos con un peso molecular de 8.48 KDa. Su secuencia de aminoácidos presenta similitudes con la uteroglobina, ya que forman parte de un grupo de genes sobre el cromosoma 11q12.2. Se ha evidenciado que la MAG forma un complejo covalente con lipofilina b(LPB) por medio de puentes disulfuro (50).

La función de la Mamoglobina no se conoce. Se ha demostrado por técnica de RT-PCR que la expresión mamoglobina se limita a la glándula mamaria y que el mRNA de la mamoglobina es altamente detectable en líneas celulares de cáncer de mama y tumores primarios de mama en comparación con otros tejidos de la mama no malignos. Sin embargo, su expresión no aumentó la tasa de crecimiento de la línea celular, lo que indica que no es probable que participen en la función de división celular (51). También se espera que la mamoglobina sea secretada fácilmente a partir de los tumores de mama, con la producción de autoanticuerpos detectables en el suero de pacientes con cáncer de mama y las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, planteando la idea, de si esta puede ser utilizada como un marcador para cáncer de mama (51).

Varios estudios han evaluado la expresión de la mamoglobina en cáncer de mama. En un análisis de biopsias de tumores de mama, los niveles de mRNA de la mamoglobina se incrementaron en 23% de los pacientes de cáncer de mama (50). Un análisis de 13 tejidos tumorales de mama utilizando hibridación in situ, Leygue y col demostraron que la mamoglobina fue solo expresada en las células epiteliales tumorales, y no en las células inflamatorias o del estroma (52). En concordancia, Zach y col no detectaron mRNA de la mamoglobina en útero, ovario o leucocitos (53).

La mamoglobulina humana se ha utilizado como un marcador en varios estudios para detectar CTC en el cáncer de mama, y con una alta especificidad. Sasaki y col estudiaron 455 tumores de diversos órganos, encontrando que la expresión de la mamoglobulina humana sólo se detectó en los cánceres de mama, a excepción de un tumor del endometrio (54). En un estudio de Roncella y col se detectó de ARNm de la Mamoglobulina por técnica de RT-PCR en 156 de los 165 (95%) casos analizados de cáncer de mama, todas las muestras procedentes de 66 controles sanos y 151 pacientes con enfermedad benigna de mama fueron negativas para la Mamoglobulina. En conclusión, el mRNA de la mamoglobulina humana parece ser un marcador específico de células epiteliales de mama (24).

Además, un número de estudios han demostrado que la Mamoglobulina es más específica que otros marcadores. En un informe donde se comparó la especificidad y sensibilidad de la expresión de la mamoglobulina, EGFR y CK-19 como marcadores de células tumorales circulantes en la sangre periférica de pacientes con cáncer de mama metastásico, la mamoglobulina resultó ser más específico que el EGFR y CK-19. Un resultado positivo para la mamoglobulina se correlacionó significativamente con el estado ganglionar y metástasis a distancia, los niveles de CA15-3 en suero, y la expresión de EGFR y CK-19 en sangre de pacientes con cáncer de mama no se correlacionó con la expresión de la mamoglobulina (55).

Yung-Chang Lin y col, en el 2003 encontraron diferencias significativas entre los niveles de mamoglobulina y la enfermedad metastasica, no se encontraron diferencias significativas con respecto a los otros factores pronosticos como son tamaño tumoral, estadio, grado, receptores hormonales de estrogénos, progestagenos y Erb 2 (56). O'Brien y cols, encontraron en el 2005 una relación inversa entre mamoglobulina y estadio tumoral, pero no encontró correlación entre la mamoglobulina con el grado y el tamaño del tumor. La mamoglobulina se asocia a buen pronóstico del cáncer de mama, su uso más inmediato es detectar micrometastasis (9).

Zehentner, B. y cols encontraron en 2004 una correlación significativa entre la mamoglobina sérica con el estadio y el tamaño tumoral (57). Span, P. y cols en el 2004 encontraron que la expresión de altos niveles de mamoglobina está 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 (58). Núñez-Villar 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 (59).

## **5. Objetivos**

### **5.1 Objetivo general**

Describir la efectividad y utilidad de la mamoglobina sérica como predictor de riesgo de recaída tumoral en cáncer de mama por medio de una revisión sistemática de la literatura.

### **5.2 Objetivos específicos**

- Describir la literatura disponible acerca del uso de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral del cáncer de mama utilizando la estrategia PICO.
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados acerca del uso de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral del cáncer de mama por medio de la escala Newcastle-Ottawa y el Instrumento Cochrane.
- Describir las medidas de efecto utilizada en los estudios donde se evalúa la mamoglobina como predictor de riesgo de recaída tumoral en pacientes con cáncer de mama.
- Dar una recomendación basados en la literatura disponible sobre el uso de la mamoglobina como marcador de recaída tumoral en cáncer de mama.

## **6. Hipótesis**

La mamoglobina sérica es altamente específica en líneas celulares de cáncer de mama y tumores primarios de mama, en comparación con otros tejidos de la mama no malignos, por lo que se plantea que la detección de este marcador en pacientes con cáncer de mama, puede desencadenar en un mayor riesgo de recaída luego del tratamiento antineoplásico. Esta revisión sistemática muestra los estudios disponibles que utilicen la mamoglobina en el riesgo de recaída y la magnitud asociada con este desenlace, para dar una recomendación acerca de su utilidad en la predicción de la recaída.

## **7. Metodología**

### **7.1 Tipo de estudio(60)**

Se realizó un estudio tipo revisión sistemática de la literatura.

### **7.2 Métodos De Búsqueda**

Primero se realizó una búsqueda a través de las siguientes bases de datos: Medline, Embase, Cochrane, Library y Scielo. También se realizó una búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) y, por último se realizó una búsqueda manual a través de las referencias de los estudios seleccionados siguiendo la estrategia de bola de nieve. Se realizó una búsqueda de literatura gris en las bases de datos de universidades.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: Mujeres, Cáncer de Seno, Mamoglobina Humana, Recaída Tumoral Local, Metástasis. No se utilizó ninguna restricción de la búsqueda; se diseñó la estrategia de búsqueda que fuera lo más sensible posible, para evitar la no inclusión de artículos relevantes. Las diferentes combinaciones finales se presentan en la tabla 2.

Tabla 3. Combinaciones de búsqueda en diferentes bases de datos.

Fuente de información	Sintaxis de búsqueda	Resultados
Medline	<i>((("Mammaglobin A"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh])</i>	88
EMBASE	<i>((('mammaglobin'/exp or mammaglobin and ('breast cancer'/exp or 'breast cancer')) and 'metastasis') and 'prognosis')</i>	86
The Cochrane library	<i>((("Mammaglobin) AND "Breast cancer") AND ("Metastasis") OR "Recurrence"[Mesh])</i>	5
Scielo	<i>Mamoglobina and "cancer de seno"</i>	1

En la página de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) no se encontró ningún estudio en conducción. No se encontró artículos en la búsqueda en literatura gris.

### 7.3 Criterios de selección

#### 7.3.1 Criterios de inclusión de los estudios

- Se seleccionaron ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios analíticos de cohorte.
- Estudios cuyo objetivo primario consistiera en la evaluación de la mamoglobina como predictor de recaída.
- Estudios con evaluación de niveles séricos de mamoglobina antes de tratamiento y hasta la presentación de recaída.
- Seguimiento mínimo de 12 meses.

#### 7.3.2 Criterios de exclusión de los estudios

- Estudios en idiomas diferentes al español e inglés.
- Cartas al editor o editoriales.

## **7.4 Tipos de desenlaces**

Se analizaron los siguientes desenlaces:

### **7.4.1 Desenlace primario**

- Recaída tumoral.
- Supervivencia.

### **7.4.2 Desenlaces secundarios**

- Tipo de estudio.
- Tipo de cáncer.
- Marcadores séricos de cáncer de mama.

## **7.5 Análisis de la información**

Se realizó un análisis descriptivo cualitativo de los estudios incluidos, a través de los siguientes pasos:

### **7.5.1 Identificación de los estudios**

De las búsquedas realizadas primero se revisaron en su totalidad los títulos y los resúmenes de los resultados, buscando identificar los estudios con criterios de inclusión, posterior se obtuvo el documento completo y se revisó para determinar si se incluía en la revisión. Esta actividad fue realizada por 2 investigadores de manera independiente, en caso de discrepancias fueron resueltos por consenso.

Se explicó el motivo de los estudios excluidos luego de leer el documento completo (Anexo I).

### **7.5.2 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios**

Se evaluó el riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios observacionales utilizando la escala Newcastle-Ottawa, el riesgo de sesgo de los estudios intervencionistas se evaluaron por medio de la Herramienta de la Colaboración Cochrane. Primero se realizó un entrenamiento en los instrumentos utilizando los manuales educativos presentes en la página de The Ottawa Hospital Research Institute(61) y The Cochrane Colaboration Group(62). Luego se realizó un ejercicio donde se evaluó un estudio observacional de cohorte y un ensayo clínico, seleccionados de manera aleatoria (no incluidos en la revisión). Las dudas fueron resueltas y se realizó retroalimentación por parte del asesor metodológico.

La evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo fue realizado por los dos autores y las diferencias fueron resueltas por medio de consenso.

### **7.5.3 Extracción de la información**

Luego de la lectura de cada artículo se extrajo información relevante de los estudios como la frecuencia de mamoglobina positiva en la población global y de acuerdo al estadio tumoral, presencia de nódulos y de marcadores hormonales. Se presentó el seguimiento realizado a los participantes en cada estudio, y la frecuencia de toma de mamoglobina; también se extrajo la frecuencia de positividad de otros marcadores tumorales empleados.

Se la recaída en los pacientes con mamoglobina positiva como frecuencias absolutas y relativas, así como la supervivencia libre de recaída y supervivencia global utilizando la función de Hazzard Ratio, y curvas de supervivencia Kaplan Meier con test de log rank. Se reportaron los modelos univariados y multivariados.

#### **7.5.4 Nivel de evidencia**

Se empleó la clasificación del nivel de evidencia del Center of Evidence Based Medicine.(34) La clasificación se presenta en el anexo II.

## 8. Consideraciones éticas

De acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, ahora Ministerio de Salud y de la Protección Social, es considerado como un estudio ***sin riesgo***, ya que se trata de una revisión sistemática, y utiliza fuentes de información secundaria.

## 9. Resultados

### Resultados de la búsqueda sistemática de la literatura.

La búsqueda electrónica inicial arrojó 180 referencias, se excluyeron 162 artículos por carecer de relevancia en el título y en el resumen (figura 2). Se seleccionaron 18 artículos para revisión completa, se excluyeron 4 artículos y se revisó el documento completo de 14 artículos. Luego de aplicar los criterios de selección se excluyeron 6 artículos, y se incluyeron en la revisión 8 referencias (figura 1).

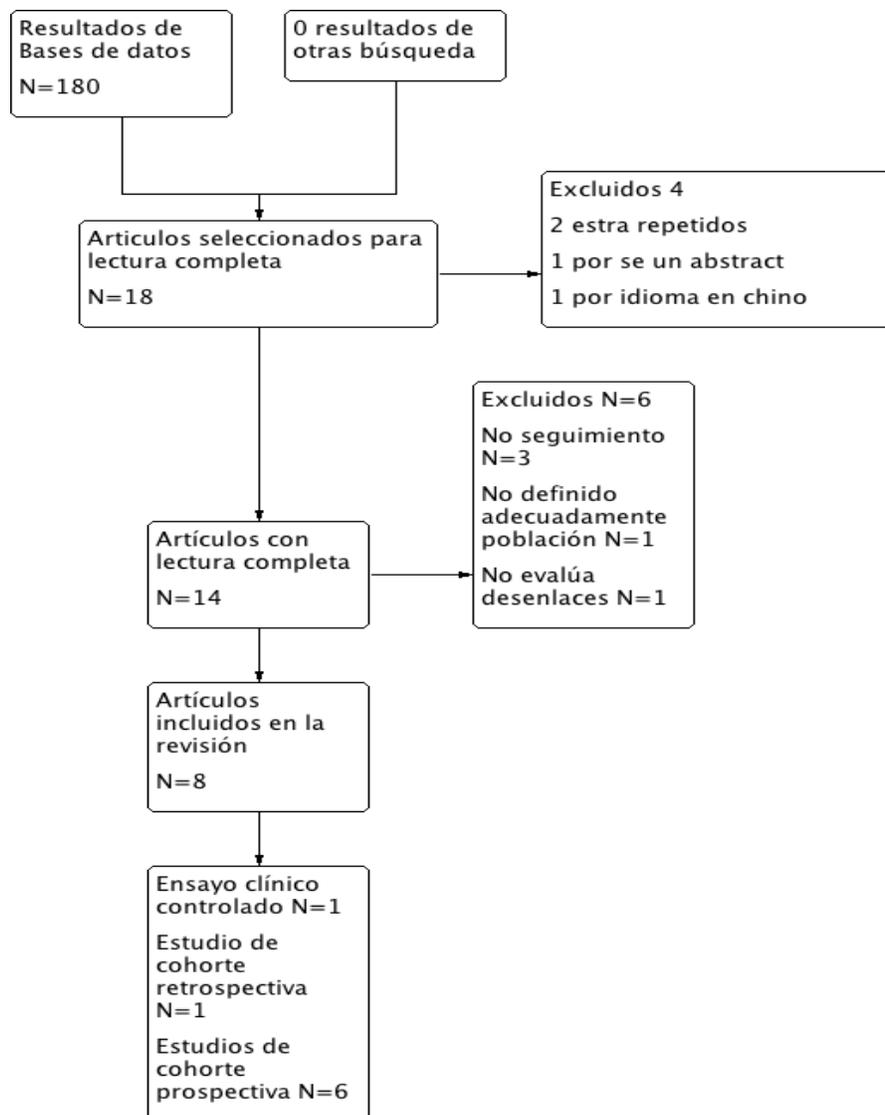


Figura 2. Flujograma de búsqueda de la literatura.

## Evaluación de la calidad metodológica y grado de recomendación.

En la tabla 4 se presentan el autor, título, tipo de estudio, país de conducción del estudio, el nivel de evidencia y grado de recomendación. Cuatro estudios se condujeron en Europa, dos en Estados Unidos, uno en China y uno en Egipto.

***Tabla 4. Características generales de los estudios incluidos.***

Id	Autor	Título	Tipo de estudio	País	Evidencia	Recomendación
1	Reinholz MM y col (63)	Cytokeratin-19 and Mammaglobin Gene Expression in Circulating Tumor Cells from Metastatic Breast Cancer Patients Enrolled in North Central Cancer Treatment Group Trials, N0234/336/436/437	Longitudinal prospectivo	Estados Unidos	4	C
3	Chen Y y col.(64)	Detection of cytokeratin 19, human mammaglobin, and carcinoembryonic antigen-positive circulating tumor cells by three-marker reverse transcription-PCR assay and its relation to clinical outcome in early breast cancer	Longitudinal prospectivo	China	2b	B
5	Marques ARy col(65)	Detection of human mammaglobin mRNA in serial peripheral blood samples from patients with non-metastatic breast cancer is not predictive of disease recurrence	Longitudinal prospectivo	Portugal	2b	C
6	Ntoulia M, y col(66)	Detection of Mammaglobin A-mRNA-positive circulating tumor cells in peripheral blood of patients with operable breast cancer with nested RT-PCR	Longitudinal prospectivo	Grecia	4	C
9	Verbanac K.M. y col(67)	Long-term follow-up study of a prospective multicenter sentinel node trial: Molecular detection of breast cancer sentinel node metastases	ECA	Estados Unidos	1C	B
10	Bitisik Oy col(68)	Mammaglobin and maspin transcripts in blood may reflect disease progression and the effect of therapy in breast cancer	Longitudinal prospectivo	Turquía	4	C
12	Radwan WM y col(69)	Peripheral blood mammaglobin gene expression for diagnosis and prediction of metastasis in breast cancer patients.	Longitudinal prospectivo	Egipto	4	C
14	Ignatiadis M y col(8)	Prognostic Value of the Molecular Detection of Circulating Tumor Cells Using a Multimarker ReverseTranscription-PCR Assay for Cytokeratin 19, Mammaglobin A, and HER2 in Early Breast Cancer	Retrospectivo de muestras congeladas	Grecia	2b	B

ECA= Ensayo clínico aleatorizado.

La tabla 5 muestra los resultados de la evaluación de los artículos observacionales de acuerdo a la escala Newcastle-Ottawa en cada pregunta, y la tabla 11 muestra las puntuaciones dadas a la escala en cada dominio, así como la puntuación

global, observando una variabilidad importante en la calificación, con tendencia a riesgo alto de sesgos. La figura 2 muestra la evaluación del riesgo de sesgo en el único ECA incluido.(67)

Tabla 5. Criterios de la escala Newcastle-Ottawa cumplidos por los estudios observacionales evaluados.

Id	Autor	S1	S2	S3	S4	C1	D1	D2	D3
1	Reinholz MM y col.(63)	C	C	A	A	A	A	B	C
3	Chen Y y col.(64)	B	C	A	A	A y B	B	A	A
5	Marques ARy col.(65)	C	A	A	A	A y B	B	A	C
6	Ntoulia M y col.(66)	B	C	A	A	AyB	B	A	C
10	Bitisik O y col.(68)	C	C	A	A	A	D	A	D
12	Radwan WM y col.(69)	C	C	A	A	NA	B	A	B
14	Ignatiadis M y col.(8)	B	C	A	A	Ay B	B	A	B

Tabla 6. Puntaje de la escala Newcastle-Ottawa.

Id	Autor	Selección 4 estrellas	Comparación 2 estrellas	Desenlace 3 estrellas	Total 9 estrellas
1	Reinholz MM y col.(63)	2	1	1	4
3	Chen Y y col.(64)	3	2	3	8
5	Marques AR y col.(65)	3	2	2	7
6	Ntoulia M y col.(66)	3	2	1	6
10	Bitisik O y col.(68)	2	1	1	4
12	Radwan WM y col.(69)	2	0	5	4
14	Ignatiadis M y col.(8)	3	2	3	8

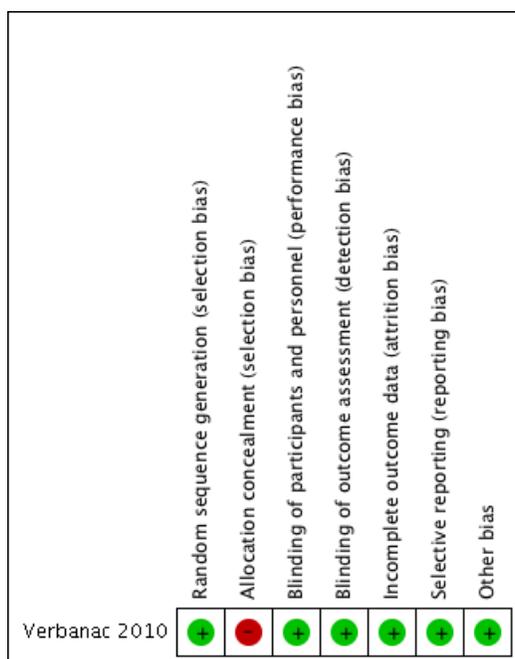


Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo de Ensayos clínicos controlados.

## **Características generales de los participantes**

En el estudio de Reinholz y col,(63) se incluyeron las muestras de pacientes de cuatro estudios de tratamiento neoadyuvante fase II Del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) correspondiente a erlotinib + gemcitabine (N0234; N=59), sorafenib (N0336; N=20), irinotecan +cetuximab (N0436; N=19) y poliglumex + capecitabina (N0437; N=48 pacientes elegibles) (63). Chen y col, incluyeron mujeres con CA de seno temprano antes de la iniciación de la terapia adyudante sistémica, las cuales correspondieron a 5 (10%) pacientes Estadio I, 38 (76%) Estadio II y 7 (14%) Estadio III, con un rango de edad entre 29-69 años (64).

Marques y col incluyeron 320 mujeres y 1 hombre con cáncer de mama. En todos los pacientes la enfermedad se limitó a la mama ya los ganglios linfáticos axilares homolaterales. La edad mediana al diagnóstico fue de 51 años (rango: 22-81). La mayoría de los pacientes presentaron un carcinoma ductal (89,1%), una alta expresión de receptores de estrógeno o progesterona (76,0%) y sobreexpresión no excesiva de HER-2 (81,3%). La afectación de los ganglios linfáticos axilares se detectó en el 57,8% de los pacientes inicialmente tratados con cirugía y en el 71,7% de los tratados con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (65). Verbanac y col incluyeron pacientes con cáncer de mama, excluyendo aquellos con enfermedad en estadio IV o aquellos con ganglios palpables. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca y de 50 años de edad, y tenían enfermedad en estadio I, tumores pequeños y ganglios patológicos negativos (67).

Ntoulia y col (66) incluyeron pacientes con cáncer de mama operable (estadios I y II) antes de la administración de la quimioterapia adyuvante. Se evaluó la mamoglobina en 101 muestras de sangre periférica. La edad promedio estuvo en 53,3 años y 57 (56,4%) eran posmenopáusicas. Setenta (69,3%) pacientes tenían tumores entre 1 a 4 cm, 32 (31,7%) tenían entre uno y tres ganglios linfáticos

afectados y 58 (57,4%) eran RE negativo (66). En el estudio de Radwan y col,(69) la detección de mamoglobina se realizó en 46 mujeres, incluyendo 32 con lesiones malignas de mama, 12 con lesiones benignas de mama y dos mujeres sin lesiones de mama. El rango de edad fue de 19 a 80 años, con un promedio de 49,5 años (69).

Bitisik y col analizaron la transcripción de mamoglobina y maspina en muestras de sangre periférica de 85 pacientes con cáncer de mama, con edad promedio de  $50,7 \pm 10,1$  años, antes y después de la quimioterapia. Todos los pacientes se sometieron a cirugía para resección tumoral (68).

En el estudio de Ignatiadis y col,(8) se incluyeron pacientes con cáncer de mama estadios I a III. La media de edad de los participantes fue de 54 años (rango, 28-75 años), el 66,9% se habían sometido a una lumpectomía. Entre los 175 pacientes, el 41,1% eran premenopáusicas, 66.9% tenían tumores >2 cm, el 44,6% tenían histología grado 3, el 41,1% eran RE negativo, y el 68% tenían infiltración de los ganglios linfáticos axilares.

### **Mamoglobina positiva**

Se encontró un rango importante de resultados positivos de la mamoglobina entre los estudios evaluados, siendo la positividad más baja en el estudio de Ignatiadis M (8) con 8% y más alta en el estudio de Verbanac y col con 97%, aunque en este último solo se reportó la mamoglobina en pacientes con tumor primario (67).

Reinholz y col, reportaron una incidencia de mamoglobina positiva en 33% (IC95%: 23-42) de las participantes y de CK19 positiva en 62% (IC95%: 51-72)(63). En el estudio de Chen y col, 12/30 muestras (40%) de pacientes con cáncer de seno metastásico fueron positivas para mamoglobina, 11/30 (36,7%) muestras fueron positivas para ACE; 17/30 (56,7%) muestras de pacientes con cáncer metastásico dieron positivas para CK19 y 1/20 (5%) muestras de controles

sanos y 3/24 (12,5%) muestras de controles con patología benigna, fueron positivos, mientras ninguna de las 20 muestras de los controles sanos fue positiva para mamoglobina o ACE (64).

En el estudio de Marques y col,(65) 52/278 (18,7%) pacientes reportaron mamoglobina. positiva, mientras Ntoulia y col,(66) reportaron mamoglobina positiva en 14 (13,9%) pacientes con cáncer in situ y en 7/39 (17,9%) con cáncer de mama metastásico. El receptor de estrógeno-progesterona fue positivo en 16/23 (69,5%) pacientes analizados. Los autores no encontraron asociación estadísticamente significativa entre la detección de células mamoglobina positiva y el estado menstrual de los pacientes, etapa de la enfermedad, el tamaño y el grado histológico del tumor, el número de ganglios linfáticos afectados y receptores de estrógeno o progesterona positiva (65).

En el estudio de Bitisik y col,(68) evaluaron la utilidad de la mamoglobina y maspina como marcadores de respuesta terapéutica de 85 mujeres, 10 (11,76%; IC95%: 5,79-20,57) fueron positivos para mamoglobina y 20 (23,5%; IC95%: 15,0-33,97) fueron positivos para maspina y en 4 pacientes (4,7%), se detectaron ambos receptores. Verbanac y col,(67) fue positiva en 187/192 (97%) participantes con tumor primario, y 82% N1 y una especificidad de 99% (68).

En el estudio de Radwan y col,(69) 16/32 (50%) pacientes con cáncer de mama fueron positivos para la transcripción de mamoglobina. El porcentaje de pacientes con mamoglobina positivas aumentó de forma constante con el estadio de la enfermedad: Estadio I: 0/1 (0%), Estadio II: 2/6 (33,3%), en Estadio III: 7/17 (41,2%) y en mujeres en Estadio IV con metástasis en el momento de presentación: 5/5 (100%). Las pacientes con lesiones benignas de mama y los participantes sanos fueron todas negativas para la mamoglobina (69).

En el estudio de Ignatiadis y col,(8) se detectaron células CK19 positivas, mamoglobina positiva y HER2 positiva en 72 (41,1%), 14 (8%), y 50 (28,6%) de

175 participantes mujeres en estadio I a III, respectivamente. La detección de CTC no se asoció significativamente con ninguna de las características clínico-patológicas conocidas, excepto para la detección de mamoglobina que se asoció significativamente con el tamaño del tumor >2 cm (8).

## **Seguimiento**

El seguimiento de los pacientes, así como la manera de recolección de las muestras fue variable entre los estudios. Dos estudios no presenta el tiempo total de seguimiento(8, 64) y cuatro estudios no especificaron la manera cómo se realizó la recolección de muestras (66-69).

Reinholz y col realizaron un seguimiento promedio de 2,3 años. Las muestras de sangre se tomaron en el día 1 del ciclo 1, antes de iniciar la terapia; durante día1 del 1<sup>er</sup>ciclo, semanas 3 y 8; y al final del tratamiento o de la progresión de la enfermedad (63).

Ntoulia y col,(66) realizó una mediana de seguimiento de 24 meses (rango: 1-80 meses). Verbanac y col,(67) realizaron un seguimiento promedio de 7,5 años (rango 0.5–12.9). Radwan WM (69) siguieron 28 participantes por un periodo de 34 meses. Bitsik y col reportaron un periodo de seguimiento de 48 meses (rango 12-74) (68).

Ignatidis y Chen realizaron seguimiento clínico, laboratorio e imágenes cada 3 meses por los primeros dos años luego cada 6 meses por los siguientes 3 años y luego cada año (8, 64).

En el estudio de Marques y col,(65) durante una mediana de seguimiento de 43 meses (rango: 3-74), se recolectaron un total de 1.844 muestras de sangre periférica, de las cuales 241 (13,1%) fueron positivas para mamoglobina; 177

(55,1%) pacientes tuvieron al menos una muestra positiva durante el seguimiento (65).

## **Recaída**

El estudio de Chen y col,(64) los pacientes con CK19 positivos en sangre recayeron con mayor frecuencia que los negativos (55,0% frente a 11,3%;  $p = 0,002$ ). De forma similar, se observaron recaídas con una frecuencia más alta en pacientes con mamoglobina positiva (61,5% frente a 18,9%,  $p = 0,004$ ) o ACE positivo (71,4 frente a 23,3%,  $p = 0,02$ ) (64). En cuanto al ensayo de 3 marcadores, 13/27 (48,1%) pacientes que presentaron resultados positivos detectables de CTC en sangre periférica, desarrollaron recurrencia o metástasis a distancia durante el período de seguimiento, en comparación con 2/23 (8,7%) pacientes en los que no se detectaron los marcadores ( $p = 0,002$ ) (64).

Marques y col,(65) no observaron una diferencia significativa entre la frecuencia de pacientes con mamoglobina positiva basal que posteriormente desarrollaron una recaída (11/49; 22,4%) y de pacientes que permanecieron libres de la enfermedad (41/229; 17,9%;  $p = 0,46$ ). En 10/54 (18,5%) pacientes que recayeron, se detectó la transcripción de hMAM en la última muestra de sangre recogida antes de la recurrencia (65).

Estos autores evaluaron el impacto de la mamoglobina sobre el riesgo calculando el cociente entre el número total de muestras positivas y el número total de muestras analizadas por paciente, denominándolo "HMAM SCORE" (65). El HMAM SCORE no fue significativamente diferente entre los pacientes que recayeron (media:  $0,15 \pm 0,22$ ;  $N=54$ ) y pacientes que permanecieron libres de enfermedad (media:  $0,13 \pm 0,13$ ;  $N=261$ ,  $p=0,29$ ). Por lo que en esta investigación, la detección de mamoglobina en la sangre periférica antes de la administración de quimioterapia neoadyuvante sistémica, así como la frecuencia de la detección de transcripción de mamoglobina en muestras de sangre después de la

administración de quimioterapia sistémica (neo) adyuvante, no se asociaron con el desarrollo de la recurrencia de la enfermedad (65).

Ntoulia y col,(66) encontraron que 36/101 (35,6%) pacientes con cáncer de mama operable desarrollaron metástasis; 9/14 (64,3%) que fueron encontrados positivos para mamoglobina y 27/87 (31%) pacientes negativas, recayeron. Estos resultados muestran una mayor probabilidad que los pacientes con mamoglobina positiva presenten una recaída ( $p=0,01$ ). Durante el mismo periodo de seguimiento, 22/101 (21,8%) pacientes, murieron asociados al cáncer de mama (66).

Bitisik y col,(68) reportaron que la mamoglobina se positivó en 9 pacientes durante el seguimiento y tres de ellos desarrollaron metástasis y de maspina en 7 pacientes después del tratamiento. La recaída de la enfermedad se observó en 11/20 (55%) pacientes en los que transcripciones de maspina inicialmente estaban presentes, pero desaparecieron después de la terapia, diferencia significativa ( $p < 0,004$ ), no se describió cuantos pacientes con mamoglobina positiva recayeron (68). Se encontró correlación estadísticamente significativa entre la positividad de maspina o mamoglobina y los parámetros clínicos como la edad, estadio de la enfermedad, el tipo histológico, los receptores de estrógeno y la progesterona, la presencia de metástasis en la admisión y la localización del tumor (68).

Verbanac y col,(67) encontraron que la mayoría de los pacientes que experimentaron recaída tenían ganglio centinela positivo por análisis molecular (51 de 86; 59%), y esta asociación fue significativa tanto para recaída local (67% mamoglobina positiva;  $p=0,001$ ) y distales (61% mamoglobina positiva;  $p=0,0001$ ) (67). El treinta por ciento (12 de 40) de los pacientes N0 que experimentaron recaída tenían mamoglobina en ganglio linfático positivo, con un riesgo de 3,4 veces más propensos que aquellos negativos ( $p=0,001$ ) (67).

Radwan y col,(69) durante el seguimiento, 5/8 de las pacientes sin metástasis con mamoglobina positiva no mostraron evidencia de recaída en un plazo de 20 meses. Ninguno de los pacientes con mamoglobina negativas desarrollaron metástasis en el seguimiento. De este modo, a finales de los 34 meses de período de seguimiento, la expresión de mamoglobina predijo con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 83,3%, un valor predictivo positivo (VPP) del 77% y el valor predictivo negativo (VPN) de 100% (69).

Ignatiadis y col,(8) reportaron 15/98 (15,3%) recaídas en quienes no se detectaron marcadores en sangre periférica, vs 8/26 (30,7%) recaídas en aquellos con un marcador positivo (CK19 positiva/mamoglobina negativa/ HER2 negativo o CK19 negativa/mamoglobina positiva/HER2 negativa) 20/43 (46,5%) recaídas en pacientes con dos marcadores positivos (CK19 positiva/mamoglobina positiva/HER2 negativa o CK19 positiva/mamoglobina negativa/HER2 positiva) y 6 (75%) recaídas en los 8 pacientes con tres marcadores positivos (CK19 positiva/mamoglobina positiva/ HER2 positiva) (8).

El estudio realizado por Reinholz y col no presentó la recaída en frecuencias absolutas y relativas (63).

### **Supervivencia libre de recaída**

Seis estudios evaluaron la SLR utilizando Hazzard Ratio (HR), y curvas de supervivencia (8, 63-67).

Reinholz y col,(63) reportaron que la SLR para los pacientes con y sin mamoglobina positiva fueron similares, y no hubo asociación significativa (HR: 1,05 [IC95%:0,65-1,69]) (figura 3A), mientras que el HR para los pacientes con CK19 positivo al inicio del estudio fue 1,37 (IC95%: 0,87-2,18; p=0,18) (figura 3B) (63).

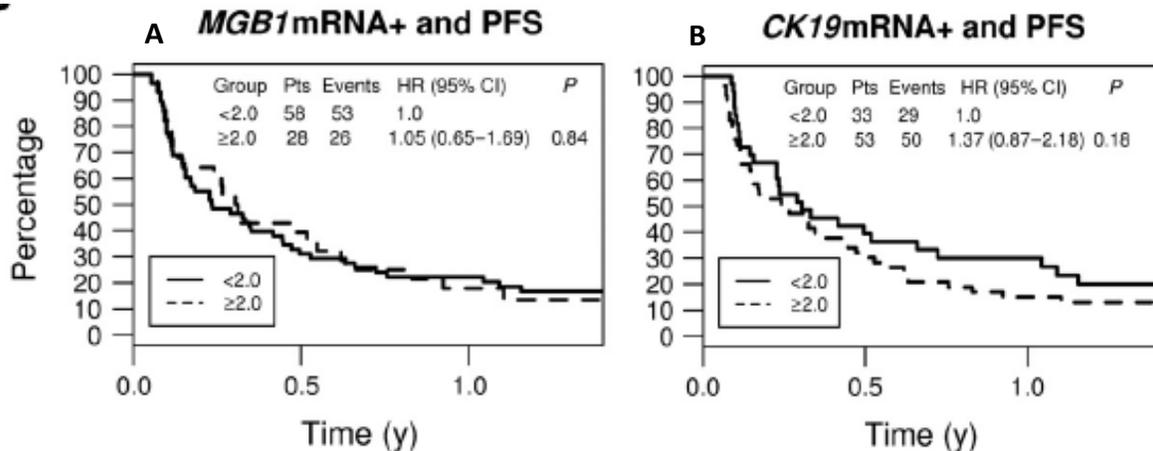


Figura 3. Resultados de supervivencia libre de recaída de acuerdo a resultados de mamoglobina (MGB1mRNA) y CK19mRNA de acuerdo al estudio de Reinholz y col.(63)

El estudio de Chen y col,(64) no evidenciaron que la mamoglobina estuviera asociado con la SLR (HR: 0,990 (0,10-9,80); el análisis multivariado encontró que, la metástasis de ganglios linfáticos (HR: 3,013 [IC95%:1,567-5,793];  $p=0,001$ ), detección de ACE positivo (HR: 13,022 [IC95%: 2,77-61,214];  $p = 0,001$ ), y la detección de 3 marcadores positivos (HR: 12,413[IC95%, 2,158-70,520];  $p=0,002$ ) tuvo un impacto significativo en la SLR (64). Las estimaciones de Kaplan-Meier del SLR fueron significativamente diferentes (log-rank test,  $p=0,000$ ) en favor de los pacientes sin 3 marcadores positivos (Fig. 4) (64).

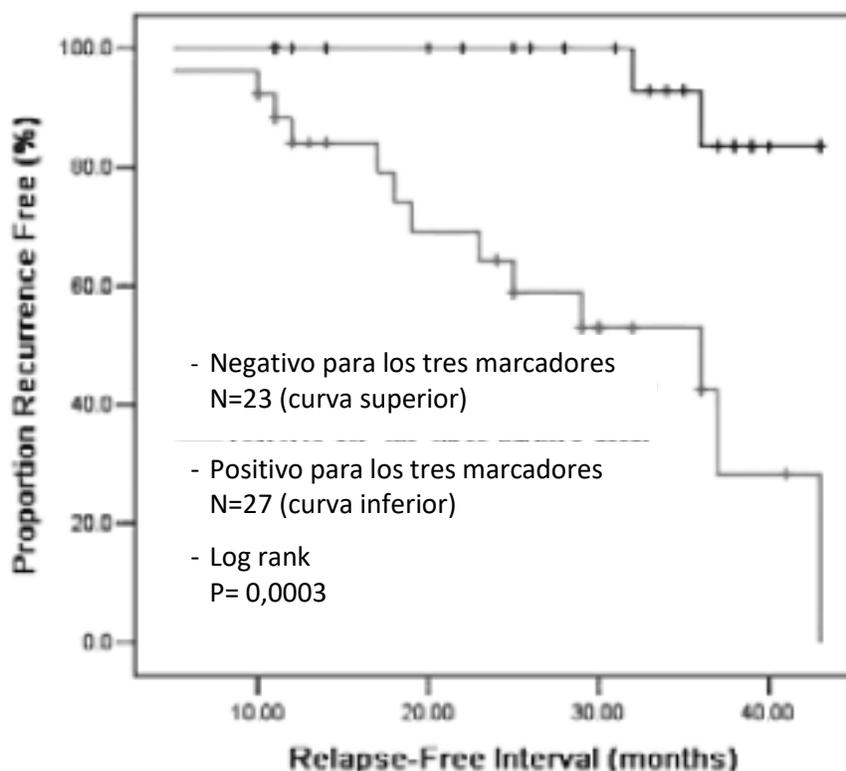


Figura 4. Curvas de intervalo libre de recurrencia para pacientes con cáncer de mama precoz con 3 marcadores (CK19, mamoglobina y CEA) positivos en sangre periférica versus pacientes sin dichas células de acuerdo al estudio de Chen y col.(64)

Marques y col,(65) encontraron en el análisis multivariado de regresión de COX, que la mamoglobina positiva antes de la administración de la terapia sistémica (línea de base), no fue un factor de pronóstico independiente de SLR (HR: 0.989 [IC95%: 0.445–2.200]) (65), mientras que la edad al momento del diagnóstico (HR: 0.970 [IC95%: 0.945–0.995], el estadio T (HR: 1.919[IC95%: 1.395–2.640]), el compromiso de los ganglios linfáticos axilares (HR: 1.127 [IC95%: 1.075–1.183]) y la terapia hormonal (HR: 0.270 (IC95%: 0.132–0.555)) eran importantes factores pronósticos independientes (65). Las estimaciones de Kaplan-Meier de SLR en pacientes con muestras de sangre periférica basal de mamoglobina positiva y negativa no fueron diferentes (Figura 5; p=0,63) (65).

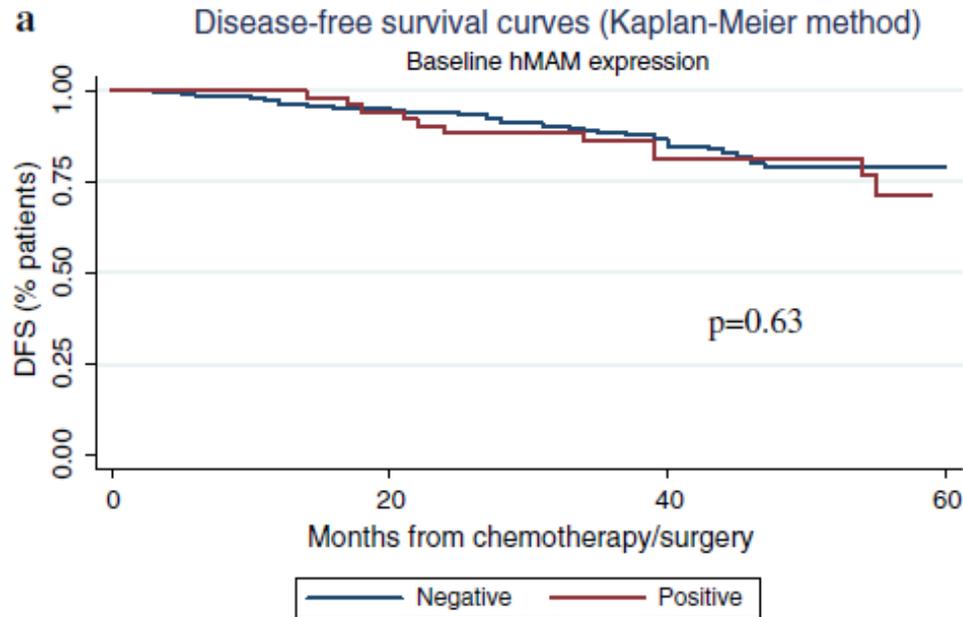


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de la enfermedad de acuerdo a mamoglobina positiva y negativa al inicio del estudio. Tomado del estudio de Marques y col.(65)

En el modelo multivariable de Cox realizado por Ntoulia y col,(66) se encontraron cuatro factores con influencia significativa sobre la SLR: mamoglobina positivas en la sangre (HR: 2,840 [IC95% 1,182-6,828];  $p = 0,020$ ), así como la presencia de más de cuatro ganglios linfáticos axilares implicados (HR: 2,316 [IC95% 1,050-5,104]; $p=0,037$ ), el tamaño del tumor (HR: 1,216 [IC95%: 1,030-1,436];  $p=0,021$ ), el estado premenopáusico y la condición de ER-negativo (HR: 2,497 [IC95%: 1,096-5,693]:  $p=0,029$ ) (66). Las estimaciones de Kaplan-Meier de la SLR para grupos de mamoglobina positivas y negativos fueron significativamente diferentes (Log rank  $p=0,0291$ ) en favor de los pacientes con mamoglobina negativa (figura 6) (66).

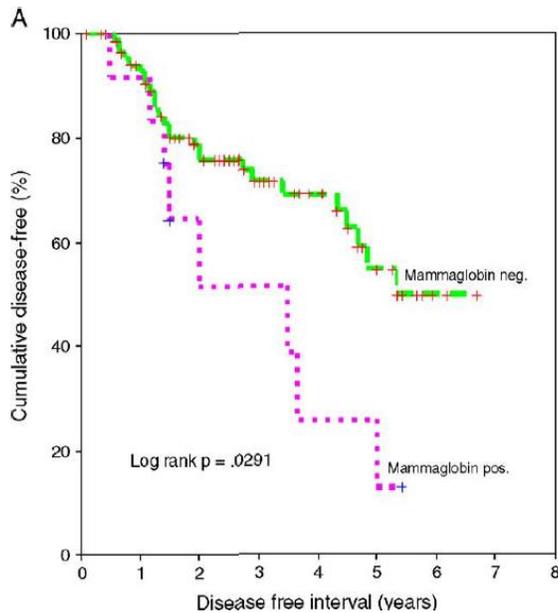


Figura 6. A. Curva de Kaplan-Meier intervalo libre de enfermedad para los pacientes con células de mamaglobina positivo y negativo en la sangre periférica. B. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global para los pacientes con mamaglobina positiva y negativa en la sangre periférica. Tomado del estudio de Ntoulia y col (66).

Verbanac y col,(67) encontró que los pacientes con patología negativa pero mamaglobina positiva del ganglio centinela, tuvieron una SLR significativamente menor en comparación con los pacientes N0 con patología negativa ( $P = 0,038$  mediante análisis log rank). El tamaño del tumor  $>2$  cm (HR: 1.7 [IC95%: 1.3-2.1]), pobre diferenciación (HR: 3,1 [IC95%: 1.3-7,3]), y la mamaglobina (HR: 2,2 [IC95%: 1,0-4.7]), se correlacionó significativamente con la recidiva mediante el análisis univariado (67). Cuando estos factores se incluyeron en el modelo multivariado, solamente el tamaño del tumor se mantuvo constante como un importante predictor independiente de recaída distal (HR: 1,6 [IC95%: 1,2-2,2]) (67).

Ignatiadis y col,(8) encontraron un HR en el modelo multiariado de 2.633 (IC95%: 1.25-5.54), cuando se controló por tamaño tumoral, receptor de estrógeno y los marcadores tumorales CK19 y Her-2. La mediana de SLR estimada fue de 2 años (IC95%, 0-4,1 años) para pacientes con tres marcadores positivos; 7,2 años (IC95%, 6-8,5 años) para los pacientes con dos marcadores positivos, mientras que la mediana de SLR no se alcanzó en los pacientes con ningún o con solo un

marcador positivo (Fig. 7a) (8). Por otra parte, en comparación con los pacientes sin marcadores positivos, los pacientes con un marcador positivo tienen una tendencia no significativa para de SLR más corta ( $p=0,092$ , prueba de log-rank), mientras que los pacientes con dos marcadores positivos tenían SLR significativamente más corto ( $p<0,001$ , log rank test). El estimado de 5 años SLR para los pacientes con tres, dos, uno y ningún marcador positivo fue del 25%, 67%, 76,3% y 86%, respectivamente (8).

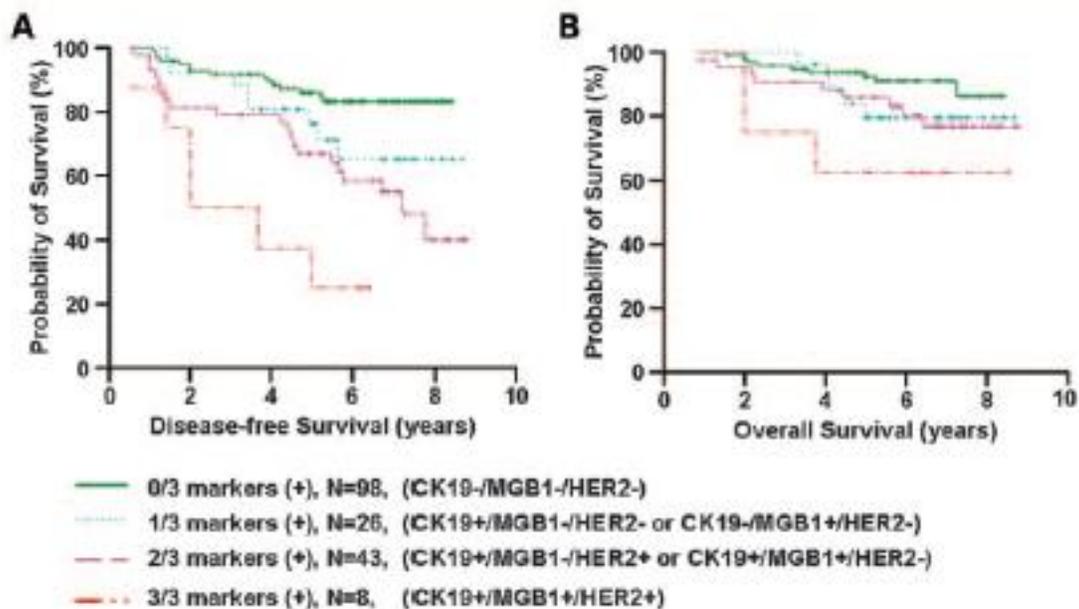


Figura 7. Curva Kaplan Meier de intervalo libre de enfermedad (A) y supervivencia global (B) en grupos de pacientes con cáncer de mama temprano basados en la detección molecular de CTC usando un panel de tres marcadores (CK19, MGB1 y HER2) Tomado de Verbanac y col.(8)

## Supervivencia global

Tres estudios evaluaron el papel de la mamoglobina en la supervivencia global (SG) por medio de Hazzard Ratio y curvas de supervivencia de Kaplan Meier (8, 63, 66).

En el estudio de Reinholz y col,(63) Los análisis univariados mostraron que el grado histológico (HR: 2,28 [IC95%:1,08-4,85]), el número de sitios metastásicos (HR: 2,00 [IC95%: 1,18-3,41]) y CK19mRNA positivo (HR: 2,05 [IC95%: 1,16-

3,62]) fueron predictores independientes de supervivencia global (SG) (63). El HR de SG en pacientes con CK19 positiva y mamoglobina positiva, y para CK19 positiva o mamoglobina positiva fueron de 1,85 (95%:1.07-3,20; P = 0,03) y 1,91 (IC:95%: 1,04-3,51; p=0,04), respectivamente (Figura 8). Al realizar el análisis multivariado el CK19 positivo (HR: 2.72 [IC95%:1.49-4.98; p= 0,001]) y la negatividad del receptor de estrógeno (HR: 2.15 [IC95%:1.23-3.74;p= 0,007]) fueron los únicos predictores de peor pronóstico (63).

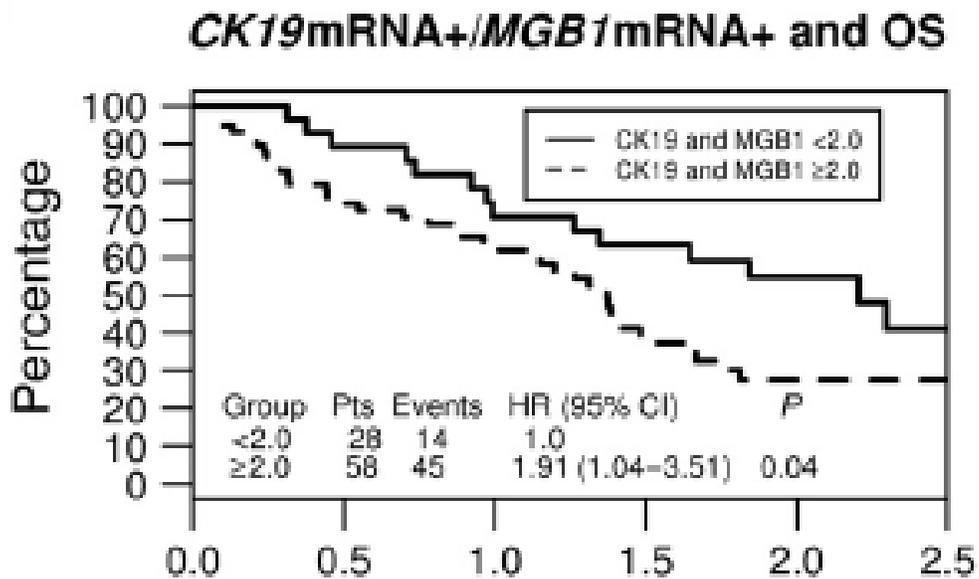
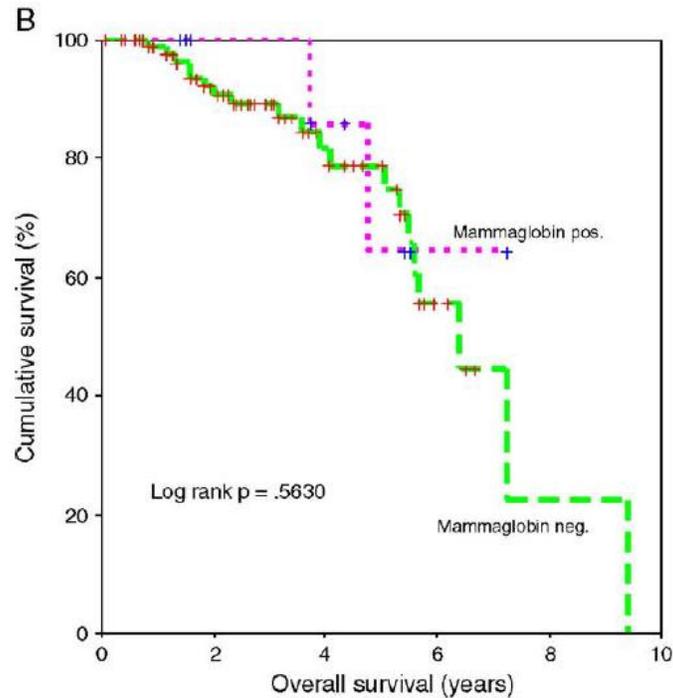


Figura 8. Resultados de supervivencia global de acuerdo a resultados de mamoglobina (MGB1mRNA) y CK19 de acuerdo al estudio de Reinholz y col.(63)

Ntoulia y col, no encontraron que la mamoglobina fuera un factor pronóstico en la SG (HR: 1,53 [IC95%: 0,35-6,69]); solo el tamaño tumoral se asoció con la SG en el análisis univariado (HR: 1,2 [IC95%: 1.06-1,54]) y el multivariado (HR: 1,37 [IC95%: 1.06-1,59]) (66). Las estimaciones de Kaplan-Meier de las tasas de SG en los grupos positivo y negativo para mamoglobina no fueron significativamente diferentes (log rank test, p = 0,5630) (figura 9) (66).



*Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global para los pacientes con mamoglobina positiva y negativa en la sangre periférica. Tomado del estudio de Ntoulia y col (66).*

Ignatidis y col (8) encontraron en el análisis univariado, que la detección de células de mamoglobina (HR: 2.867 [IC95%1.081-7.606]) y CK19 (HR: 2.257 [IC95%1.024-4.977]), se asociaron significativamente con una supervivencia reducida, pero en el análisis multivariado se perdió la asociación tanto para CK19 (HR: 2.102 [IC95% 0.947- 4.665]) como para mamoglobina (2.521 [IC95% 0.942- 6.745]) (8).

En el estudio de Marques y col,(65) 59 de 321 pacientes (18,4%) desarrollaron metástasis y 32 de estos pacientes (54,2%) fallecieron por progresión de la enfermedad, durante el seguimiento (mediana: 43 meses; rango: 3-74). En otros dos pacientes la mortalidad no fue secundaria a cáncer de mama (linfoma y leucemia, respectivamente) (65).

Bitisik y col,(68) no encontraron ninguna asociación en el análisis de supervivencia con la positividad de la mamoglobina (el estudio no presentó valores de resultados de análisis) (68).

### **Resumen global de los estudios incluidos**

La tabla 7 presenta las características de los participantes estudiados en cada estudio, así como la mamoglobina positiva en la población general y de acuerdo al estadio tumoral, presencia de nódulos y de marcadores hormonales. También se muestra la utilización y positividad de otros marcadores tumorales.

La supervivencia libre de recaída y supervivencia global fue evaluada en 6 estudios por medio de Hazzard Ratio (HR).(8, 63-67) La mamoglobina positiva estuvo relacionada con la supervivencia libre de recaída en el estudio de Ntoulia y col.(66) con un resultado de HR en el modelo multivariado de 2,840 (IC95%1,18-6,82), cuando se controló por el tamaño tumoral, receptores de estrógeno y nódulos linfáticos positivos; y en el estudio de Ignatiadis y col con un HR en el modelo multivariado de 2.633 (IC95%: 1.25-5.54), cuando se controló por tamaño tumoral, receptor de estrógeno y los marcadores tumorales CK19 y Her-2(8). La mamoglobina no mostró ningún efecto sobre la supervivencia global (tabla 8).

**Tabla 7. Características generales de los pacientes estudiados en los artículos seleccionados**

Autores	Incluidos	Características	Tratamiento neoadyuvante	Seguimiento	Mamoglo bina positiva	Otro marcado r positivo	Grado histológico tumoral con mamogl obina (+)	Sitios de metastasis y mamogl obina (+)	Receptor es hormonal es y mamogl obina (+)
Reinholz MM (63)	86	Paciente registrado en 4 estudios fase II del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)	Erlotinib mas Gemcitabine (59 pacientes), Sorafenib (20 pacientes), Irinotecan mas Cetuximab (19 pacientes ) y Poliglumex mas Capecitabine (48 pacientes)	Las muestras de sangre se tomaron en el día 1 del ciclo 1, antes de iniciar la terapia; durante día1 del 1º ciclo, semanas 3 y 8; y al final del tratamiento o de la progresión de la enfermedad	28(33%)	CK19 53 (62%)	Mal diferencia do 13/49 (26,5%)	Más de 3 sitios 12/36 (33,3%)	RE o PG 20/44(45, 4%)
Chen Y.(64)	50	Mujeres con CA de seno temprano antes de la iniciación de la terapia adyuvante sistémica; 5 ptes Estadio I (10%), 38 Estadio II (76%) y 7 Estadio III (14%); Edad 29-69 años.	CAF (5-fluorouracil [600 mg/m2, día 1] + epirubicin [50 mg/m2, día 1] + cyclophosphamide [600 mg/m2, día 1] cada 3 sem por 6 ciclos) CMF (cyclophosphamida [600 mg/m2, VO, días 1-14], methotrexate [50 mg/m2, día 1 y 8], y 5-fluorouracil [600 mg/m2, día 1 and 8] cada 4 semanas por 6 ciclos. Pacientes con HER-2 positivo no recibían terapia adyuvante con trastuzumab. Todos los pacientes con con RE y RP positivos recibieron tamoxifeno cada día por 5 años	Examen clínico laboratorios y estudios de imágenes cada 3 meses por los primeros 2 años. Cada 6 meses por los siguientes 3 años y luego cada año	13 (26.0%),	CK19 N=20 (40.0%); ACE 7(14.0%)	Estadio III 7/17 (41,1%)	Más de 9 ganglios 2/4 (50%)	RE 4/21 (19,0%) RP 6/21 (28,5%) HER-2 10/26 (38,4%)
Marques AR(65)	321 (320 mujeres y 1 hombre)	Enfermedad limitada al seno y ganglios linfáticos ipsilaterales	Quimioterapia adyuvate y neoadyudante sin especificar tipo	Las muestras restantes fueron colectadas en cada visita clínica: cada 3 meses durante el primer año, cada 4 meses durante el segundo año, cada 6 meses durante el 3 y 4to año y luego cada año	52/278 (18,70%)	No comparador	NR	NR	HER-2 (+) y mamoglo bina (-) 34/36 (94%) Vs HER-2 (-) y mamoglo bina (+)104/135 (77%)

Ntoulia M(66)	101 pacientes con CA primario 39 con CA metastásico	Pacientes con cáncer de seno operable (Estadio I y II). Después de remover quirúrgicamente el tumor primario y antes de adjuvancia	NR	NR	14 (13.9%)	No comparador	Estadio III 13.3%	Más de 4 ganglios linfáticos: 15.9%	RE 5/14 (12.5%) RP 4/11 (11.1%)
Verbanac KM(67)	547	Pacientes con cáncer de seno (Excluyendo Estadio IV) o nódulos palpables)	NR	Seguimiento a 7,5 años (rango 0.5–12.9)	187/192 con CA primario; (97%)	No comparador	Estadio III 20/22 (90,9%)	Macrometástasis a ganglios linfáticos mayores de 2 mm 154/183 (84,1%)	RE 203/554 (36,6%) RP positivos 173/480 (36,05%) HER-2 35/96 (36,4%)
Bitisik O(68)	85	Cáncer de seno histológicamente confirmados 85 pacientes. Todos los pacientes requirieron intervención quirúrgica. Edad media: 50.7 ± 10.1 años	Cuatro ciclos de AC (ciclofosfamida 600 mg/m2 y doxorubicin 60 mg/m2) en 29 pacientes. Seis ciclos de FAC (ciclofosfamida 500 mg/m2, doxorubicin 50 mg/m2 y 5-fluorouracil 500 mg/m2) en 56 pacientes con alto riesgo .	Muestras de sangre por 48 meses antes y después de la quimioterapia	10 (11.7%)	Maspina 20 (23,5%)	NR	NR	NR
Radwan WM (69)	32	Estadio I 1 (3,1%) Estadio II 6 (18,7%) Estadio III 17 (53,1%) Estadio IV 5 (16,6%) No conocido 3 (9,3%) Edad 49.5 años, rango 19–80.	NR	28 fueron seguidos por un periodo de 34 meses para el desarrollo de metástasis	16/(50%)	No comparador	Estadio III 7/17 (41,2%)	NR	NR

Ignatiadis M (8)	175	<p>Mujeres en estadio I a III con CA de seno antes de la iniciación de la terapia adyuvante. Se excluyó metastasis a distancia por exámenes complementarios El tratamiento consistió en lumpectomía o mastectomía con vaciamiento axilar. A las pacientes con lumpectomía se realizó radioterapia al igual a pacientes con 1-4 más nódulos</p>	<p>Quimioterapia adyuvante con FEC (fluoracil 700 mg/m<sup>2</sup> día 1 más Epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup> mas Ciclofosfamida 700 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas por 6 ciclos o EC-T (Epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup> mas ciclofosfamida 700 mg /m<sup>2</sup> cada 3 sem por 4 ciclos seguidos por docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas por 4 ciclos adicionales o una clasico CMF (ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> dia 1-14 más metrotexate 40 mg/m<sup>2</sup> dia 1 y 8 y Flucoracil 600 mg/m<sup>2</sup> dia 1 y 8 cada 4 semanas por 6 ciclos) Ptes con HER-2 positivo no recibía terapia adyuvante con trasztuzumab, Todos los ptes con Receptores hormonales positivos recibieron 20 mg de Tamoxifeno cada día por 5 años</p>	<p>Examen clínico. Laboratorio e imágenes cada 3 meses por los primeros dos años luego cada 6 meses por los siguientes 3 años y luego cada año</p>	14 (8%)	<p>ACE 72 (41,1%) HER-2 (28,6%)</p>	NR	<p>Más de 4 ganglios 6/14 (42,8%)</p>	<p>RE (+) 7/14 (50%) RP (+) 5/14 (35,7%)</p>
---------------------	-----	--	--	--	---------	---	----	---	--

CA: Cáncer; RE: Receptor de estrógenos; RP: Receptor de progestágenos

***Tabla 8. Efecto de la mamoglobina sobre la supervivencia libre de recaída y supervivencia global.***

	<b>Desenlace evaluado</b>	<b>HR(IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>Desenlace evaluado</b>	<b>HR(IC95%)</b>	<b>p</b>
	<b>Supervivencia libre de recaída</b>			<b>Supervivencia global</b>		
Reinholz1 y col.(63)	<b>Modelo univariado</b>			<b>Modelo multivariado</b>		
	Mamoglobina	1,05 (0,65-1,69)	0,84	CK19 ≥2.0	2,72 (1,49-4,98 )	0,001
	CK19 positivo/ MGB1 positivo	1,36 (0,76-2,43)	0.300	Receptor de estrógeno negativo	2,15 (1,23-3,74)	0,007
Chen y col.(64)	<b>Modelo multivariado</b>					
	Tamaño del tumor	0,991 (0,26-3,66)	0,989			
	Metástasis a ganglio axilar	3,013 (1,56-5,79)	0,001			
	CK19 positivo	1,729 (0,30-9,91)	0,539			
	ACE positivo	13,0 (2,77-61,21)	0,001			
	Mamoglobina positiva	0,990 (0,10-9,80)	0,993			
	Tres marcadores positivos (para cualquiera delosmarcadores)	12,4 (2,15-70,52)	0,004			
Marques y col.(65)	<b>Modelo multivariado</b>					
	Edad de diagnostico	0,970 (0,91-0,99)	0,021			
	Estadiage tumoral	1,919 (1,39-2,64)	<0,001			
	Nódulos linfáticos positivos	1,127 (1,07-1,18)	<0,001			
	Terapia hormonal	0,270 (0,13-0,55)	<0,001			
	Mamoglobina línea de base	0,989 (0,44-2,20)	0,978			
Ntoulia y col.(66)	<b>Modelo multivariado</b>			<b>Modelo univariado</b>		
	Mamoglobina positiva	2,840 (1,18-6,82)	0,020	Tamaño tumoral	1,30 (1,06-1,599)	0,009
	Tamaño tumoral en cm	1,216 (1,03-1,43)	0,021			
	Receptores de estrógenos negativo	2,497 (1,09-5,69)	0,029			
	Nodulos linfaticos >4cm positivos	2,316 (1,05-5,10)	0,037			
Bitisik y col.(68)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Verbanac y col.(67)	<b>Modelo univariado</b>					
	Tamaño tumoral > 2 cm	1.7 (1.3-2.1)	<0.000			
	Pobre diferenciación	3.1 (1.3-7.3)	<0.01			
	Ganglios linfáticos positivos	2.2 (1.0-4.7)	0.04			
	Edad < 50 años	0.7 (0.4-1.5)	0.36			
	<b>Modelo multivariado</b>					

	Tamaño tumoral > 2 cm	1.6 (1.2-2.2)	0.001		
	Pobre diferenciación	2.4 (0.9-6.0)	2.4		
	Ganglios linfáticos positivos	1.7 (0.6-4.8)	1.7		
	Edad < 50 años	1.1 (0.5-2.8)	1.1		
Ignatiadis y col.(8)	<b>Modelo multivariado</b>			<b>Modelo multivariado</b>	
	Estadío tumoral (T2-3 vs T1)	1.954 (0.89-4.24)	NR	CK19 positivo	2.10 (0.047-4.66)
	RE (negativo vs positivo)	2.459 (1.37-4.39)	NR	Mamoglobina positivo	2.52 (0.942-6.74)
	CK19 positivo	3.085 (1.68-5.64)	NR		
	Mamoglobina positivo	2.633 (1.25-5.54)	NR		
	HER-3 positivo	1.781 (0.75-4.22)	NR		
Radwan y col.(69)	NR	NR	NR	NR	NR

NR: No reportado

## Recomendaciones

La evidencia obtenida a través de esta revisión sistemática de la literatura, permite realizar las siguientes recomendaciones para la práctica clínica:

- La literatura disponible acerca de la evaluación de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral en mujeres con cáncer de mama es escasa, heterogénea y contradictoria. Los estudios evaluados presentan riesgo de sesgo considerable en la selección de los participantes, así como en la comparación.
- No se recomienda la medición de la mamoglobina sérica como predictor de la recaída tumoral en pacientes con cáncer de seno primario, dados los resultados contradictorios y baja calidad metodológica de los estudios disponibles a la fecha.
- No es posible determinar la población que pudiera beneficiarse de la utilización de la mamoglobina sérica como predictor de recaída tumoral dada la heterogeneidad clínica de los estudios incluidos, de las modalidades de

tratamiento, tiempo entre la toma de la muestra e inicio de tratamiento (neo)adyuvante, seguimiento y características propias de los diferentes cánceres estudiados.

## 10. Discusión

La metástasis es la principal causa de muerte en pacientes con tumores sólidos, la detección y caracterización precisa de CTC pueden tener un impacto positivo en el manejo de pacientes con cáncer de mama con metástasis. El sistema TNM por sí solo es insuficiente para identificar pacientes con cáncer de mama temprano quienes pueden estar en alto riesgo de recaída locorregional o metástasis a distancia,(70) por lo que se han desarrollados nuevos marcadores moleculares diagnósticos, predictivos y de pronóstico.(71)

Estudios recientes han evaluado marcadores moleculares de CTC en la sangre periférica de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, y la utilidad clínica ha demostrado ser prometedora en la predicción de riesgo, respuesta al tratamiento, y el desarrollo de nuevas terapias. Hay una serie de marcadores ampliamente utilizados para identificar las células tumorales circulantes, sin embargo, la mayoría de estas moléculas también se detectan en la sangre periférica de voluntarios sanos. Por otra parte durante la quimioterapia, las células normales que proliferan también son dañadas por los fármacos citotóxicos y pueden contribuir a la liberación de estas moléculas ocasionando una mayor frecuencia de falsos positivos. Por lo tanto, cualquier marcador que se utilice para evaluar el efecto terapéutico debe ser muy específico para las células tumorales.(72)

La mamoglobina es un marcador de tejido mamario específico usado frecuentemente para la detección de células tumorales ocultas en sangre periférica, médula ósea y ganglios linfáticos de pacientes con cáncer de mama, sin embargo la evidencia es insuficiente y contradictoria, por lo que no se ha difundido la utilidad de este marcador como parte de la estrategia terapéutica de la paciente con cáncer de mama.

Esta revisión pretendió evaluar la literatura disponible del uso de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral; se realizó una búsqueda en las principales bases de datos de literatura médica en inglés y español a nivel mundial, encontrando ocho referencias en inglés que abordaran el tema en cuestión. Al revisar el rigor metodológico con que contaban los artículos se encontró un riesgo de sesgo importante en el dominio de comparador y selección, limitando el nivel de recomendación de los resultados de la prueba; a pesar de tratarse de estudios prospectivos, las pérdidas en las investigaciones no fueron considerables.

Se evidenció un rango importante en la positividad de la mamoglobina, entre el 10 y casi el 100%, esto secundario a las características de los participantes incluidos, ya que las tasas bajas en la detección de mamoglobina pudieron ser secundarias a pocos pacientes con metástasis así como a diferencias en la metodología secuenciadora para amplificación del ARN de la mamoglobina. Se ha visto que los niveles de transcripciones han sido detectados en mayor porcentaje cuando la metástasis está presente,(68) y así como lo reporta Ntoulia y col.(66) la sensibilidad de la prueba puede variar de acuerdo a la líneas de cáncer de mama utilizada en la amplificación.

La utilidad de la mamoglobina en el pronóstico de recaída no está del todo claro, seis estudios evaluaron el riesgo utilizando modelos multivariados, encontrando en dos que la mamoglobina aislada tiene un impacto importante sobre la supervivencia libre de recaída,(8, 66) y un tercero.(64) Cuando hizo parte de un modelo de tres marcadores (CK19, ACE y Mamoglobina). No se evidenciaron riesgo de sesgos en los estudios de Ignatiadis y col.(8) y Chen y col.(64), mientras que el estudio de Ntoulia y col.(66) y col presentó un total de 6 de 9 estrellas de acuerdo a la escala Newcastle-Ottawa. En estos estudios se incluyeron pacientes estadio I a III, con diferente esquema de tratamiento neoadyuvante (Ntoulia y col.(66) no reportó) y diferencias en los porcentajes de otros marcadores tumorales. El único ensayo clínico incluido no mostró un beneficio claro de la mamoglobina en la supervivencia libre de enfermedad. No se encontró que la

mamoglobina tuviera un impacto sobre la supervivencia global en el total de estudios evaluados.

Para la elección de un régimen de tratamiento integral en los pacientes con cáncer de mama temprano, se debe tener en cuenta no sólo las características biológicas de las células tumorales primarias, sino también la presencia de marcadores CTC positivos en la sangre periférica. La mamoglobina se ha evaluado en múltiples instancias, sin embargo, la utilidad clínica en la detección de mamoglobina en células de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama temprano aún sigue siendo difícil de establecer, ya que la mayoría de los estudios reportan resultados contradictorios, alto riesgo de sesgos y diferentes porcentajes de mamoglobina positivo. Es importante la estandarización de técnicas basadas en la expresión genética, y se enfatiza en la importancia de implementar enfoques estandarizados para aislar y caracterizar la mamoglobina.

De los estudios evaluados la mamoglobina no hizo parte de la decisión terapéutica, sin embargo, definir si la mamoglobina detectada puede mejorar el desenlace de los pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos solo pueden ser contestadas a través de un estudio prospectivo, cuyo objetivo sea planteado de esa forma.

Como fortaleza, esta revisión incluyó las bases de datos de literatura médica con mayor producción literaria, se considera que existe un bajo riesgo de haber omitido estudios de interés. Es poca la literatura disponible que evalúa la utilidad de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral, los estudios incluyen población heterogénea, y los resultados no siempre se presentan de una manera cuantitativa. Las búsquedas manuales, no aportaron estudios adicionales de interés que se hubieran omitido en la búsqueda inicial. Se considera indispensable la realización de estudios prospectivos, con metodologías más robustas, población homogénea, que permita evaluar la verdadera utilidad de la mamoglobina como predictora de recaída tumoral.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran el carácter descriptivo del estudio donde se restringe a lo reportado por los autores, el limitado número de estudios incluidos y el poco tamaño de participantes de cada investigación a pesar de ser el cáncer de mama una patología con una alta incidencia-prevalencia. Otra limitación importante es que solo se incluyó un ensayo clínico, con lo que disminuye considerablemente el nivel de evidencia aportado por la revisión. Por el alto riesgo de sesgo de selección de los estudios observacionales, los resultados deben interpretarse con cautela.

## **11. Conclusiones**

Con la evidencia que se obtuvo a través de esta revisión sistemática de la literatura se pueden realizar las siguientes conclusiones:

La literatura disponible acerca de la evaluación de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral en mujeres con cáncer de mama es escasa. Los estudios evaluados presentan riesgo de sesgo considerable en la selección de los participantes, así como en la comparación.

La mamoglobina positiva en pacientes con cáncer de mama es muy variable y depende de las características de los pacientes, así como de las técnicas de procesamiento.

La literatura evaluada arrojó resultados contradictorios acerca de la efectividad de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral en mujeres con cáncer de mama, por lo que la evidencia disponible en el momento es insuficiente para determinar beneficios a favor o en contra de la utilidad de la mamoglobina como predictor de recaída tumoral.

Es posible que la mamoglobina tenga mayores implicaciones en la predicción del riesgo de recaída cuando hace parte de una escala de marcadores serológicos y clínicos, sin embargo se requieren estudios para contrastar estas hipótesis.

Se deben plantear estudios prospectivos que definan la estrategia terapéutica basados en resultados de mamoglobina, así tener un mejor resultado de la efectividad del marcador en la respuesta clínica.

Se requieren de más estudios, con mayor rigor metodológico, población más homogénea que permitan evaluar la mamoglobina como un marcador tumoral eficaz como predictor de recaída tumoral.

## 12. Referencias bibliográficas

1. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN Project. 2012 [Internet]. [Revisado 20 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2012;62(1):10-29.
3. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Cáncer de mama y cuello uterino. [Internet]. 2016. [Revisado 10 de octubre de 2016]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/guias%20cancer/INS%20Protocolo%20Vigilancia%20Cancer%20Infantil.pdf>.
4. Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. Endocrine-related cancer. 2006;13(4):1033-67.
5. Gargano G, Agnese V, Calo V, Corsale S, Augello C, Bruno L, et al. Detection and quantification of mammaglobin in the blood of breast cancer patients: can it be useful as a potential clinical marker? Preliminary results of a GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale) prospective study. Annals of Oncology. 2006;17(suppl 7):vii41-vii5.
6. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. European Journal of Cancer Supplements. 2007;25(33):5287-312.
7. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Medical Principles and Practice. 2012;22(1):4-11.
8. Ignatiadis M, Kallergi G, Ntoulia M, Perraki M, Apostolaki S, Kafousi M, et al. Prognostic value of the molecular detection of circulating tumor cells using a multimarker reverse transcription-PCR assay for cytokeratin 19, mammaglobin A, and HER2 in early breast cancer. Clinical Cancer Research. 2008;14(9):2593-600.

9. O'Brien NA, O'Donovan N, Ryan B, Hill ADK, McDermott E, O'Higgins N, et al. Mammaglobin a in breast cancer: existence of multiple molecular forms. *International Journal of Cancer*. 2005;114(4):623-7.
10. El-Sharkawy SL, El-Aal WE, El-Shaer MA, Abbas NF, Youssef MF. Mammaglobin: A novel tumor marker for breast cancer. *Turkish J Cancer*. 2007;37:89-97.
11. Adami H-O, Walker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(9):559-63.
12. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(10):2738-46.
13. Wang S-Y, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(1):1-14.
14. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *New England journal of medicine*. 2010;363(20):1938-48.
15. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(8):781-91.
16. Chimonidou M, Kallergi G, Georgoulas V, Welch DR, Lianidou ES. Breast cancer metastasis suppressor-1 promoter methylation in primary breast tumors and corresponding circulating tumor cells. *Molecular Cancer Research*. 2013;11(10):1248-57.
17. Gaforio JJ, Serrano MJ, Sanchez-Rovira P, Sirvent A, Delgado-Rodriguez M, Campos M, et al. Detection of breast cancer cells in the peripheral blood is positively correlated with estrogen-receptor status and predicts for poor prognosis. *International journal of cancer*. 2003;107(6):984-90.
18. Smith BM, Slade MJ, English J, Graham H, Lüchtenborg M, Sinnott HD, et al. Response of circulating tumor cells to systemic therapy in patients with metastatic breast cancer: comparison of quantitative polymerase chain reaction

and immunocytochemical techniques. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1432-9.

19. Skondra M, Gkioka E, Kostakis ID, Pissimissis N, Lembessis P, Pectasides D, et al. Detection of circulating tumor cells in breast cancer patients using multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction and specific primers for MGB, PTHRP and KRT19 correlation with clinicopathological features. *Anticancer research*. 2014;34(11):6691-9.

20. Al Joudi FS. Human mammaglobin in breast cancer: a brief review of its clinical utility. *The Indian journal of medical research*. 2014;139(5):675.

21. Piñeros M, Murillo R. Incidencia de cáncer en Colombia: importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. *Rev Colomb Cancerol*. 2004;8(1):5-14.

22. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Sistema de Seguridad Social, Colombia, 2013. Guía No. 19.

23. Fleming TP, Watson MA. Mammaglobin, a breast-specific gene, and its utility as a marker for breast cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;923(1):78-9.

24. Roncella S, Ferro P, Bacigalupo B, Pronzato P, Tognoni A, Falco E, et al. Human mammaglobin mRNA is a reliable molecular marker for detecting occult breast cancer cells in peripheral blood. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2005;24(2):265-71.

25. Raica M, Cimpean AM, Meche A, Alexa A, Suciu C, Mureşan A. Analysis of the immunohistochemical expression of mammaglobin A in primary breast carcinoma and lymph node metastasis. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(3):341-7.

26. Zach O, Kasparu H, Krieger O, Hehenwarter W, Girschikofsky M, Lutz D. Detection of circulating mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients via a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for mammaglobin mRNA. *Journal of clinical oncology*. 1999;17(7):2015-.

27. Koga T, Horio Y, Mitsudomi T, Takahashi T, Yatabe Y. Identification of MGB1 as a marker in the differential diagnosis of lung tumors in patients with a history of breast cancer by analysis of publicly available SAGE data. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2004;6(2):90-5.
28. Piñeros Petersen M, Hernández Suárez G, Murillo Moreno R. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia: Instituto Nacional de Cancerología; Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2003.
29. Pardo, C. Cendales R. Incidencia, Mortalidad Y Prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011. 2015; 1:1-148.
30. Ravelo Celis JA. Avances en el diagnóstico del cáncer de la mama: importancia de la pesquisa y diagnóstico precoz: reflexiones sobre el problema en Venezuela. *Gac méd Caracas*. 2001;109(3):389-417.
31. Anderson DE. A genetic study of human breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1972;48(4):1029-34.
32. Levin ML, Sheehe PR, Graham S, Glidewell O. Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast. *American Journal of Public Health and the Nations Health*. 1964;54(4):580-7.
33. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 1972;48(3):605-13.
34. Brein C, Speizer FE, Rosner B. Family history of disease as a risk indicator. *Am J Epidem*. 1989;3:301-8.
35. American College of Radiology. ACR BI-RADS: mammography. 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
36. González Ortega JM, Morales Wong MM, López Cuevas Z, Díaz Valdéz M. Factores pronósticos del cáncer de mama. *Revista Cubana de Cirugía*. 2011;50(1):130-8.
37. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, Møller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta oncologica*. 2008;47(4):672-81.

38. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens M-R, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The lancet oncology*. 2012;13(4):412-9.
39. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;305(6):569-75.
40. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569. .
41. Sevcikova K, Vertakova-Krakovska B, Spanik S. Neoadjuvant Treatment in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *ISRN oncology*. 2013;2013.
42. Burstein H, Hayes DF, Vora SR. Adjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer.
43. Bozovic I, de Azambuja E, Loi S, Aমেয়ে L, Piccart M, editors. Bcl2 negative breast tumors but not axillary lymph nodes predict a better overall survival in patients treated with higher doses of epirubicin at a median follow-up of 15.6 years. *Annals of Oncology*; 2012.
44. Azizun-Nisa BY, Raza F, Kayani N. Comparison of ER, PR and HER-2/neu (C-erb B 2) reactivity pattern with histologic grade, tumor size and lymph node status in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(4):553-6.
45. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):142-53.
46. Barnes DM, Hanby AM. Oestrogen and progesterone receptors in breast cancer: past, present and future. *Histopathology*. 2001;38(3):271-4.
47. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, Gamucci T, Di Lauro L, Barba M, et al. Triple positive breast cancer: A distinct subtype? *Cancer treatment reviews*. 2015;41(2):69-76.

48. Stathopoulou A, Vlachonikolis I, Mavroudis D, Perraki M, Kouroussis C, Apostolaki S, et al. Molecular detection of cytokeratin-19–positive cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: Evaluation of their prognostic significance. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(16):3404-12.
49. Stathopoulou A, Mavroudis D, Perraki M, Apostolaki S, Vlachonikolis J, Lianidou E, et al. Molecular detection of cancer cells in the peripheral blood of patients with breast cancer: comparison of CK-19, CEA and maspin as detection markers. *Anticancer research*. 2003;23(2):1883-90.
50. Watson MA, Fleming TP. Mammaglobin, a mammary-specific member of the uteroglobin gene family, is overexpressed in human breast cancer. *Cancer research*. 1996;56(4):860-5.
51. Li C, Zhang T. Human mammaglobin: A specific marker for breast cancer prognosis. *Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2016;21(1):35.
52. Leygue E, Snell L, Dotzlaw H, Hole K, Troup S, Hiller-Hitchcock T, et al. Mammaglobin, a potential marker of breast cancer nodal metastasis. *The Journal of pathology*. 1999;189(1):28-33.
53. Zach O, Kasparu H, Krieger O, Hehenwarter W, Girschikofsky M, Lutz D. Detection of circulating mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients via a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for mammaglobin mRNA. *Journal of clinical oncology*. 1999;17(7):2015.
54. Sasaki E, Tsunoda N, Hatanaka Y, Mori N, Iwata H, Yatabe Y. Breast-specific expression of MGB1/mammaglobin: an examination of 480 tumors from various organs and clinicopathological analysis of MGB1-positive breast cancers. *Modern pathology*. 2007;20(2):208-14.
55. De Luca A, Pignata S, Casamassimi A, D'Antonio A, Gridelli C, Rossi A, et al. Detection of circulating tumor cells in carcinoma patients by a novel epidermal growth factor receptor reverse transcription-PCR assay. *Clinical cancer research*. 2000;6(4):1439-44.
56. Lin YC, Chen SC, Hsueh S, Lo YF, Chow-Wu YH, Liaw I, et al. Lack of correlation between expression of human mammaglobin mRNA in peripheral blood

and known prognostic factors for breast cancer patients. *Cancer science*. 2003;94(1):99-102.

57. Zehentner BK, Persing DH, Deme A, Toure P, Hawes SE, Brooks L, et al. Mammaglobin as a novel breast cancer biomarker: multigene reverse transcription-PCR assay and sandwich ELISA. *Clinical chemistry*. 2004;50(11):2069-76.

58. Span PN, Waanders E, Manders P, Heuvel JJTM, Foekens JA, Watson MA, et al. Mammaglobin is associated with low-grade, steroid receptor-positive breast tumors from postmenopausal patients, and has independent prognostic value for relapse-free survival time. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(4):691-8.

59. Nunez-Villar MJ, Martinez-Arribas F, Pollan M, Lucas AR, Sanchez J, Tejerina A, et al. Elevated mammaglobin (h-MAM) expression in breast cancer is associated with clinical and biological features defining a less aggressive tumour phenotype. *Breast cancer research*. 2003;5(3):1.

60. Nonaka T, Takakuwa K, Ooki I, Akashi M, Yokoo T, Kikuchi A, et al. Results of Immunotherapy for Patients with Unexplained Primary Recurrent Abortions—Prospective Non-Randomized Cohort Study. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2007;58(6):530-6.

61. <http://www.ohri.ca%5BInternet>. Canada: Ottawa Hospital Research Institute; 2014 [actualizado 2014; citado 4 diciembre 2016]. Disponible en:[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

62. [us.cochrane.org](http://us.cochrane.org) [Internet]. US: The Cochrane Collaboration; 2011 [actualizado 2016; citado 4 diciembre 2016]. Disponible en: <http://us.cochrane.org/cochrane-collaboration>.

63. Reinholz MM, Kitzmann KA, Tenner K, Hillman D, Dueck AC, Hobday TJ, et al. Cytokeratin-19 and mammaglobin gene expression in circulating tumor cells from metastatic breast cancer patients enrolled in North Central Cancer Treatment Group trials, N0234/336/436/437. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(22):7183-93.

64. Chen Y, Zou TN, Wu ZP, Zhou YC, Gu YL, Liu X, et al. Detection of cytokeratin 19, human mammaglobin, and carcinoembryonic antigen-positive circulating tumor cells by three-marker reverse transcription-PCR assay and its

relation to clinical outcome in early breast cancer. *The International journal of biological markers*. 2009;25(2):59-68.

65. Marques AR, Teixeira E, Diamond J, Correia H, Santos S, Neto L, et al. Detection of human mammaglobin mRNA in serial peripheral blood samples from patients with non-metastatic breast cancer is not predictive of disease recurrence. *Breast cancer research and treatment*. 2009;114(2):223-32.

66. Ntoulia M, Stathopoulou A, Ignatiadis M, Malamos N, Mavroudis D, Georgoulas V, et al. Detection of Mammaglobin A-mRNA-positive circulating tumor cells in peripheral blood of patients with operable breast cancer with nested RT-PCR. *Clinical biochemistry*. 2006;39(9):879-87.

67. Verbanac KM, Min CJ, Mannie AE, Lu J, O'Brien KF, Rosman M, et al. Long-term follow-up study of a prospective multicenter sentinel node trial: molecular detection of breast cancer sentinel node metastases. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(3):368-77.

68. Bitisik O, Saip P, Saglam S, Derin D, Dalay N. Mammaglobin and maspin transcripts in blood may reflect disease progression and the effect of therapy in breast cancer. *Genet Mol Res*. 2010;9(1):97-106.

69. Radwan WM, Moussa HS, Essa ES, Kandil SH, Kamel AM. Peripheral blood mammaglobin gene expression for diagnosis and prediction of metastasis in breast cancer patients. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2013;9(1):66-70.

70. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.

71. Cote RJ, Fpeterson H, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *The Lancet*. 1999;354(9182):896-900.

72. Bossolasco P, Ricci C, Farina G, Soligo D, Pedretti D, Scanni A, et al. Detection of micrometastatic cells in breast cancer by RT-pCR for the mammaglobin gene. *Cancer detection and prevention*. 2002;26(1):60-3.

### 13. Anexos

#### Anexo I. Artículos excluidos

Id	Autores	Título	Referencia	Motivo exclusión
1	Ghaffari SR1, Sabokbar T, Tahmasebi S, Dastan J, Shorakae S, Moradi A, Tirgari F, Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A.	Combining mammaglobin and carcinoembryonic mRNA markers for early detection of micrometastases from breast cancers--a molecular study of 59 patients.	Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2006; 7(3):396-8	No seguimiento claro
4	Aristizábal-Pachón AF, de Carvalho TI2, Carrara HH3, de Andrade JM3, Takahashi CS4.	Detection of human mammaglobin A mRNA in peripheral blood of breast cancer patients before treatment and association with metastasis.	J Egypt Natl Canc Inst. 2015 Dec;27(4):217-22.	No hay seguimiento
7	María P. Ceballos a, Carlos Zumoffen a, Estefanía Massa a, Germán Cipulli b, Carlos Capitaine Funes b, Alfonso Benitez Gil c, Cristian Morales d, Roberto Tozzini b, Sergio Ghersevich a,*	Detection of mammaglobin A in blood from breast cancer patients, before and after treatment, using a one-tube nested PCR protocol. Association with the absence of tumor estrogen receptors	Clinical Biochemistry 44 (2011) 1429–1433	seguimiento de 3 meses, no presenta evaluación de recaída o falla terapéutica
8	Koga T1, Horio Y, Mitsudomi T, Takahashi T, Yatabe Y.	Identification of MGB1 as a Marker in the Differential Diagnosis of Lung Tumors in Patients with a History of Breast Cancer by Analysis of Publicly Available SAGE Data	J Mol Diagn. 2004 May;6(2):90-5.	Estudio evalúa cancer pulmonary en pacientes con antecedente de cancer de mama
11	El-Sharkawy S.L. El-Aal W.E.S.A. El-Shaer M.A.E.M. Abbas N.F. Youssef M.F.	Mammaglobin: A novel tumor marker for breast cancer	Turkish Journal of Cancer (2007) 37:3 (89-97).	No evalúa el riesgo de metástasis
13	Zach O. Kasparu H. Wagner H. Krieger O. Lutz D.	Prognostic value of tumour cell detection in peripheral blood of breast cancer patients	Acta Medica Austriaca (2002) 29:SUPPL. 59 (32-35).	Los datos no están completos, no es claro el diagnóstico de cáncer de mama ni las pacientes a quienes se toma la muestra de mamoglobina

**ANEXO II.** Clasificación del nivel de evidencia del Center of Evidence Based Medicine.

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Revisión sistemática de ensayos clínicos	1 <sup>a</sup>
Ensayos clínicos con intervalo de confianza cerrado	1b
Estudio Todo o nada	1c
Revisión sistemática de estudios de cohortes	2 <sup>a</sup>
Estudios de cohorte de alta calidad	2b
Estudios ecológicos	2c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles	3 <sup>a</sup>
Estudio de casos y controles	3b
Serie de casos y estudios de cohortes de mala calidad	4
Opinión de expertos	5

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(\*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(\*\*) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(\*\*\*) El término outcomes research hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(\*\*\*\*) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(\*\*\*\*\*) El término first principles hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

<b>Grados de recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
A	Estudios de nivel 1.
B	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.