



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-
PATOLÓGICA DE PACIENTES
DIAGNOSTICADAS CON CÁNCER DE
MAMA QUE FUERON TRATADAS EN
BASE AL RESULTADO DE LA PRUEBA
*PLATAFORMA NORTEAMERICANA 21
GENES DURANTE EL PERIODO 2010-
2022*

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

MAURICIO LEON RIVERA

LIMA – PERÚ

2023

ASESOR

Mg. Tatiana Vidaurre Rojas

JURADO DE TESIS

DR. JULIO ELIAS ABUGATTAS SABA

PRESIDENTE

MG. MONICA FLORES NORIEGA

VOCAL

MG. JOSE LUIS ROJAS VILCA

SECRETARIO (A)

DEDICATORIA.

A todas las pacientes que lucharon y siguen luchando contra el cáncer mamario, sobretodo a mis pacientes, porque gracias a ellas y con su ejemplo me dan una razón irrenunciable para continuar con el legado de mi padre, el Dr. Luis León Atoche, quien además fue mi mentor en este duro camino.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por ser la fuente de toda sabiduría.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO- PATOLÓGICA DE PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CÁNCER DE MAMA QUE FUERON TRATADAS EN BASE AL RESULTADO DE LA PRUEBA PLATAFORMA NORTEAMERICANA 21 GENES DURANTE EL PERIODO 2010- 20

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	duict.upch.edu.pe Fuente de Internet	3 %
2	sites.google.com Fuente de Internet	2 %
3	www.sespm.es Fuente de Internet	<1 %
4	sibim.org Fuente de Internet	<1 %
5	marketing.oncosalud.pe Fuente de Internet	<1 %
6	dspace.uniandes.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
7	repositorioacademico.upc.edu.pe Fuente de Internet	<1 %

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	MARCO TEÓRICO	3
III.	VARIABLES DEL ESTUDIO	9
IV.	DISEÑO Y METODO.....	17
V.	RESULTADOS	19
VI.	CONCLUSIONES:.....	52
VII.-	RECOMENDACIONES	53
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	54
IX.	ANEXOS	

RESUMEN

Se evaluó el resultado de plataforma 21 genes de 135 pacientes con cáncer de mama, en la consulta privada del 2010 hasta la actualidad. La plataforma 21 genes es una herramienta que se basa en el análisis de 21 genes que se realiza sobre el tumor maligno mamario. Su finalidad es establecer si la paciente que se beneficia o no de quimioterapia adyuvante. La plataforma 21 genes demostró que en nuestro grupo de estudio el 75 % de las pacientes no se beneficiarían del uso de quimioterapia; Asimismo, encontramos que las pacientes con el subtipo Luminal B y el tipo histológico de "alto grado" (G3) se asociaron significativamente a un "Recurrence Score" (RS) mayor. Además, en las mujeres pre menopáusicas se encontró que a menor edad mayor RS; del mismo modo en las mujeres postmenopáusicas se encontró mayor RS a mayor tamaño tumoral. Por otro lado, nuestro porcentaje de reconstrucción post mastectomía fue de casi 60%, siendo más frecuente en el grupo de mujeres pre menopáusicas con un 100 % de seguimiento de nuestras 135 pacientes sin ninguna pérdida de vista hasta la actualidad. Esta herramienta facilita las decisiones de tratamientos complementarios con el fin de reducir los sobre tratamientos así como los costos, sobretodo en países en vías de desarrollo como el Perú.

PALABRAS CLAVES

PERU, PLATAFORMA GENETICA 21 GENES, CÁNCER DE MAMA TEMPRANO, QUIMIOTERAPIA, SCORE DE RECURRENCIA

ABSTRACT

The result of 21-tumor gene expression assay was evaluated in 135 patients with breast cancer, in private practice from 2010 to the present. The Oncotype DX genetic platform is a tool based on the analysis of 21 genes that is performed on malignant breast tumors. Its purpose is to establish whether or not the patient benefits from adjuvant chemotherapy. The genetic platform breaks the fact that in our study group, 75% of the patients would not benefit from the use of chemotherapy; Likewise, we found that patients with the Luminal B subtype and the "high grade" histological type (G3) were significantly associated with a higher "Recurrence Score" (RS). In addition, in premenopausal women it was found that the younger the older the SR; Similarly, in postmenopausal women, greater SR was found with larger tumor size. On the other hand, our percentage of post-mastectomy reconstruction was almost 60%, being more frequent in the group of premenopausal women with 100% follow-up of our 135 patients without any loss of sight to date. This tool facilitates decisions on complementary treatments in order to reduce overtreatment as well as costs, especially in developing countries such as Peru

KEY WORDS

21-TUMOR GENE EXPRESSION ASSAY, BREAST EARLY CANCER, CHEMOTHERAPY, SURVIVAL (MeSH/NLM)

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Descripción de la realidad problemática

La enfermedad oncológica que nace del epitelio de la glándula mamaria, conocido científicamente como carcinoma de mama infiltrante y coloquialmente como cáncer de mama^{1 2}, es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres de Lima Y segunda en frecuencia a nivel nacional en el sexo femenino³.

El cáncer de mama tiene una amplia gama de tratamientos y varía según el estadio clínico de la enfermedad. En enfermedad temprana, la cirugía es el pilar del tratamiento. En enfermedad tardía, la quimioterapia y la radioterapia cobran mayor importancia como principal arma de tratamiento. Existen otros tratamientos interesantes y efectivos como la hormonoterapia y la inmunoterapia que se usan en combinación con todos los anteriores, según el perfil molecular del tumor⁴.

El cáncer de mama ha pasado de tener un tratamiento mutilante a tener un tratamiento conservador en cuanto a la cirugía. En los últimos años, el estudio genómico de los tumores ha permitido dilucidar el perfil molecular del cáncer y elegir el tratamiento que será realmente efectivo. Una de estas herramientas se basa en el análisis de 21 genes que se realiza sobre el tumor mamario, o también conocido como plataforma genética. Comercialmente es conocido bajo el nombre de plataforma 21 genes para cáncer de mama⁵. La finalidad de esta herramienta es establecer si la hormonoterapia sola, será igual de efectiva que la combinación de quimioterapia y hormonoterapia para pacientes seleccionados. Se ha visto que una buena cantidad de pacientes pueden evitar el sobretreatmento con quimioterapia y solo recibir hormonoterapia para evitar la recurrencia.

I.II. Formulación del problema

Al parecer, la población de mujeres con cáncer de mama va en aumento y cada vez más contamos con posibilidades de tratamiento menos mutilantes y menos tóxicas. ¿Cuáles serán los resultados de 132 pacientes que obtuvieron ayuda terapéutica con la herramienta plataforma 21 genes en una unidad de mastología durante el periodo de enero del 2010 a setiembre del 2022?

I.II.I. Problema específico

¿El porcentaje de pacientes que no fueron sobretratados con quimioterapia tuvo correspondencia con la evidencia científica internacional de la herramienta plataforma 21 genes?

I.III. Objetivos de la investigación

I.III. I. Objetivo General

- Describir las características clínico-patológicas de 135 pacientes tratadas de cáncer de mama temprano y que fueron sometidas a la prueba genómica tumoral de 21 genes para guiar el tratamiento adyuvante en el periodo de enero de 2010 a junio de 2022.

I.III. II. Objetivos específicos

- Determinar el porcentaje correspondiente a las categorías según la edad de la prueba de plataforma 21 genes, en la población estudiada.

II. MARCO TEÓRICO

II.I Antecedentes de la investigación:

El cáncer de mama temprano operable tiene baja tasa de recurrencia cuando se asocia a tratamiento adyuvante como quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia⁶.

Tratamiento del cáncer de mama es multimodal. Requiere cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia⁷. La hormonoterapia y la hormonoterapia extendida tienen resultados favorables para disminuir el riesgo de recurrencia en cáncer de mama⁸. Las pruebas genéticas realizadas al tumor, ayudan a predecir la respuesta al tratamiento.

El cáncer de mama temprano puede ser sobretratado con quimioterapia. Por lo que existen pacientes que reciben ese tratamiento y no les aporta un beneficio real⁹. La herramienta plataforma 21 genes, es una prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa reversa en tiempo real (RT-PCR). Sirve para predecir la respuesta al tratamiento (quimioterapia y hormonoterapia vs. hormonoterapia sola) y el pronóstico del paciente a 10 años, identificando numéricamente un riesgo de recurrencia para el paciente con cáncer de mama temprano operado¹⁰.

II.II Bases teóricas:

El cáncer de mama ha sido tratado históricamente como una entidad de enfermedad única; sin embargo, en la última década, los conocimientos sobre su heterogeneidad molecular han apuntado el desarrollo y la comercialización de varias herramientas genómicas cuyo objetivo es guiar el manejo del paciente¹¹.

Estos incluyen el ensayo plataforma 21 genes ®, MammaPrint®, Prosigna® y EndoPredict®¹². Aunque estos ensayos son similares en el sentido de que son todos ensayos multigénicos que reflejan el riesgo de recurrencia, difieren sustancialmente en la plataforma tecnológica utilizada para medir la expresión génica; el número y la identidad de los genes evaluados; las poblaciones de pacientes utilizadas para el desarrollo y la validación; y el nivel de evidencia que respalda la utilidad clínica¹³. También difieren en la cantidad de evidencia que demuestra su impacto en las decisiones de tratamiento y la rentabilidad en diferentes países. Los paradigmas de tratamiento en el cáncer de seno en etapa temprana (ESBC) cambiaron dramáticamente con la introducción de los primeros ensayos multigénicos: la firma de 70 genes (MammaPrint®, Agendia BV) y el ensayo de puntuación de recurrencia de 21 genes (Ensayo Oncotype DX® Breast Recurrence Score®, Genomic Health Inc.) en 2004¹⁴. Estas pruebas se han utilizado cada vez más para guiar el uso de quimioterapia adyuvante. Desde 2004, se adicionaron otras plataformas que incluyen PAM50 (Prosigna®, NanoString Technologies Inc.), EndoPredict® (Myriad Genetics, Inc.) y el Índice de Cáncer de Mama (bioTheranostics, Inc.) han sido comercializados.

De todas estas plataformas las únicas que tienen estudios prospectivos aleatorizados fase 3 son la de MammaPrint® y Oncotype DX®. Estos estudios son MINDACT y TAILORx respectivamente ^{14 15}. En la actualidad las plataformas genéticas guían el tratamiento en el cáncer de mama en etapa temprana, además permite el uso selectivo y efectivo de la quimioterapia adyuvante. El apoyo de estas plataformas genéticas se había derivado previamente de estudios prospectivos analizados retrospectivamente. Solo 2 plataformas han sido respaldadas por ensayos aleatorios de fase 3 completamente prospectivos, estas son MammaPrint® y Oncotype DX®.

El estudio MINDACT proporcionó la primera evidencia de nivel 1 para MammaPrint®, identificando una capacidad de pronóstico independientemente del estado de los ganglios linfáticos o del receptor hormonal. Sin embargo, el estudio no apoyó el valor predictivo para el ensayo con respecto a la utilidad de quimioterapia adyuvante ¹⁵.

El segundo estudio prospectivo, WSG-PlanB, confirmó el valor pronóstico de plataforma 21 genes se identificó una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 94% en este grupo cuando se trató con terapia endocrina sola, independientemente del estado ganglionar N0 o N1.

El nuevo estudio prospectivo fue TAILORx, confirmó el valor pronóstico de plataforma 21 genes en la enfermedad N0 Receptor hormonal positiva, demostrando una falta de beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con un índice de recurrencia de rango medio¹⁶. La información de estos estudios de fase 3 confirma que las plataformas no son intercambiables y que cada una proporciona información diferente para diferentes poblaciones de pacientes.

Los datos de TAILORx y WSG-PlanB validan la plataforma 21 genes con evidencia de nivel 1A que indica el valor del ensayo como un pronosticador del resultado y como un predictor del beneficio de la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano con HER2 negativo y receptores hormonales positivos y N0 - N1 ¹⁷. Estos nuevos datos son consistentes con evidencia de alto nivel de estudios prospectivos-retrospectivos previos que sugieren el mismo valor para el ensayo. Aunque, WSG-PlanB (estudio en curso), confirmará que los pacientes de bajo riesgo definidos por plataformas genéticas parecen tener resultados igualmente favorables con la enfermedad N0 o N1.

Lo cual puede facilitar las decisiones de tratamiento adyuvante para muchos pacientes con una amplia variedad de riesgos clínicos y reducir la probabilidad de sobret ratamiento y subtratamiento con quimioterapia adyuvante¹⁸.

Perú en el 2015 a cargo del Dr. Henry Gómez, participo de un ensayo multicéntrico prospectivo en el que participaron mujeres con receptores hormonales positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2) y cáncer de mama axilar negativo con tumores de 1,1 a 5,0 cm en la dimensión mayor. Se aplicó la reacción de cadena de transcriptasa-polimerasa inversa de 21 genes en el tejido tumoral incrustado en parafina, y los resultados se utilizaron para calcular una puntuación que indicaba el riesgo de recurrencia del cáncer de mama; a las pacientes se les asignó recibir terapia endocrina sin quimioterapia si tenían una puntuación de recurrencia de 0 a 10. Resultados: De las 10.253 mujeres elegibles inscritas, 1626 mujeres (15,9%) que tenían una puntuación de recurrencia de 0 a 10 fueron asignadas para recibir terapia endocrina solas sin quimioterapia. A los 5 años, en esta población de pacientes, la tasa de supervivencia invasiva libre de enfermedad fue del 93,8%, la tasa de ausencia de recurrencia del cáncer de mama en un sitio distante fue del 99,3%. Y se concluyó entre los pacientes con cáncer de mama hormonal-receptor positivo, HER2-negativo y nodo axilar negativo que cumplieron con las directrices establecidas para la recomendación de quimioterapia adyuvante sobre la base de características clinicopatológicas, aquellos con tumores que tenían un perfil favorable de expresión génica tenían tasas muy bajas de recurrencia a los 5 años solo con la terapia endocrina.²¹

II.III Definición de términos básicos:

Cáncer: Es un crecimiento anormal y desordenado de células que tienen la capacidad de invadir tejidos y viajar a distancia

Cáncer de Mama: es la neoplasia maligna que se desarrolla desde el epitelio de los conductos y lóbulos mamarios ¹⁹.

Cáncer de Mama Temprano: es el cáncer de mama que aún no ha tenido la capacidad para desarrollar metástasis. Además, es una enfermedad que, en la mayoría de los casos, no se ha extendido a los ganglios axilares regionales, ni a las estructuras vecinas de la mama, como la piel o la musculatura pectoral. La mayoría de casos lograrán ser curados.

Riesgo de Recurrencia: Es la probabilidad de que la enfermedad, una vez tratada, vuelva a aparecer en el paciente. Generalmente expresada en porcentaje.

Score de Recurrencia (Recurrence Score, RS): Es un número (del 0 al 100), el cual se obtiene del análisis de 21 genes del tumor, para conocer el beneficio de la quimioterapia e indicar la chance de recurrencia a 10 años. Los resultados del RS se agrupan en 3 bloques (Bajo, Intermedio, Alto Riesgo) y ayuda a los médicos a tomar decisiones terapéuticas.

Cáncer de Mama Hormonosensible: Alude al subtipo más frecuente de cáncer de mama, el cual tiene a las hormonas femeninas (estrógeno y progesterona) como estímulo principal para aumentar la actividad y replicación del tumor.

Hormonoterapia: Es el tratamiento que se utiliza para bloquear la vía hormonal, por la cual una célula tumoral es estimulada, evitando su actividad y capacidad de proliferación. Hay diferentes mecanismos de bloqueo hormonal, incluyendo la castración quirúrgica o farmacológica. Con esto se busca disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Es una terapia sistémica

Quimioterapia: Es el tratamiento farmacológico que busca disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Cada grupo de fármacos tiene diversos mecanismos de acción en relación al ciclo celular, buscando eliminar células tumorales. Es una terapia sistémica²⁰.

Inmunohistoquímica: Son pruebas especiales que se utilizan en el laboratorio de anatomía patológica para ayudar a diferenciar los subtipos de cáncer. En el cáncer de mama los más utilizados son los marcadores de Receptor de Estrógeno, Receptor de Progesterona, Receptor de HER2 y el índice de proliferación Ki-67.

III. VARIABLES DEL ESTUDIO

III.I Formulación de la Hipótesis:

Al ser este estudio retrospectivo no se ha planteado la hipótesis.

III.II. Variables y definición operacional:

- Variable Edad:
 - Definición: número de años cumplidos
 - Tipo de naturaleza: Cuantitativa
 - Indicador: edad en años
 - Categoría y valores de la categoría:
 - 30 a 44 años
 - 45 a 59 años
 - 60 a 74 años
 - Mayor de 75 años
 - Medio de verificación: Historia Clínica
- Variable de estatus menopaúsicos:
 - Definición: actividad hormonal en referencia a menopausia
 - Tipo de naturaleza: Cualitativa

- Indicador: influencia hormonal al diagnóstico
- Categoría y valores de la categoría:
 - Premenopáusica: mantiene periodo menstrual o comprobación laboratorial de actividad hormonal premenopáusica.
 - Postmenopáusica: ausencia de periodo menstrual por más de 12 meses ó comprobación laboratorial de actividad hormonal postmenopáusica.
- Medio de verificación: Historia Clínica
- Variable Tipo de Cáncer de Mama:
 - Definición: confirmación histológica del tipo estructural del cáncer de mama
 - Tipo de naturaleza: Cualitativa
 - Indicador: tipo de cáncer de mama
 - Categoría y valores de la categoría:
 - N.O.S. es el tipo habitual de cáncer de mama, no específico.
 - Tipos específicos: Lobulillar, Mucinoso, Micropapilar, etc

- Medio de verificación: Informe anatómico patológico. Historia Clínica
- Variable grado tumoral:
 - Definición: característica establecida por el informe de anatomía patológica
 - Tipo de naturaleza: Cualitativa
 - Indicador: agresividad del tumor
 - Categoría y valores de la categoría:
 - Grado 1 (G1)
 - Grado 2 (G2)
 - Grado 3 (G3)
 - Medio de verificación: Informe anatómico patológico. Historia Clínica
- Variable focalidad:
 - Definición: ubicación única o múltiple del cáncer de mama, en la mama.
 - Tipo de naturaleza: Cualitativa
 - Indicador: capacidad del tumor para crecer en uno o varios focos

- Categoría y valores de la categoría:
 - Único foco (unifocal)
 - Multicentrico: tiene dos o más focos de crecimiento tumoral, separados unos de otros.
- Medio de verificación: Informe anatómico patológico. Historia Clínica
- Variable tamaño tumoral:
 - Definición: medición en milímetros sobre la extensión tumoral.
 - Tipo de naturaleza: Cuantitativa
 - Indicador: tamaño del tumor
 - Categoría y valores de la categoría:
 - Medido en milímetros, desde 0.1 a varios centímetros.
 - Medio de verificación: Informe anatómico patológico. Historia Clínica
- Variable Tipo de Cirugía de Mama:
 - Definición: operación quirúrgica practicada en la región mamaria afectada por el cáncer.
 - Tipo de naturaleza: Cualitativa
 - Indicador: conservación o radicalidad quirúrgica

- Categoría y valores de la categoría:
 - Cirugía de Conservación (Cuadrantectomía)
 - Mastectomía: amputación total de la glándula mamaria
- Medio de verificación: Historia Clínica. Reporte Operatorio
- Variable Tipo de Cirugía en la Axila:
 - Definición: operación quirúrgica practicada en la región axilar del lado afectado por el cáncer de mama, para tomar muestras o extirpar ganglios linfáticos.
 - Tipo de naturaleza: Cualitativa
 - Indicador: conservación o radicalidad quirúrgica
 - Categoría y valores de la categoría:
 - Biopsia de Ganglio Centinela (BGC): tomar muestras ganglionares para estudiar la extensión de la enfermedad.
 - Disección Radical de Axila: amputación de la grasa axilar incluyendo los grupos ganglionares respectivos.
 - Medio de verificación: Historia Clínica. Reporte Operatorio
- Variable ratio ganglionar
 - Definición: número de ganglios enfermos sobre el total de los extirpados para estudio

- Tipo de naturaleza: cuantitativa
 - Indicador: agresividad tumoral
 - Categoría y valores de la categoría:
 - # Sobre total de ganglios (Ej: 0/3, significa que se extirparon 3 ganglios y ninguno estuvo enfermo)
 - Medio de verificación: Historia Clínica. Reporte Operatorio e Informe anatómico-patológico
- Variable de subtipo molecular:
 - Definición: resultado del análisis de marcadores de Inmunohistoquímica, enmarcado en perfiles moleculares.
 - Tipo de naturaleza: Cualitativa
 - Indicador: estudio por laboratorio
 - Categoría y valores de la categoría:
 - Luminal A
 - Luminal B
 - Triple Negativo
 - HER 2 puro
 - Medio de verificación: Historia Clínica, informe anatómico-patológico.

- Variable de estadio clínico patológico:
 - Definición: resultado del análisis del TNM y el informe de anatomía patológica, para determinar el estadio del cáncer de mama.
 - Tipo de naturaleza: Cualitativo
 - Indicador: análisis científico según estándares publicados
 - Categoría y valores de la categoría:
 - ECp: I
 - ECp: IIA
 - ECp: IIB
 - Otros: ECp 0, ECp III
 - Medio de verificación: Historia Clínica, informe anatómico-patológico.

- Variable de RS (recurrence score):
 - Definición: resultado numérico determinado por la herramienta plataforma 21 genes.
 - Tipo de naturaleza: Cuantitativo
 - Indicador: análisis de laboratorio
 - Categoría y valores de la categoría:

- Del 0 al 100.
- Medio de verificación: Informe plataforma 21 genes.
- Variable de RS (recurrence score):
 - Definición: resultado cualitativo determinado por la herramienta plataforma 21 genes.
 - Tipo de naturaleza: Cualitativo
 - Indicador: probabilidad de recurrencia estimada a 10 años.
 - Categoría y valores de la categoría:
 - Bajo Riesgo: según el estándar actual
 - Riesgo Intermedio: según el estándar actual
 - Alto Riesgo: según el estándar actual
 - Medio de verificación: Informe plataforma 21 genes.

IV. DISEÑO Y METODO

IV.I Diseño metodológico:

- Es un estudio observacional, descriptivo tipo Serie de Casos.

IV.II Diseño muestral:

IV.II. II. Población universo:

Las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama tratadas con ayuda de la herramienta plataforma 21 genes en una unidad de mastología en el periodo de enero del 2010 a junio del 2022.

IV.II.III. Tamaño de la población de estudio:

Es igual a la población del universo.

IV.II. IV. Muestreo o selección de la muestra:

- Criterios de selección:
 - Criterios de Inclusión:
 - Pacientes con cáncer de mama temprano y hormonosensible que fueron sometidas a prueba de plataforma 21 genes y recibieron tratamiento en base al resultado de la prueba en una unidad de mastología durante el periodo de enero del 2010 a setiembre del 2019.
 - Paciente con historia clínica completa (que tengan reporte de anatomía patología, informe de radiología y hayan sido evaluados por mastología y que tenga la hoja de atención por primera vez llenada en un 80%).
 - Criterios de Exclusión:
 - Pacientes con prueba plataforma 21 genes, pero con resultados incompletos por falta de muestra.

- Las pacientes que tengan historia clínica incompleta.

IV.III Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Se usarán procedimientos y técnicas estandarizadas, que estén acorde con el diseño del estudio.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano que fueron tratadas con ayuda de la herramienta plataforma 21 genes en una unidad de mastología durante el periodo de enero del 2010 a junio del 2022.

La recolección de datos se llevó a cabo en una ficha validada y llenada con los datos de las historias clínicas de cada paciente.

IV.IV Procesamiento y análisis de la información:

Los datos recolectados mediante la ficha estandarizada y validada se analizaron en software estadístico STATA.

Se utilizó el análisis multivariado, Chi cuadrado, T student y análisis multivariado según que correspondía de acuerdo al tipo de variables.

IV.V. Aspectos éticos:

El proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El cual se llevará a cabo una vez tenga evaluación y aprobación por dicha entidad

Los datos de los participantes fueron codificados en una base de datos para mantener la confidencialidad de la información al momento de la ejecución del estudio, no se incluirán indentificadores.

IV.VI. Método:

Se evaluó el resultado de plataforma 21 genes de 135 pacientes con cáncer de mama, en la unidad de mastología durante el periodo de enero del 2010 a junio del 2022. La plataforma genética plataforma 21 genes es una herramienta que se basa en el análisis de 21 genes que se realiza sobre el tumor maligno mamario. Su finalidad es establecer si la paciente que se beneficia o no de quimioterapia

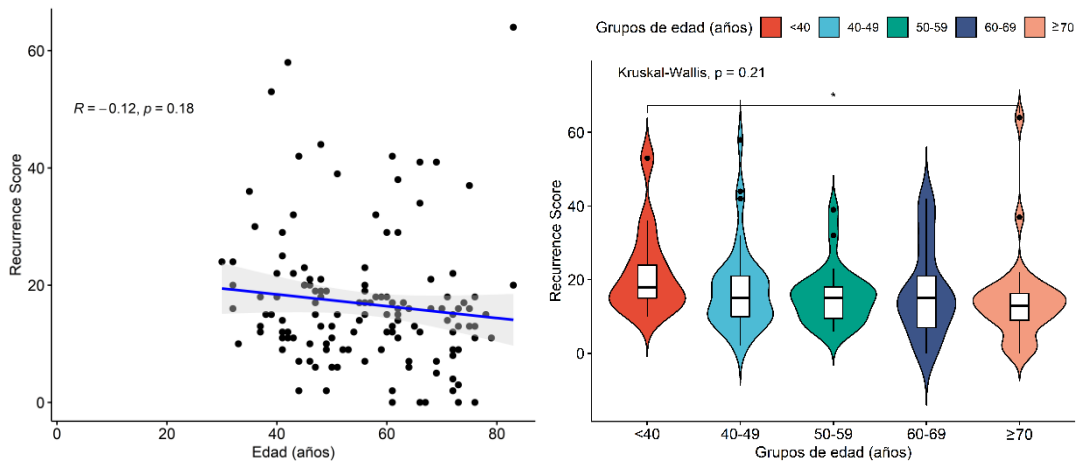
V. RESULTADOS

Tabla N°1. Características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama, con prueba genómica tumoral de 21 genes para guiar el tratamiento adyuvante					
CARACTERÍSTICAS	n (%)	\bar{x}	Me	RIC	p value
Edad					0,21
<40 años	13 (9.6)	22,0	18,0	9,0	
40 a 49 años	39 (28.9)	17,4	15,0	11,0	
50 a 59 años	22 (16.3)	15,7	15,0	8,5	
60 a 69 años	33 (24.4)	16,8	15,0	14,0	
>70 años	28 (20.7)	14,5	13,0	16,3	
Grado histológico					<0.001
G1	27 (21.3)	10,9	12,0	15,0	
G2	77 (60.6)	16,1	15,0	20,0	
G3	23 (18.1)	29,3	29,0	38,5	
EC					0,66
I	96 (71.1)	16,3	15,0	10,3	
II	39 (28.9)	18,0	15,0	20,0	
Tipo de cirugía					0,80
Cuadrantectomía	87 (64.4)	16,6	15,0	11,0	
Mastectomía	25 (52.1)	17,2	15,0	8,3	
Axila					0,67
BCG	131 (97)	21,0	14,5	12,0	
DRA	4 (3)	16,7	15,0	10,5	
Tamaño tumoral					0,51
T1	99 (73.9)	16,3	15,0	10,0	
T2	35 (26.1)	18,1	15,0	9,0	
TNM					0,97
T1N0M0	94 (70.1)	16,4	15,0	9,8	
T1N1M0	5 (3.7)	18,4	16,0	5,0	
T2N0M0	35 (26.1)	20,5	15,0	9,5	
T2N1M0	1 (0.7)	-	-	-	
Subtipo molecular					<0.001
Luminal A	83 (61.5)	13,8	13,0	8,0	
Luminal B	50 (37)	21,3	18,0	16,8	
Luminal B + HER2	2 (1.5)	30,5	30,5	11,5	
Estatus ganglionar axilar					0,5
N0	130 (93)	16,7	15,0	10,8	
N1-N3	5 (3.7)	20,4	16,0	4,0	
Tipo de cáncer					0,9
Lobulillar	15 (11.1)	14,3	13,0	4,5	
Medular	1 (0.7)	-	-	-	
Micropapilar	2 (1.5)	17,5	17,5	11,5	
Mixto	1 (0.7)	-	-	-	
Mucinoso	5 (3.7)	16,0	12,0	5,0	
NOS	111 (82.2)	16,9	15,0	11,0	

Focalidad					0,46
Único	129 (95.6)	16,8	15,0	11,0	
Bilateral	1 (0.7)	-	-	-	
Multicéntrico	5 (3.7)	17,2	17,0	3,0	
Quimioterapia					<0.001
No	101 (74.8)	12,6	13,0	7,0	
Sí	34 (25.2)	29,2	29,0	15,8	
Menopausia					0,18
Premenopáusicas	57 (42.2)	18,5	15,5	11,0	
Posmenopáusicas	78 (57.8)	15,9	15,0	9,5	

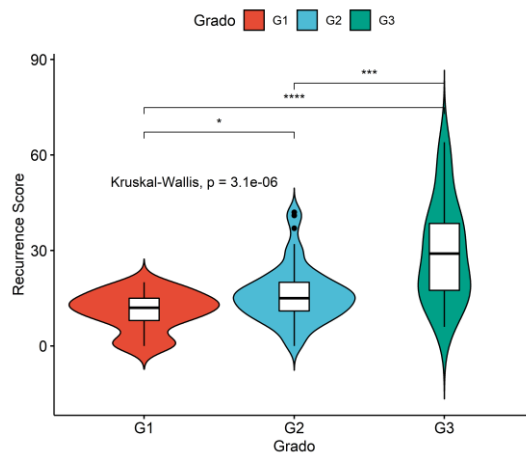
V. I Características generales

Un total de 135 pacientes con cáncer de mama que fueron sometidas a cirugía formaron parte de este estudio que fueron evaluadas periódicamente sin haberse perdido ninguna de vista. El promedio de edad de la población fue de 56.2 ± 13.2 años. El grupo de 40-49 años (28.9%, n=39), seguido por el de 60-69 años (24.4%, n=33) y ≥ 70 años (20.7%, n=28) fueron en los que se observó una mayor proporción de pacientes. Se evidenció que el recurrence score (RS) disminuye conforme la edad aumenta, no obstante, esta correlación no fue significativa ($R=0.12$, $p=0.18$). Asimismo, se evidenció que no existe diferencia significativa del RS entre los grupos de edad ($p=0.21$). No obstante, cuando se compara la distribución del RS de los pacientes <40 ($\bar{x}= 22.00$, $M_e = 18.00$, $IQR = 9.00$) y ≥ 70 años ($\bar{x}= 14.46$, $M_e = 13.00$, $IQR = 16.25$), se evidencia que sus medianas son estadísticamente diferentes ($p \leq 0.05$). (FIGURA 1-2)



(FIGURA 1-2)

El grado histológico predominante fue G2 (60.6%, n=77), seguido de G1(21.3%, n=27) y por último G3 (18.1%, n=23). Se puede decir que existe diferencia significativa entre los grados histológicos y el RS ($p=3.1e-06$). Los grupos de pacientes catalogados con G1 ($\bar{x}= 10.93$, $M_e = 12.00$, $IQR = 15.00$) se caracterizan con un RS promedio y mediana menor a G2 ($\bar{x}= 16.08$, $M_e = 15.00$, $IQR = 20.00$) y G3 ($\bar{x}= 29.26$, $M_e = 29.00$, $IQR = 38.50$). En este sentido, se comprobó diferencias significativas entre G1 vs. G2 ($p\leq 0.05$), G1 vs. G3 ($p\leq 0.0001$) y G2 vs. G3 ($p\leq 0.001$) con respecto al RS. (FIGURA 3)



(FIGURA 3)

La distribución del estadio clínico demuestra que la evaluación de la prueba plataforma 21 genes se realizó en pacientes con un estadio clínico I (71.1%, n=96) y II (28.9%, n=39). Los pacientes descritos con ECpI ($\bar{x}= 16.32$, $M_e = 15.00$, $IQR = 10.25$) presentaron un

menor RS promedio a comparación de los pertenecientes a ECpII (\bar{x} = 18.00, M_e = 15.00, IQR = 20.00), pero la mediana fue la misma para ambos grupos. De esta forma, los estadios clínicos no presentaron diferencia significativa con respecto al RS (p =0.66) (FIGURA 4)

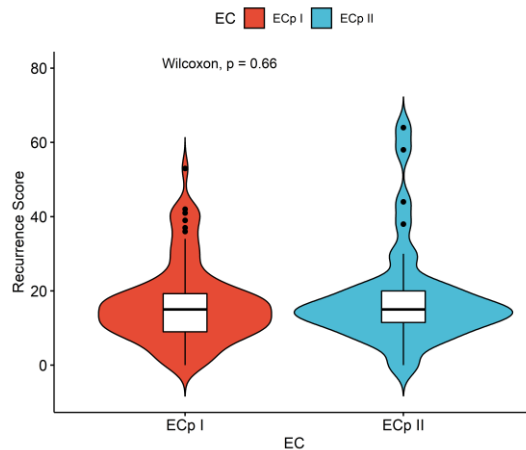


Fig. 4: Distribución del RS en función al estadio clínico

Se evidenció que la cirugía de conservación fue el tipo de cirugía más frecuente entre las pacientes (64.4%, n =87). Por otro lado, entre las pacientes que fueron sometidas a mastectomía, el 52.1% (n =25) pasaron por una reconstrucción mamaria. La distribución del RS en el grupo de pacientes que atravesaron una cuadrantectomía se caracteriza por un RS promedio de 16.61 (M_e = 15.00, IQR = 11.00), mientras que las que se les recomendó mastectomía, 17.17 (M_e = 15.00, IQR = 8.25). Los tipos de cirugía no reportaron diferencia significativa del RS (p =0.80) (FIGURA 5)

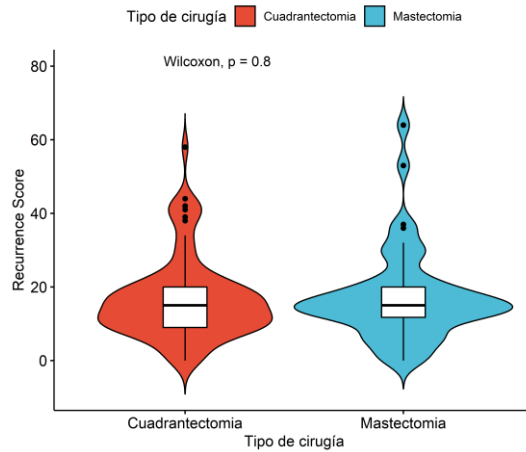


Fig. 5: Distribución del RS en función del tipo de cirugía

En relación con el manejo axilar, se apreció que el 97% (n=131) de pacientes atravesó por BGC. No se encontraron diferencias significativas ($p=0.67$) entre DRA ($\bar{x}= 16.68$, $M_e = 15.00$, $IQR = 10.50$) y BGC ($\bar{x}= 21.00$, $M_e = 14.50$, $IQR = 12.00$). (FIGURA 6)

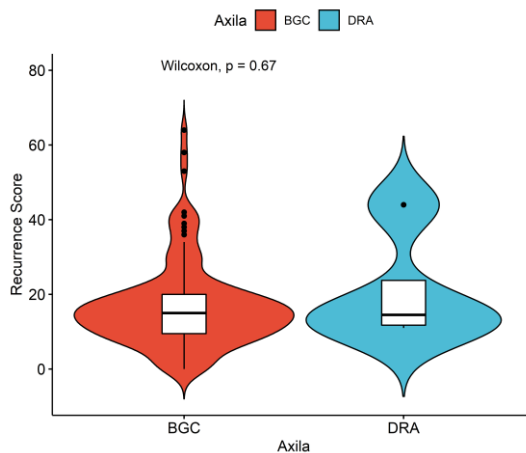
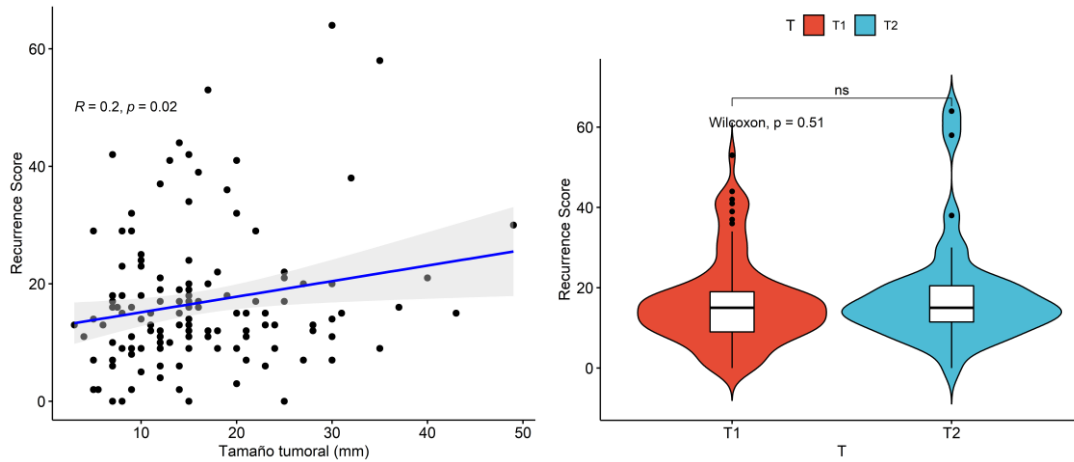


Fig. 6: Distribución del RS en función del manejo axilar,

Por otro lado, el tamaño tumoral promedio fue 16.2 ± 8.7 mm. La mayoría de las pacientes se caracterizan por pertenecer al grupo T1 (73.9%, n=99), mientras que el resto se clasifica como T2 (26.1%, n=35). Se evidenció que existe una correlación positiva baja, pero significativa, entre el tamaño tumoral y el RS ($R=0.20$, $p=0.02$). No obstante, cuando se evalúa esta relación en grupos de T1 ($\bar{x}= 16.33$, $M_e = 15.00$, $IQR = 10.00$) y T2 ($\bar{x}=$

18.11, $M_e = 15.00$, $IQR = 9.00$) se evidencia que esta no existe diferencia significativa ($p=0.51$) (FIGURA 7)



(FIGURA 7) Distribución del RS en función del Tamaño Tumoral

De acuerdo con la clasificación TNM, existe una mayor proporción de pacientes que se encuentran dentro de la categoría T1cN0M0 (37.8%, n=51), seguido de T2N0M0 (25.9%, n=35) y T1bN0M0 (23.7%, n=32). No se demostró que existiera diferencias significativas entre las clasificaciones TNM y la distribución del RS ($p=0.80$). (Figura8)

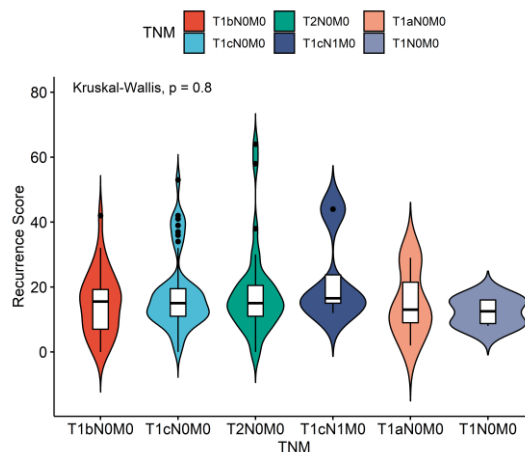


Figura 8: Distribución de Recurrence Score con TNM

En el caso de los subtipos moleculares, el 61.5% (n=83) de los casos corresponden a Luminal A, el 37.0% (n=50) a Luminal B y el 1.5% (n=2) a Luminal B + HER2. Se

demonstró que la distribución del RS por cada subtipo molecular es significativa ($p=0.00055$). Asimismo, se encontró diferencias significativas entre Luminal A ($\bar{x}=13.80$, $M_e = 13.00$, $IQR = 8.00$) vs. Luminal B ($\bar{x}= 21.26$, $M_e = 18.00$, $IQR = 16.75$) ($p\leq 0.001$) y Luminal A vs. Luminal B + HER2 ($\bar{x}= 30.50$, $M_e = 30.50$, $IQR = 11.50$) ($p\leq 0.05$) (Figura 9)

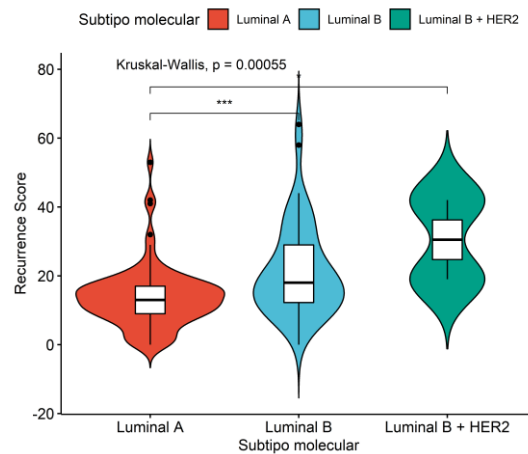


Figura 9: Distribución de Recurrence Score en función del subtipo Molecular.

El estatus ganglionar axilar de la mayoría de las pacientes corresponde a N0 (Nodo negativo, 96.3%, $n=130$) y el resto a N1-N3 (Nodo positivo N+, 3.7%, $n=5$). No se encontró diferencias significativas entre N0 ($\bar{x}= 16.67$, $M_e = 15.00$, $IQR = 10.75$) y N1-N3 ($\bar{x}= 20.40$, $M_e = 16.00$, $IQR = 4.00$) ($p=0.50$) (Figura 10)

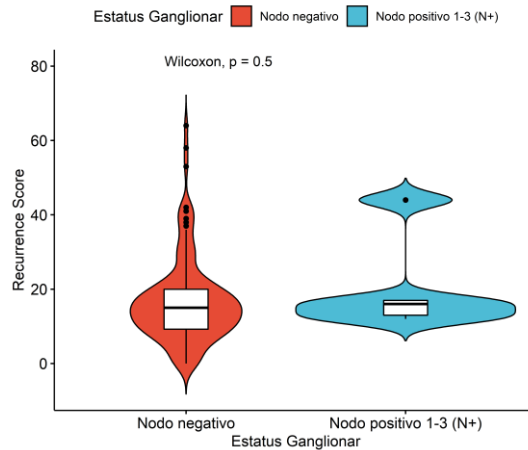


Figura 10: Distribución del Recurrence Score y Estatus Ganglionar

La proporción de pacientes clasificados con tipo de cáncer NOS (82.2%, n=111) y Lobulillar (11.1%, n=15) fueron las más altas en comparación a las otras categorías. No se demostró que existiera diferencia significativa con relación al RS ($p=0.90$) (Figura 11)

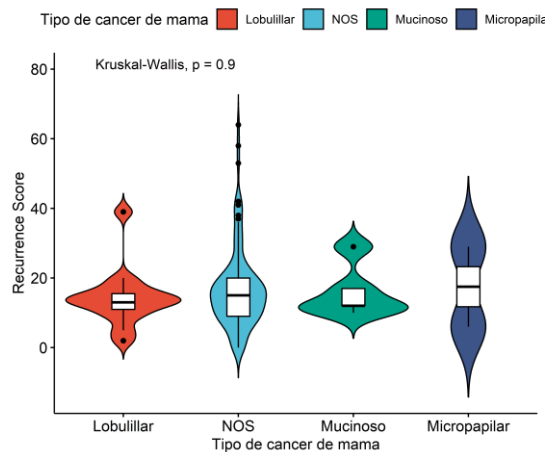


Figura 11. Distribución del Recurrence Score y los Tipos Histológicos de Cáncer de mama.

La focalidad del tumor se dividió en bilateral (0.7%, n=1), multicéntrico (3.7%, n=5) y único (95.6%, n=129). No se comprobó que existirá diferencia significativa entre la distribución del RS ($p=0.46$) de los pacientes con focalidad única ($\bar{x}= 16.84$, $M_e = 15.00$, $IQR = 11.00$) y multicéntrica ($\bar{x}= 17.20$, $M_e = 17.00$, $IQR = 3.00$) (Figura 12)

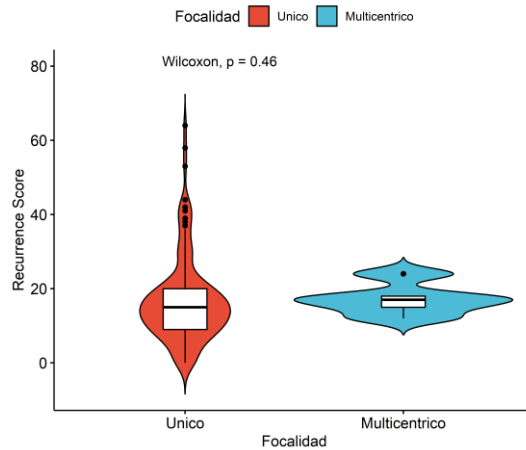


Figura 12. Distribución del Recurrece Score y Focalidad

Se identificó que el 25.2% (n=34) de pacientes a quienes se recomendó quimioterapia presentaron un RS promedio de 29.18 y una mediana de 29.00 (IQR = 15.75), los cuales fue significativamente mayor con respecto al grupo de pacientes que no la recibieron (74.8%, n=101) y que contaron con un RS promedio de 12.64 y una mediana de 13.00 (IQR = 7.00) (p=9.5e-13) (Figura 13)

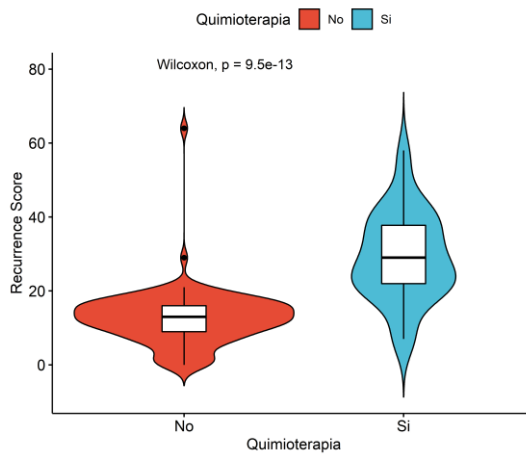


Figura 13. Distribución de RS y Quimioterapia

La mediana del tiempo de seguimiento fue 3.5 ± 2.6 años. El 98.5% (n=133) de pacientes estuvieron libre de recurrencia. No obstante, no se encontró diferencia significativa entre el estatus de la recurrencia y la distribución del RS (p=0.08); así como tampoco se

evidenció una correlación significativa entre el tiempo de seguimiento y el RS ($R=-0.11$, $p=0.19$). (Figura 14)

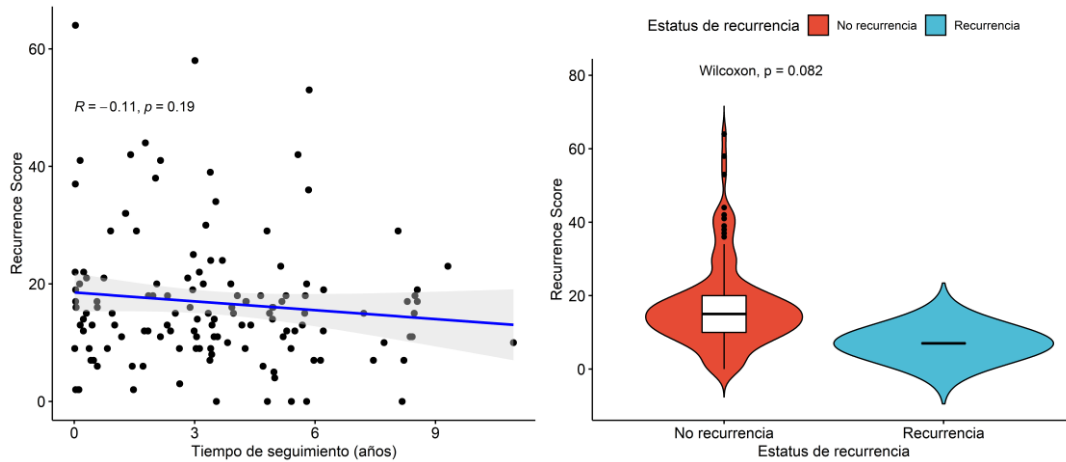


Figura 14.

Asimismo, se reportó que 95 pacientes presentaron un RS bajo, el 92.6% de este grupo no recibió quimioterapia, mientras que el 7.4% ($n=7$) restante sí. En un análisis de Fisher se pudo observar que el 100% de las pacientes de RS bajo que no recibieron quimioterapia estuvieron libre de recurrencia, a comparación de las que sí recibieron quimioterapia que reportaron un 28.6% de casos de recurrencia. Esta diferencia significativa entre la recomendación de la quimioterapia en función del RS bajo sugiere que este grupo de pacientes sobrevive más sin el tratamiento de la quimioterapia ($p=0.005$) (tabla2)

Tabla N°2. Porcentaje de recurrencia según si el paciente con cáncer de mama recibió quimioterapia como tratamiento adyuvante, guiado por la prueba genómica tumoral de 21 genes

Quimioterapia	Recurrencia		Total n (%)	p value
	No n (%)	Sí n (%)		
No	88 (100.0)	0 (0)	88 (100.0)	<0.05
Sí	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (100.0)	
Total	93 (97.9)	2 (2.1)	95 (100.0)	

V. II. Pacientes Premenopáusicas

Se identificó que el 42.2% (n=57) de las pacientes eran premenopáusicas. El RS de las pacientes premenopáusicas se clasificó como: bajo (50.9%, n=29), intermedio (35.1%, n=20) y alto (14.0%, n=8). La mayoría de las pacientes que se encuentran en condición de premenopáusicas y presentaron un RS bajo, se caracterizan por tener en promedio 44.4 ± 4.3 años, por lo que existe una mayor proporción en el grupo de 40-49 años (69.0%, n=20), un grado histológico II (59.3%, n=16) y un estadio clínico I (59.3%, n=16). Asimismo, el subtipo molecular más recurrente es el Luminal A (79.3%, n=23) y una gran parte de estas pacientes fueron tratadas mediante RT + HT (48.3%, n=14). Por otro lado, solo una paciente dentro de este grupo (3.4%) tuvo que atravesar por quimioterapia y se reportó que presentó recurrencia.

En relación con la edad, la mayoría de las pacientes premenopáusicas tienen entre 40 – 49 años (68.4%, n=39). Dentro de las pacientes <40 años y premenopáusicas (n=13), el 23.1% obtuvo un RS alto. No obstante, la proporción de pacientes con RS alto disminuyó a 12.8% en el grupo de 40 – 49 años, mientras que no se reportó ningún caso entre los pacientes de 50 – 59 y 60 – 69 años. (tabla 3)

Tabla N°2. Nivel de *Recurrence Score* (RS) según grupo de edad en pacientes pre menopaúsicas con cáncer de mama, con prueba genómica tumoral de 21 genes para guiar el tratamiento adyuvante

Edad	RS bajo n (%)	RS intermedio n (%)	RS alto n (%)	Total
<40 años	5 (17.2)	5 (25)	3 (37.5)	13
40 a 49 años	20 (69)	14 (70)	5 (62.5)	39
50 a 59 años	3 (10.3)	1 (5)	0 (0)	4
60 a 69 años	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	1
>70 años	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Total	29 (52.6)	20 (33.3)	8 (14.0)	57

TABLA 3: Nivel de *Recurrence Score* (RS) según grupo de edad en pacientes pre menopaúsicas con cáncer de mama, con prueba genómica tumoral de 21 genes para guiar el tratamiento adyuvante.

Caso contrario ocurrió con la proporción de pacientes con RS bajo e intermedio, pues el 38.5% las pacientes más jóvenes presentaron un RS bajo, el cual aumentó a 51.3%, 75.0% y 100% entre las pacientes de 40 – 49, 50 – 59 y 60 – 69 años, respectivamente. No obstante, no se encontraron diferencias significativas entre el RS y los grupos de edad ($p=0.08$), pero sí se demostró que existe una correlación negativa baja y significativa entre la edad frente al RS ($R=-0.27$, $p=0.04$), lo que implica que pacientes más jóvenes tienden a presentar un RS más alto en la prueba plataforma 21 genes. (Figura 15)

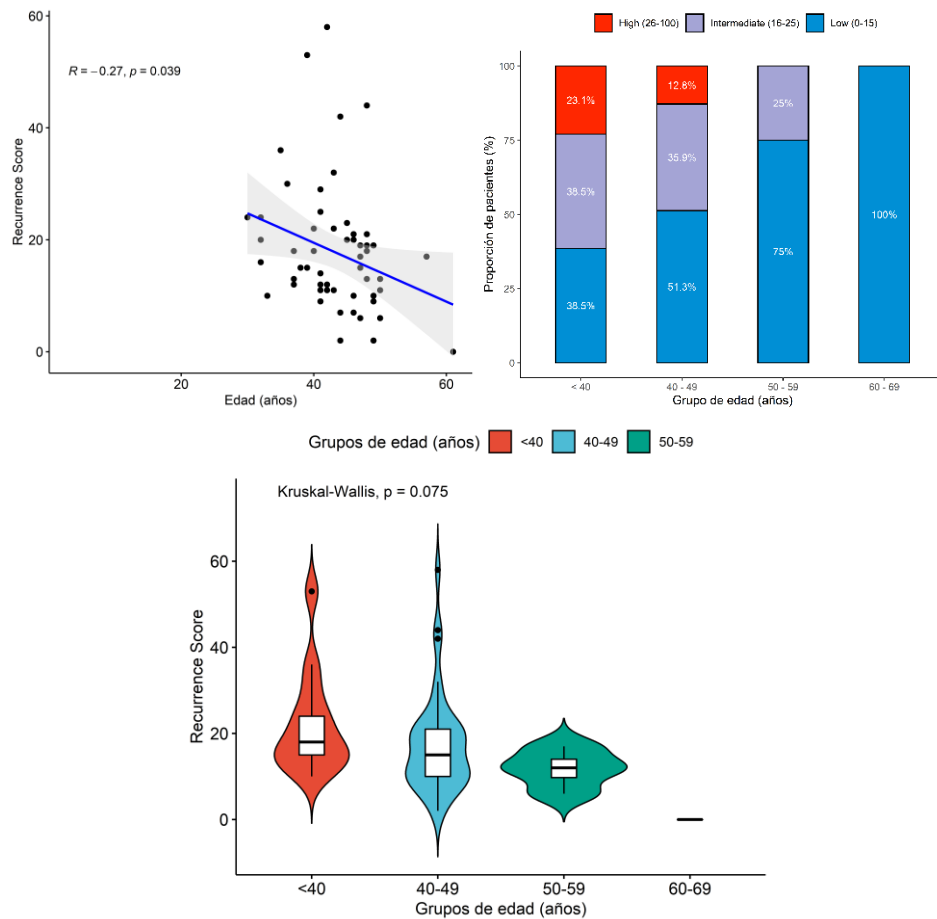


Fig. 15 Distribución del Recurrence Score en función de la edad en pacientes premenopáusicas.

Para la característica de grado histológico, las pacientes premenopáusicas se caracterizan por pertenecer a G2 (60.0%, n=33). En cuanto a la clasificación del RS, se pudo observar la proporción de pacientes con RS bajo disminuyó conforme el grado histológico aumentaba. Para las pacientes clasificadas con G1 (n=12), se evidenció que solo hubo casos de RS bajo (83.3%) e intermedio (16.7%). Además, la proporción de pacientes con RS alto aumenta de 9.1% a 50.0% entre G2 y G3, respectivamente. Se demostró que la distribución del RS con respecto al grado histológico es significativa y presenta diferencias notables entre G1 vs. G3 ($p \leq 0.01$) y G2 vs. G3 ($p \leq 0.05$). Asimismo, se describió que el RS promedio de G1 fue de 11.00 ± 5.69 ($M_e = 11.50$, IQR = 3.50), este

valor entra dentro de la categoría de RS bajo. Por otro lado, el RS promedio para G3 fue de 30.80 ± 16.40 ($M_e = 25.50$, $IQR = 21.75$) el cual se categoriza como RS alto. (fig.16)

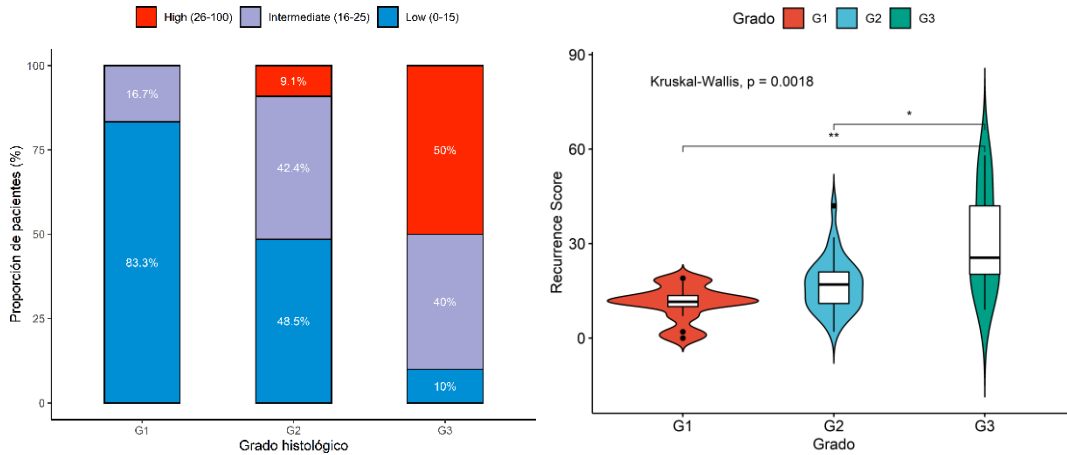


Fig. 16 Distribución del Recurrence Score y Grado Histológico en pacientes premenopausicas.

El estadio clínico I se reportó en el 70.2% (n=40) de pacientes premenopáusicas. Si bien el estadio clínico II presentó una mayor proporción de RS alto a comparación del estadio I, los casos de RS bajo también aumentaron de 47.5% a 58.8%. Este comportamiento se corroboró al no encontrar diferencias significativas en la distribución del RS frente a los estadios clínicos. (Fig. 17)

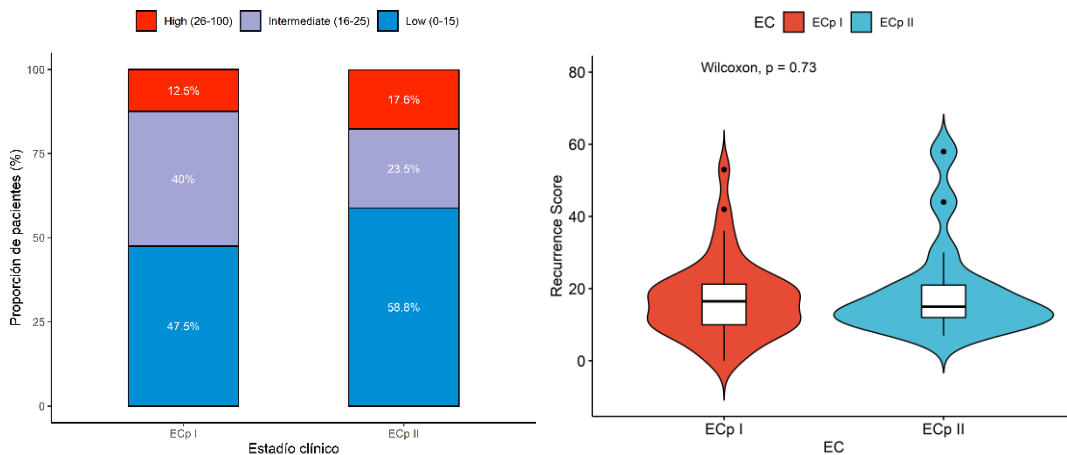


Fig. 17 Distribución del Recurrence Score y Estadio Clínico en pacientes premenopausicas

El tipo de cirugía predominante fue cuadrantectomía (64.9%, n=37). Dentro de las pacientes premenopáusicas que atravesaron por mastectomía (n=20), al 75.0% se le recomendó reconstrucción mamaria. La proporción de RS alto fue mayor en el grupo de mastectomía (25.0%) a comparación de la cirugía cuadrantectomía (8.1%). Asimismo, el porcentaje de RS bajo disminuyó entre ambos grupos de 56.8% a 40.0%, mientras que la proporción de RS intermedio se mantuvo aproximadamente constante. Sin embargo, no se observó diferencias significativas en relación con el tipo de cirugía y la distribución del RS ($p=0.15$) (Fig. 18)

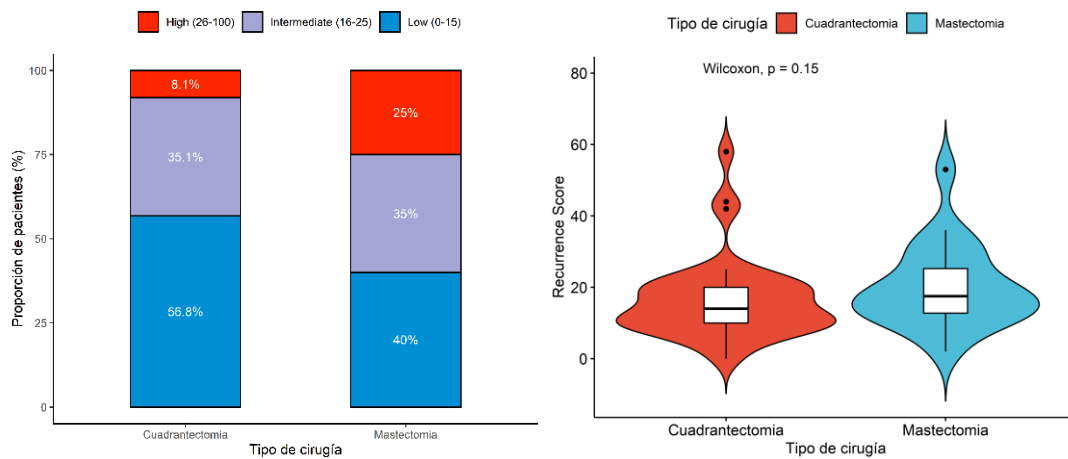


Fig. 18 Distribución del Recurrence Score y Tipo de Cirugía en pacientes premenopausicas

En pacientes premenopáusicas se les realizó principalmente una BGC (94.7%, n=54). Se pudo observar que hubo un incremento en la proporción de RS alto (13.0% a 33.3%) y bajo (50.0% a 66.7%) en el grupo DRA con respecto a BGC. De esta manera, no se comprobó que existan diferencias significativas cuando se compara los tipos de biopsia en función del RS ($p=0.84$) (Fig.19)

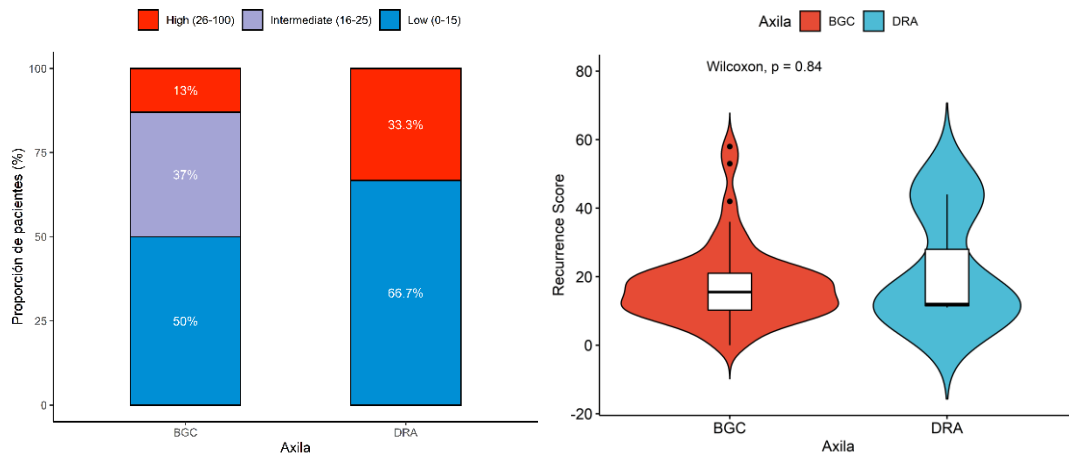


Fig. 18 Distribución del Recurrence Score y Manejo quirúrgico de la Axila en pacientes premenopáusicas.

El tamaño tumoral promedio de las pacientes premenopáusicas es 16.2 ± 8.9 . Si bien el promedio del tamaño tumoral va en aumento si se analiza el grupo RS bajo (16.0 ± 8.5 mm) y alto (19.8 ± 14.9 mm), el grupo de RS intermedio no parece seguir tal tendencia (15.1 ± 6.0 mm). De esta forma, se observó que no existe una correlación significativa entre el tamaño tumoral y el RS ($R=0.18$, $p=0.19$). Asimismo, se apreció que la proporción de RS alto no varía mucho entre las pacientes pertenecientes al grupo T1 (14.6%) y T2 (13.3%), a diferencia de los casos con RS bajo e intermedio, que toma los valores de 48.8% a 60.0% y 36.6% a 26.7%, respectivamente. Por lo tanto, se confirmó que la distribución del RS en los grupos T1 y T2 no fue significativa ($p=0.93$) (Fig.19)

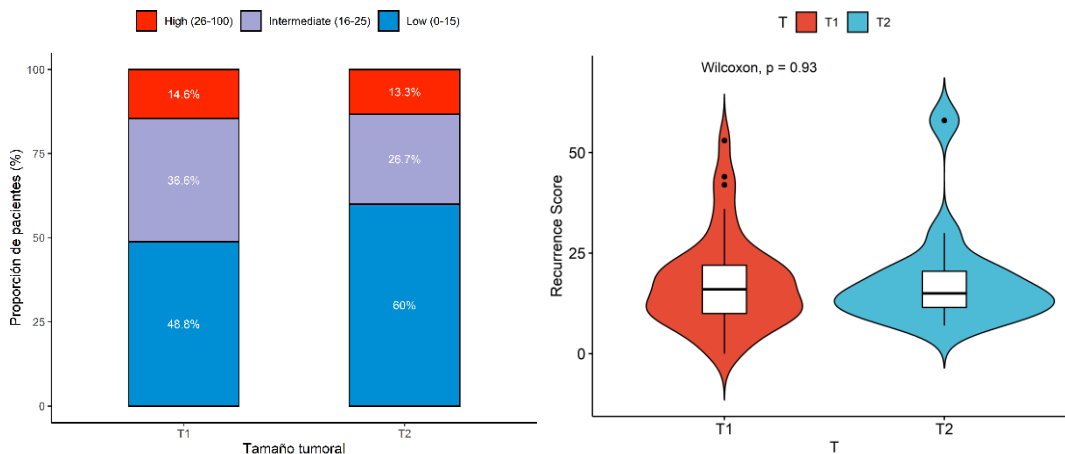
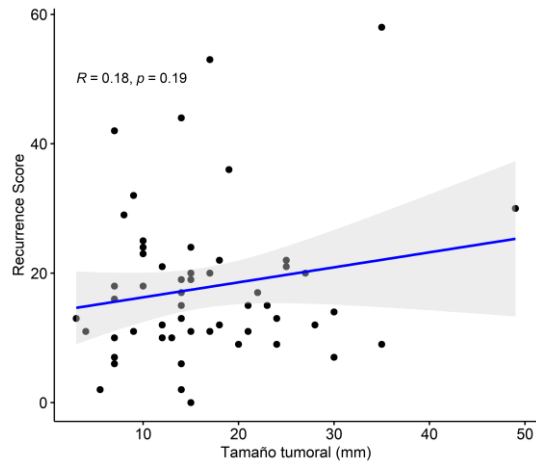


Fig. 19 Distribución del Recurrence Score y Tamaño Tumoral en pacientes premenopáusicas.

Las clasificaciones T1cN0M0 (36.8%, n=21), T1bN0M0 (28.1%, n=16) y T2N0M0 (26.3%, n=25) fueron las más recurrentes entre las pacientes premenopáusicas. Dentro de T1bN0M0 (18.8%), T1cN0M0 (9.5%), T1cN1M0 (50.0%) y T2N0M0 (13.3%) se observaron proporciones de RS alto; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas con relación a la distribución del RS. (Fig. 20)

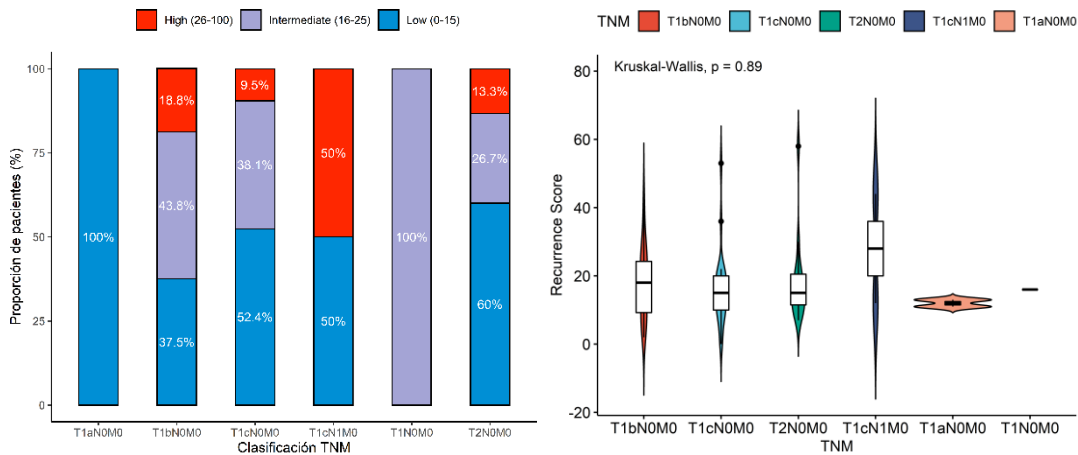


Fig. 20 Distribución del Recurrence Score y TNM en pacientes premenopausicas.

Por otro lado, el subtipo molecular más frecuente fue el Luminal A (57.9%, n=33), seguido de Luminal B (38.6%, n=22), y Luminal B + HER2 (3.5%, n=2). Se pudo evidenciar que la proporción de RS alto va en aumento desde Luminal A (6.1%) hasta Luminal B + HER2 (50.0%). De hecho, se comprobó que existen diferencias significativas entre los subtipos moleculares ($p=0.02$) con respecto al RS, especialmente entre los pacientes catalogados Luminal A y Luminal B ($p\leq 0.05$), los cuales cuentan con medianas de 12.00 y 20.00, respectivamente. En este sentido, se puede decir que existe una tendencia significativa a que los pacientes Luminal A concentren a más pacientes con RS bajo, mientras que los de Luminal B presentarían más pacientes con RS intermedio.

(Fig.21)

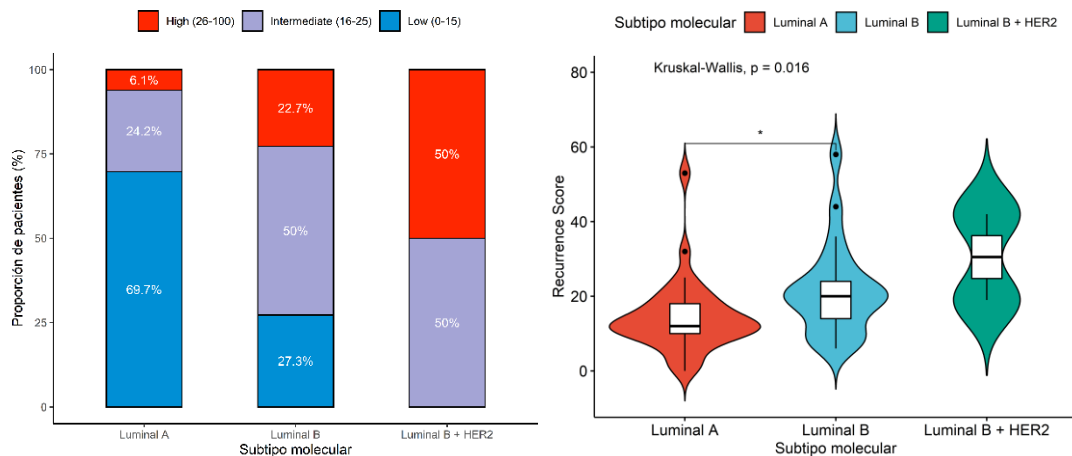


Fig. 21 Distribución del Recurrence Score y Subtipo Molecular en pacientes premenopausicas

La mayoría de las pacientes cuentan con nodos negativos (96.5%, n=55). A pesar los pacientes con nodos positivos cuentan con una mayor proporción de RS alto (50.0%) frente a los de nodos negativos (12.7%), no existen diferencia entre estos dos grupos con respecto al RS ($p=0.50$) (Fig.22)

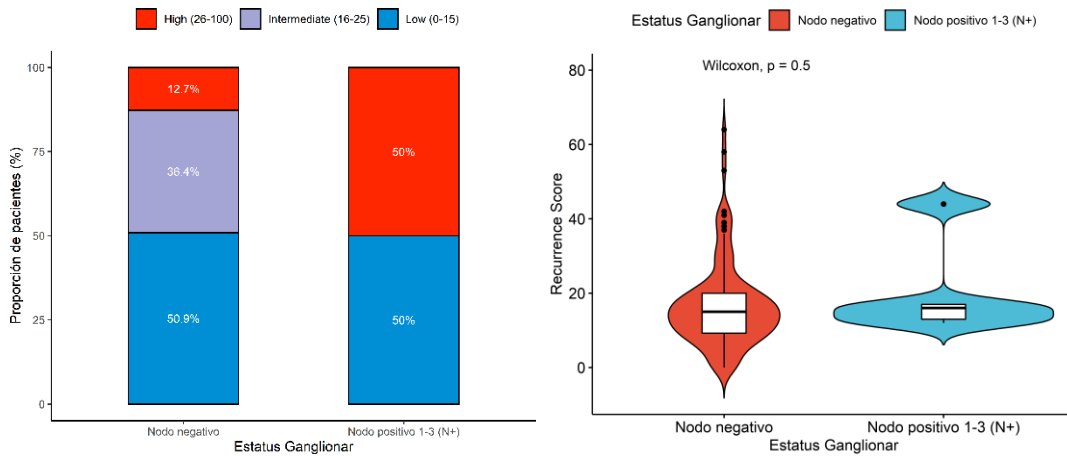


Fig. 22 Distribución del Recurrence Score y Estatus Ganglional en pacientes premenopausicas

El NOS fue el tipo de cáncer de mama más frecuente (87.7%, n=50), donde el 12.0% presentaron un RS alto, el 40.0% un RS intermedio y el 48.0% un RS bajo. No obstante, no se comprobó que existieran diferencias significativas entre el RS y los tipos de cáncer de mama. (Fig. 23)

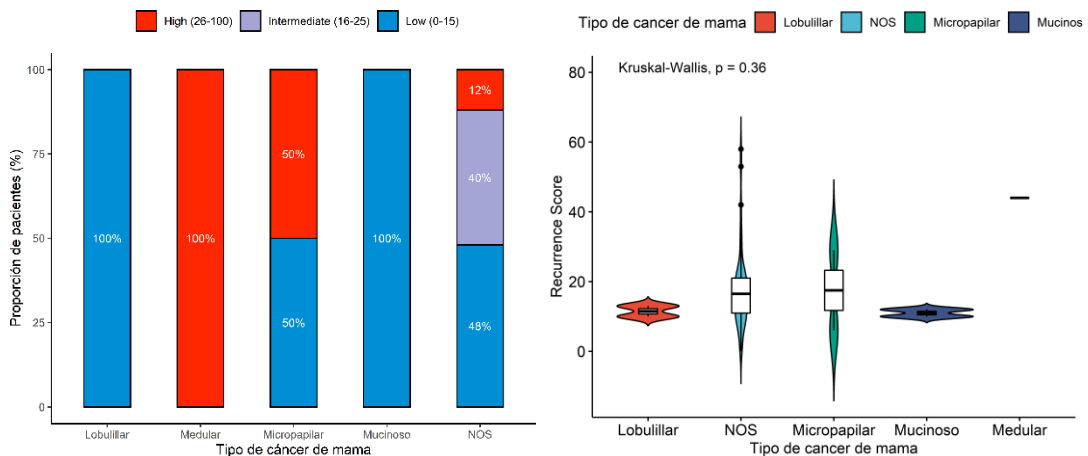


Fig. 23 Distribución del Recurrence Score y tipo Histológico en pacientes premenopausicas.

La característica unifocalidad fue la más representativa entre las pacientes premenopáusicas (94.7%, n=54), siendo este grupo el único que contiene a pacientes con RS alto. No obstante, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.38$). (Fig.24)

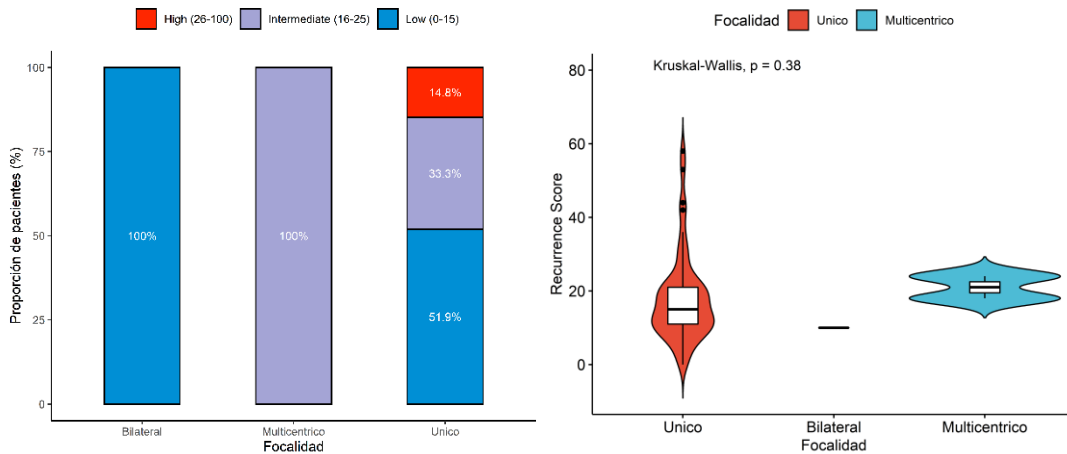
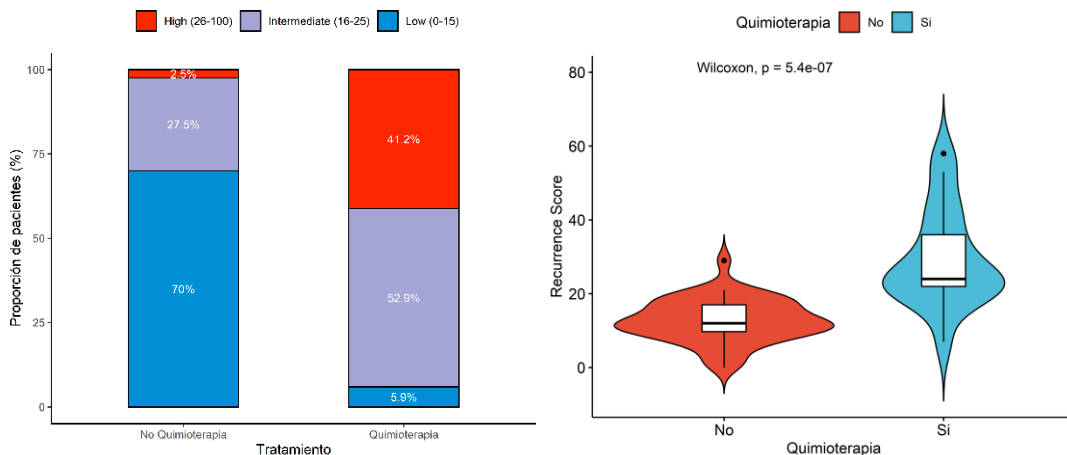


Fig. 24 Distribución del Recurrence Score y Focalidad en pacientes premenopáusicas

La recomendación de la quimioterapia se vio influenciada significativamente por el RS ($p \leq 0.0001$), de hecho, el 41.2% de este grupo tenía un RS alto y un 52.9%, RS intermedio. Las pacientes premenopáusicas que no fueron tratadas con quimioterapia (70.2%, n=40), presentaban mayoritariamente un RS bajo (70.0%) e intermedio (27.5%). Solo un 2.5% de los que no se recomendó quimioterapia contaba con un RS alto. (Fig.25)



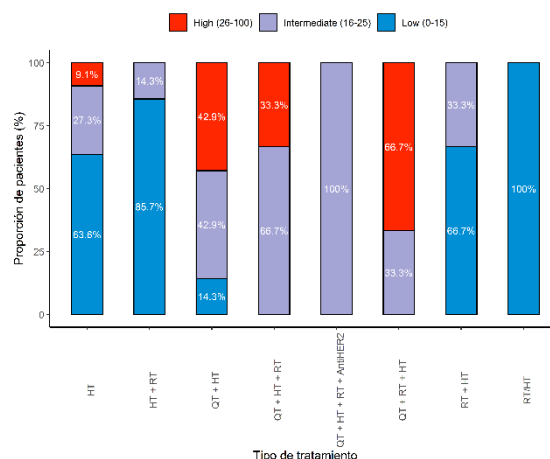


Fig. 25 Distribución del Recurrence Score y Tratamiento en pacientes premenopáusicas

V.III Pacientes postmenopáusicas

Se identificaron que el 57.8% (n=78) de la población del estudio son postmenopáusicas, las cuales tuvieron un RS bajo (84.6%, n=66) y alto (15.4%, n=12). La edad promedio de las pacientes postmenopáusicas fue 65.6 ± 8.0 años.

Tabla N°4. Nivel de *Recurrence Score* (RS) según grupo de edad en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, con prueba genómica tumoral de 21 genes para guiar el tratamiento adyuvante

Edad	RS bajo n (%)	RS alto n (%)	Total
<40 años	0 (0)	0 (0)	0
40 a 49 años	0 (0)	0 (0)	0
50 a 59 años	16 (24.2)	2 (16.7)	18
60 a 69 años	24 (36.4)	8 (66.7)	32
>70 años	26 (39.4)	2 (16.7)	28
Total	66 (84.4)	12 (15.6)	78

El grupo de edad (tabla 4) reportado con más frecuencia fue el de 60 – 69 años (41%, n=32), este mismo cuenta con la más alta proporción de RS alto (25.5%). Los pacientes con un RS bajo presentan una edad promedio de 65.7 ± 8.0 años, mientras que los que se

encuentran calificados con RS alto cuentan con una edad promedio de 64.6 ± 8.3 años. A diferencia de las mujeres premenopáusicas, no se encontró una correlación significativa ($R=-0.016$, $p=0.89$) del RS en función de la edad entre las pacientes postmenopáusicas. Además, no se demostró que existiera diferencia significativa entre los grupos de edad y la distribución del RS ($p=0.41$) (Fig. 26)

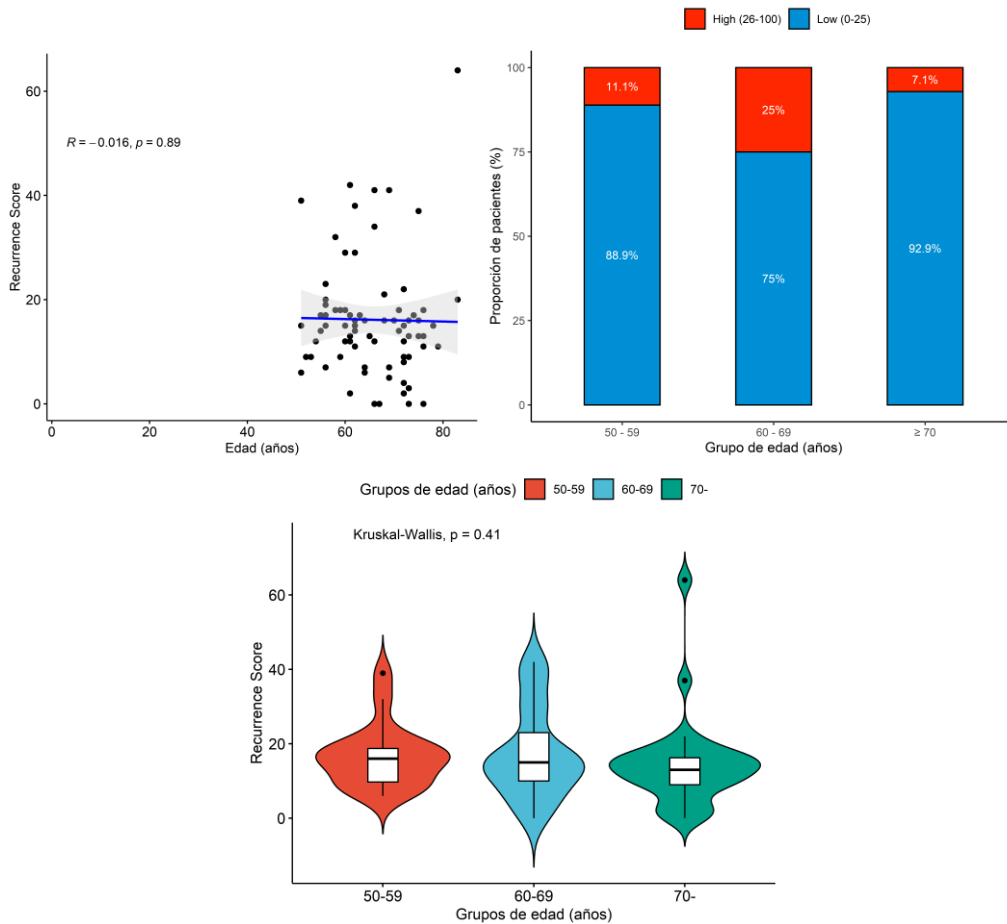


Fig. 26 Distribución del Recurrence Score y Edad en pacientes postmenopáusicas.

El grado histológico de las pacientes postmenopáusicas se encontró clasificado como G2 (61.1%, $n=44$), G3 (18.1%, $n=13$) y G1 (20.8%, $n=15$). Las pacientes con RS bajo se perfilan con G2 (65.0%, $n=39$), mientras que las de RS alto se caracterizan principalmente con G3 (58.3%, $n=7$). En este sentido, la proporción de RS bajo en pacientes con G1 es del 100.0%, la cual fue disminuyendo a 88.6% y 46.2%, para G2 y G3, respectivamente. De esta manera, los pacientes con G3 mantuvieron una proporción de RS alto de 53.8%.

Además, se demostró que existían diferencias significativas en la distribución de RS y el grado histológico ($p=0.0023$), especialmente entre G1 vs. G3 ($p\leq 0.01$) y G2 vs. G3 ($p\leq 0.01$) (Fig. 27)

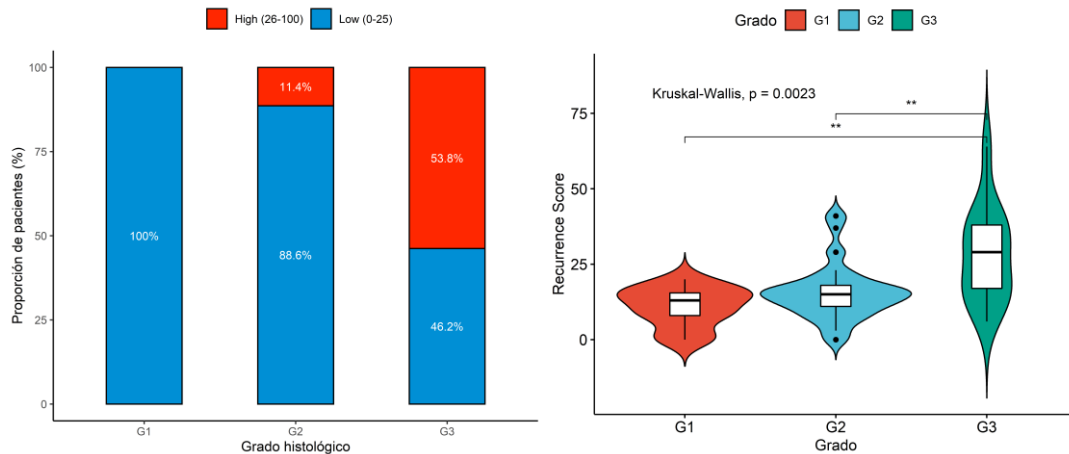


Fig. 27 Distribución del Recurrence Score y Grado Histológico en pacientes postmenopáusicas.

Las pacientes postmenopáusicas se encontraron principalmente en el estadio clínico I (71.8%, $n=56$). Los estadios clínicos no mostraron diferencias significativas entre sí en relación con la distribución del RS ($p=0.78$), así como tampoco se observó un cambio importante en la proporción del RS alto entre los grupos (ECp I: 16.1%, ECp II: 13.6%) (Fig. 28)

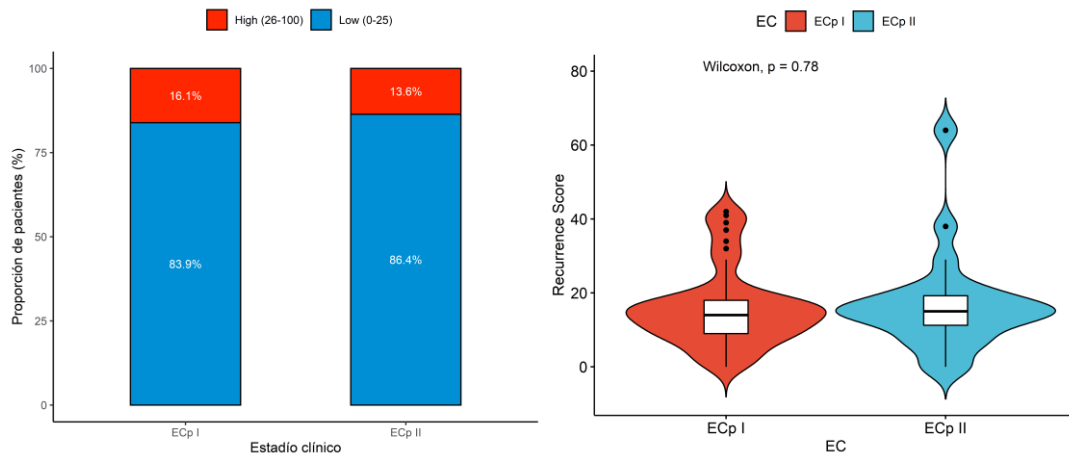


Fig. 27 Distribución del Recurrence Score y Estadío Clínico en pacientes postmenopáusicas.

El tipo de cirugía que atravesaron la mayoría de las mujeres postmenopáusicas fue de cirugía de conservación (64.1%, n=50), el resto fueron sometidas a mastectomía (35.9%, n=28). Dentro de este grupo, solo a 10 pacientes se les realizó una reconstrucción mamaria, las cuales habían obtenido un RS bajo. De esta forma, la proporción de RS alto es mayor en la cirugía de tipo cuadrantectomía (18.0%), no obstante, no existen diferencias significativas entre el tipo de cirugía y el RS ($p=0.39$) (Fig. 28)

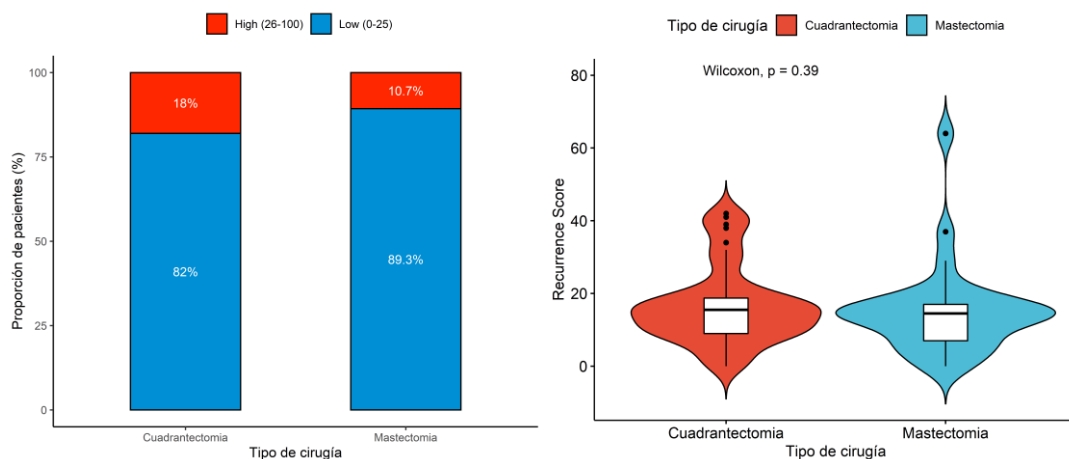


Fig. 28 Distribución del Recurrence Score y Tipo de Cirugía en pacientes postmenopáusicas.

El tipo de manejo axilar más recurrente entre las pacientes postmenopáusicas fue BGC (98.7%, n=77), mientras que sólo se reportó un caso de DRA. De esta forma, solo el grupo

BGC presentó casos de pacientes con RS alto (15.6%) y a su vez no se presentaron diferencias significativas con el RS ($p=0.56$) (Fig.29)

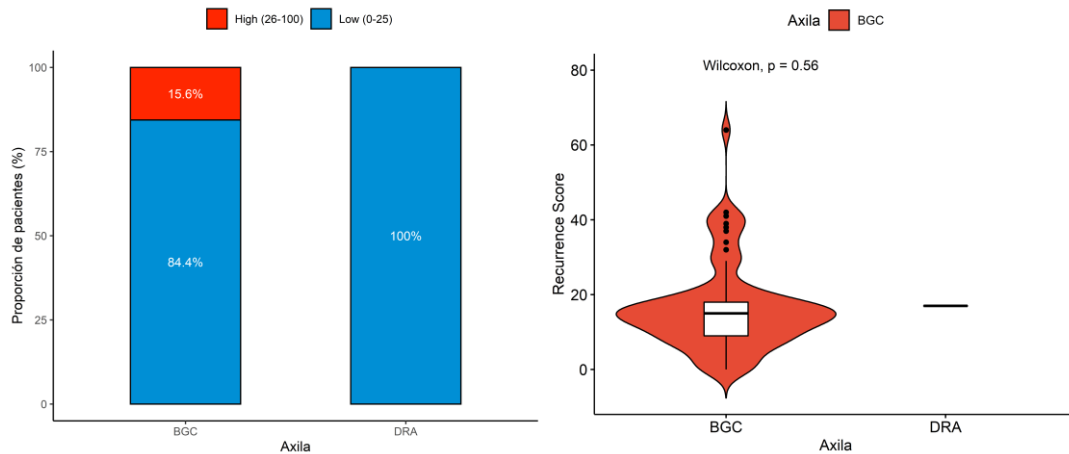


Fig. 27 Distribución del Recurrence Score y Manejo Quirúrgico de la Axila en pacientes postmenopáusicas.

El promedio del tamaño tumoral entre pacientes postmenopáusicas 16.2 ± 8.6 mm. Si bien las pacientes clasificadas con T1 o T2 presentaron una proporción de RS alto similar: 15.5% y 15.0%, respectivamente; es importante recalcar parece existir una correlación positiva y parcialmente significativa entre el tamaño tumoral y el valor del RS ($R=0.22$, $p=0.054$). No obstante, la agrupación del tamaño tumoral en T1 y T2 no evidencia diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a la distribución del RS ($p=0.45$)

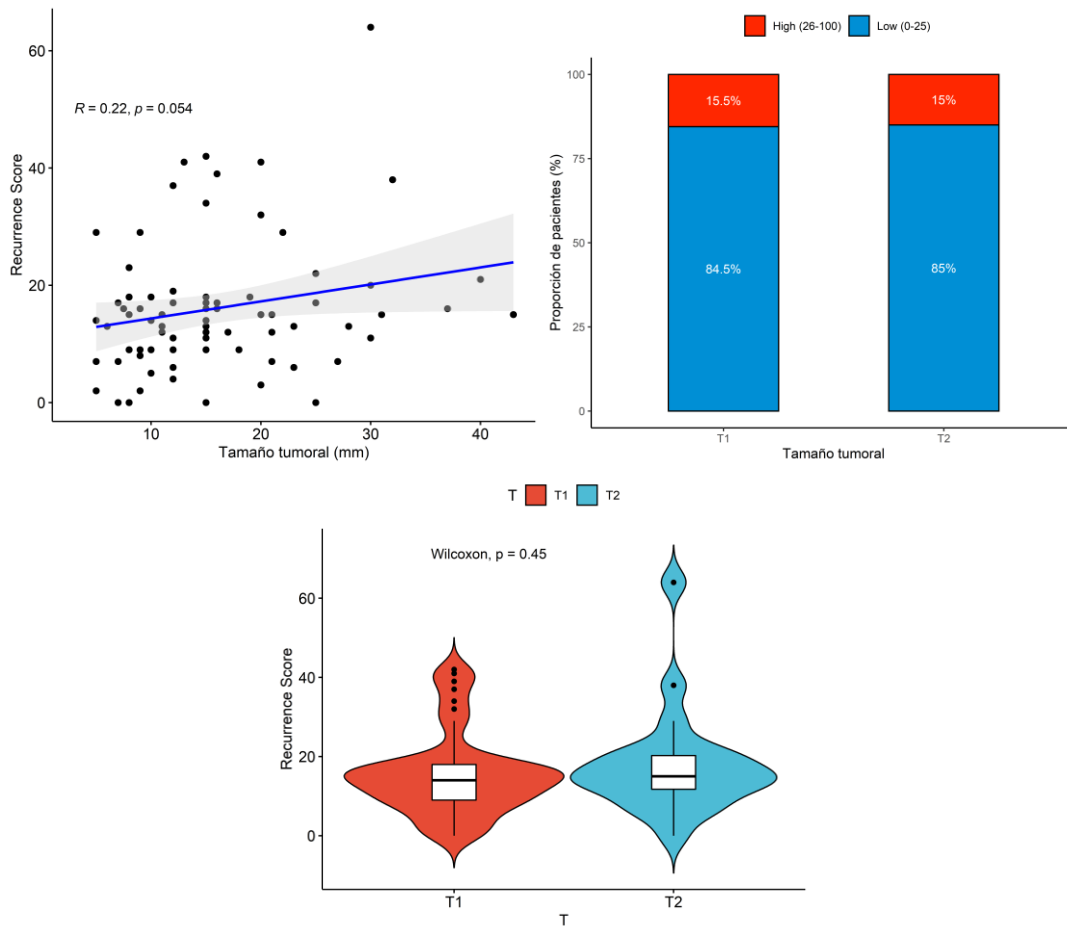


Fig. 28 Distribución del Recurrence Score y Tamaño Tumoral en pacientes postmenopáusicas.

Las clasificaciones T1cN0M0 (38.5%, n=30), T2N0M0 (25.6%, n=20) y T1bN0M0 (20.5%, n=16) son las que caracterizan a las pacientes postmenopáusicas. Si bien el grupo identificado con RS alto y bajo comparten la tendencia de contar con proporciones altas de pacientes clasificados con T1cN0M0 y T2N0M0, no se evidenció ningún caso de T1bN0M0 en los pacientes con RS alto. Asimismo, no se corroboró que existiera diferencias significativas entre la clasificación TNM y RS ($p=0.53$) (Fig.29)

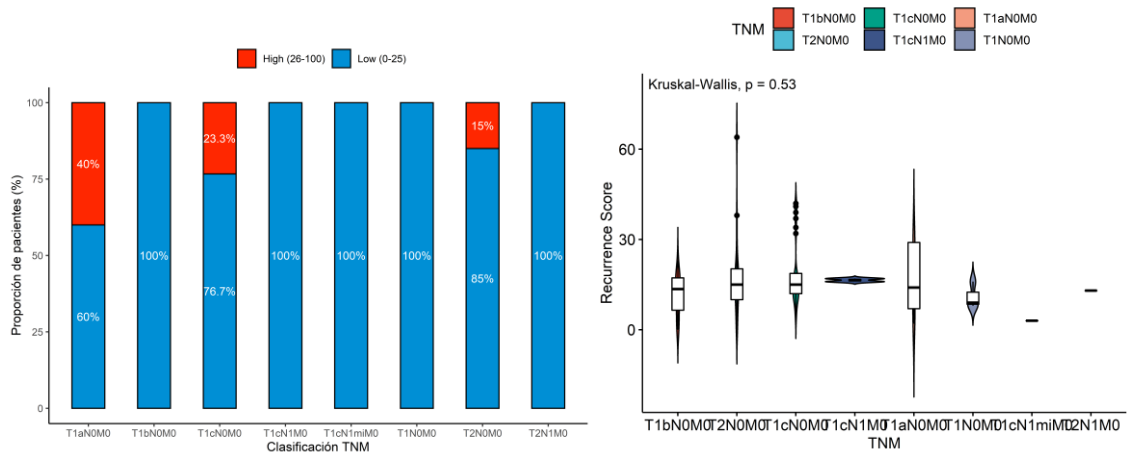


Fig. 29 Distribución del Recurrence Score y TNM en pacientes postmenopáusicas.

En el caso del subtipo molecular, solo se evidenciaron casos de Luminal A (64.1%, n=50) y Luminal B (35.9%, n=28). Entre los pacientes con RS bajo predominan los pacientes con Luminal A (71.2%, n=47), mientras que en los de RS alto se evidencia una mayor proporción de casos de Luminal B (75.0%, n=9). En este sentido, cuando se analiza el Luminal B, se evidencia que la proporción de RS alto es de 32.1% frente al 6.0% que cuenta el grupo de Luminal A. En este sentido, se comprobó que existe diferencia significativa entre los subtipos moleculares y el RS ($p=0.04$) (Fig.30)

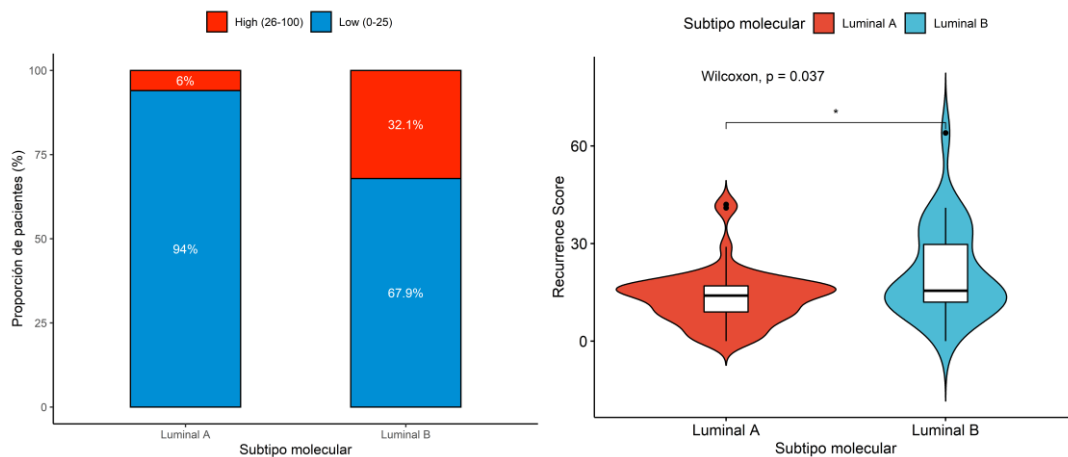


Fig. 30 Distribución del Recurrence Score y Subtipo Molecular en pacientes postmenopáusicas.

Aproximadamente el 96.2% (n=75) de mujeres postmenopáusicas presentan nodos negativos. De hecho, el grupo de RS alto y bajo comparten una similar proporción de esta característica: 100.0% y 95.5%, respectivamente. El estatus ganglionar no evidencia diferencias significativas entre sí con respecto al RS (p=0.71) (Fig.31)

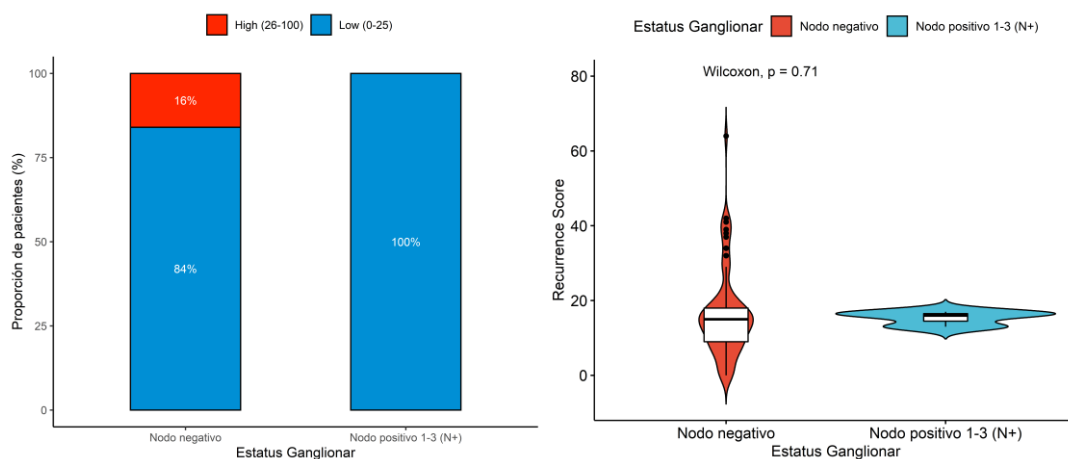


Fig. 31 Distribución del Recurrence Score y Estatus Ganglionar en pacientes postmenopáusicas.

El tipo de cáncer de mama más característico entre las pacientes postmenopáusicas es NOS (78.2%, n=61), esta tendencia se mantiene entre los grupos de RS bajo y alto: 77.3% (n=51) y 83.3% (n=10), respectivamente. No obstante, la proporción de RS más alto se encuentra en el tipo Mucinoso (33.3%), seguido de NOS (16.4%) y Lobulillar (7.7%). No

se encontraron diferencias significativas entre los tipos de cáncer de mama y RS ($p=0.60$)

(Fig.32)

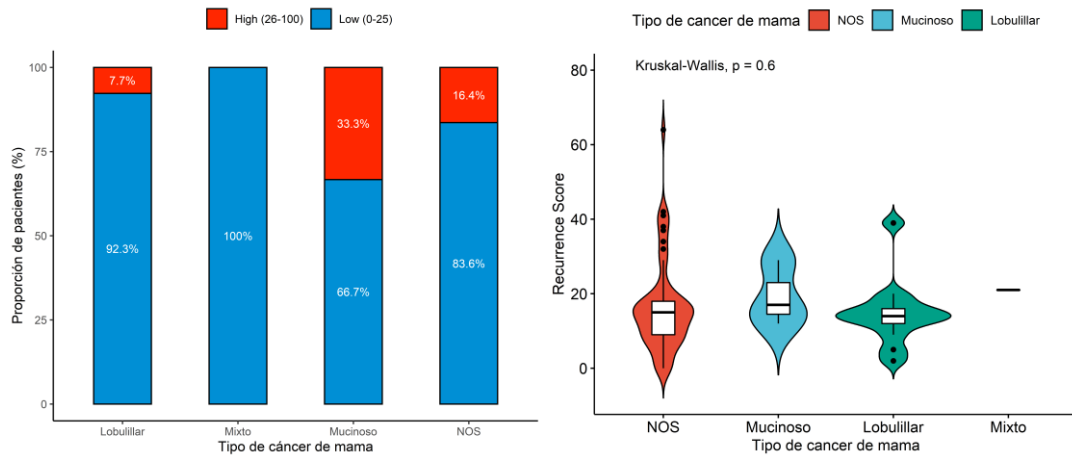


Fig. 32 Distribución del Recurrence Score y Tipo Histológico de Cáncer de Mama en pacientes postmenopáusicas.

No se reportó pacientes postmenopáusicas con focalidad bilateral, de hecho, la unifocalidad fue la mas frecuente en este grupo (96.2%, $n=75$). A pesar que los pacientes con unifocalidad fueron los únicos tuvieron casos de RS alto (16.0), tal diferencia no fue significativa ($p=0.93$) (Fig.33)

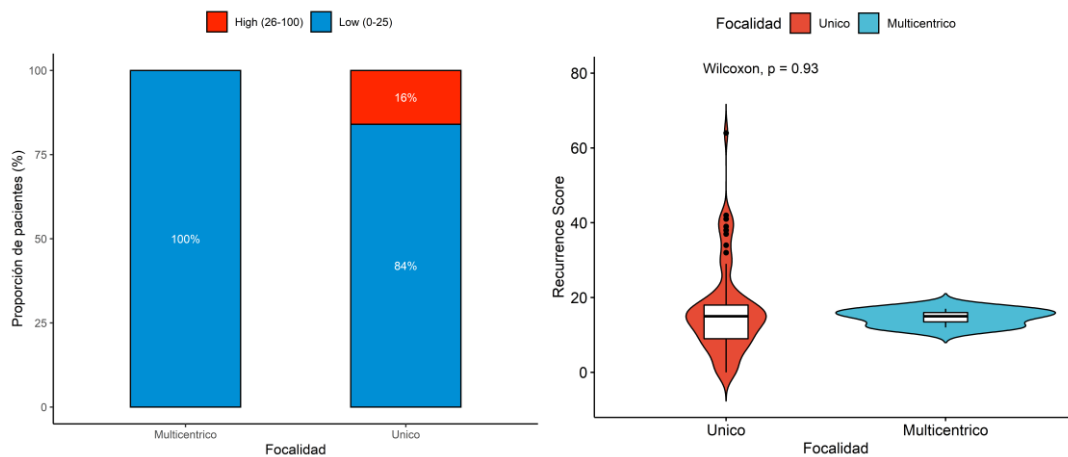


Fig. 33 Distribución del Recurrence Score y Focalidad en pacientes postmenopáusicas.

A los pacientes que se les recomendó quimioterapia fueron 21.8% (n=17), mientras que el 78.2% (n=61) se salvó de este tipo de tratamiento. En los pacientes con RS bajo, el 90.9% (n=60) se les sugirió un tratamiento distinto al de la quimioterapia, por lo que los tratamientos HT (47.0%, n=31), RT+HT (28.8%, n=19) y HT+RT (13.6%, n=9) fueron los más recurrentes. Sin embargo, en las pacientes de RS alto, al 91.7% (n=11) atravesaron por quimioterapia, siendo en la mayoría de los casos, un tratamiento complementario: QT+RT+HT (41.7%, n=5) y QT+HT+RT (25.0%, n=3). En este sentido, la proporción de pacientes con RS alto es de 64.7% en pacientes que pasaron por quimioterapia, por lo que se demostró una diferencia significativa entre la recomendación de la quimioterapia en función de la distribución del RS ($p \leq 0.0001$) (Fig. 34)

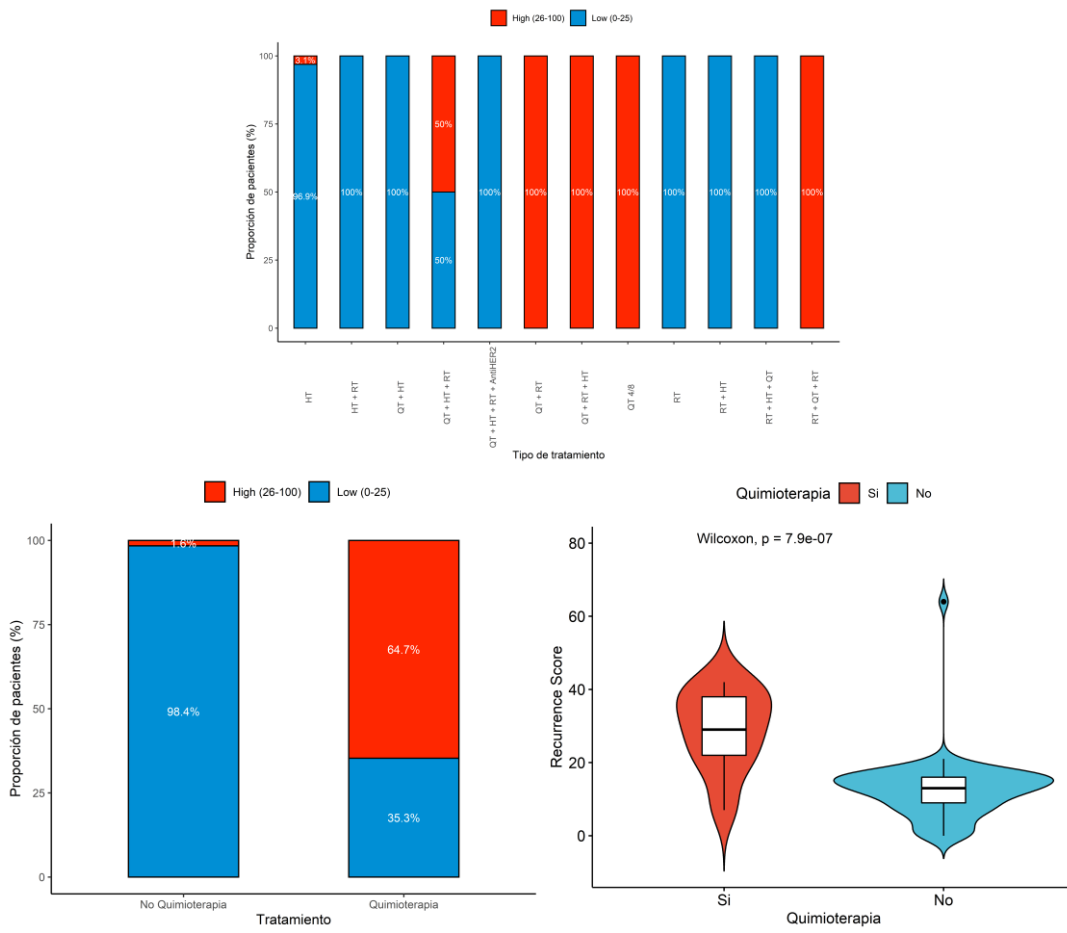


Fig. 34 Distribución del Recurrence Score y Tratamiento en pacientes postmenopáusicas.

VI. DISCUSIÓN:

En este estudio, se investigó las características clínicas patológicas del uso de una plataforma genética de 21 genes desde su introducción de la prueba en el Perú, la que fue utilizada por pacientes con cáncer de mama hormonossensible con ganglios linfáticos negativos en su mayoría, que tenían entre 45 y 70 años de edad.

De hecho, varios estudios han sugerido que el beneficio clínico de los resultados de esta plataforma genética (ONCOTYPE dx) en toma de decisiones de tratamiento para ganglios linfáticos positivos en cáncer mamario. De hecho, los primeros resultados del ensayo rxponder (NCT01272037) [22] han indicado que los pacientes con ER+HER2- con enfermedad linfática en etapa temprana de cáncer de mama con ganglios positivos con una puntuación de plataforma genética de 21 genes: < 25 RS pueden evitar con seguridad a la quimioterapia adyuvante. En nuestro estudio también observamos una tendencia inversa entre el uso de esta plataforma con la quimioterapia complementaria, demostrando que su uso se asocio con una disminución "significativa" del uso de quimioterapia

Así mismo no fue posible lograr evaluar la sobrevida global (SG) debido al número limitado de pacientes, aunque la doctora Evelien Schaafsma(23) recogiendo la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) que proporciono información sobre estadísticas de los últimos 10 años del uso de esta plataforma genética de 21 genes en cáncer de mama en EEUU, demostró que las pacientes que la utilizaron tuvieron mejor SG en comparación con las que no la utilizaron. Además, el uso de quimioterapia en pacientes con puntajes de "alto riesgo" se asocia con una SG significativamente mayor en comparación con las pacientes de alto riesgo que no

recibieron quimioterapia y por el contrario, las pacientes con puntajes de "bajo riesgo" que fueron tratados con quimioterapia tuvieron menor SG en comparación con las pacientes de bajo riesgo que no recibieron quimioterapia, finalmente, la utilización de plataformas genéticas que eviten tratamientos como la quimioterapia en países en vías de desarrollo como el Perú, es su alto costo, lo que hace inviable su uso masivo, al menos por el momento.

VI. CONCLUSIONES:

En la población de estudio, el uso de la plataforma genética 21 genes, el 75% (101 de 135) de las pacientes no se benefician del uso de quimioterapia; Asimismo, encontramos que las pacientes con el subtipo Luminal B y el tipo histológico de alto grado (G3) se asociaron significativamente a un "Recurrence Score" (RS) mayor. Además, en las mujeres pre menopáusicas se encontró que a menor edad mayor RS; del mismo modo en las mujeres postmenopáusicas se encontró mayor RS a mayor tamaño tumoral.

Por otro lado, nuestro porcentaje de reconstrucción post mastectomía fue de casi 60%, siendo más frecuente en el grupo de mujeres pre menopáusicas con un 100 % de seguimiento de nuestras 135 pacientes sin ninguna pérdida de vista hasta la actualidad.

Esta herramienta facilita las decisiones de tratamientos complementarios con el fin de reducir los sobre tratamientos así como los costos sobretodo en países en vías de desarrollo como el Perú.

VII.- RECOMENDACIONES

Siempre que sea posible, la utilización de la plataforma genética de 21 genes en pacientes con cáncer de mama temprano hormonosensible, debería ser una práctica rutinaria por el gran beneficio que significa evitar el sobretratamiento con quimioterapia adyuvante, de lo contrario deberíamos buscar otras alternativas de costos accesibles para la gran mayoría de nuestra población afectada con este tipo de cáncer.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guzmán-Santos K, Morales-Cordero KV, Hernández-Rodríguez AW, Gómez E, Cabral FG, Sánchez SH. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común. Arch Med. 2012;8(1):8.
2. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Aspectos históricos y culturales sobre el cáncer de mama. Rev Cuba Med Gen Integral. septiembre de 2009;25(3):0-0.
3. Vallejos-Sologuren CS. Situación del Cáncer en el Perú. Diagnóstico. 10 de noviembre de 2020;59(2):77-85.
- 4.- Nicolini A, Carpi A, Ferrari P, Biava PM, Rossi G. Immunotherapy and Hormone-therapy in Metastatic Breast Cancer: A Review and an Update. Curr Drug Targets. 2016;17(10):1127-39. doi:10.2174/1389450117666160201114752. PMID: 26844558.
5. Siow ZR, De Boer RH, Lindeman GJ, Mann GB. Spotlight on the utility of the Oncotype DX® breast cancer assay. Int J Womens Health. 2018;10:89-100.
- 6.- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet Lond Engl. 18 de marzo de 2017;389(10074):1134-50.
- 7.- Duque L, Feltri AP, Tovar ML. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA. EXPERIENCIA DE CINCO AÑOS EN UNA POBLACIÓN DE VENEZUELA. 2018;30:11.
- 8.- Tremont A, Lu J, Cole JT. Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Updated Review. Ochsner J. 2017;17(4):405-11.

- 9.- Losk K, Freedman RA, Laws A, Kantor O, Mittendorf EA, Tan-Wasielewski Z, et al. Oncotype DX testing in node-positive breast cancer strongly impacts chemotherapy use at a comprehensive cancer center. *Breast Cancer Res Treat.* enero de 2021;185(1):215-27.
- 10.- McVeigh TP, Kerin MJ. Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther.* 29 de mayo de 2017;9:393-400.
- 11.- Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* enero de 2020;27(1):27-35.
- 12.- Vargas-Aguilar VM, Arroyo-Álvarez K. Firmas genéticas para cáncer de mama, utilidad clínica y aplicaciones terapéuticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* :6.
- 13.- Ramírez G. Predictores genéticos en cáncer mamario Importancia de la prueba de 21 genes para predecir la tasa de recurrencia y la indicación de la quimioterapia. :9.
- 14.- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 12 de julio de 2018;379(2):111-21.
- 15.- Audeh W, Blumencranz L, Kling H, Trivedi H, Srkalovic G. Prospective Validation of a Genomic Assay in Breast Cancer: The 70-gene MammaPrint Assay and the MINDACT Trial. *Acta Medica Acad.* abril de 2019;48(1):18-34.
- 16.- Pease AM, Riba LA, Gruner RA, Tung NM, James TA. Oncotype DX® Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* febrero de 2019;26(2):366-71.

- 17.- Remoué A, Conan-Charlet V, Deiana L, Tyulyandina A, Marcorelles P, Schick U, et al. Breast cancer tumor heterogeneity has only little impact on the estimation of the Oncotype DX® recurrence score using Magee Equations and Magee Decision Algorithm™. *Hum Pathol.* 1 de febrero de 2021;108:51-9.
- 18.- Curtit E, Mansi L, Maissonette-Escot Y, Sautière J-L, Pivot X. Prognostic and predictive indicators in early-stage breast cancer and the role of genomic profiling: Focus on the Oncotype DX® Breast Recurrence Score Assay. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* mayo de 2017;43(5):921-30.
- 19.- Sumoza-Toledo A, Espinoza-Gabriel MI, Montiel-Condado D. Evaluation of the TRPM2 channel as a biomarker in breast cancer using public databases analysis. *Bol Méd Hosp Infant México.* 1 de noviembre de 2016;73(6):397-404.
- 20.- Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Boscherini M, De Crea C, Alesina P, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. *World J Surg.* diciembre de 2002;26(12):1468-71.
- 21.- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Perez EA, Olson JA Jr, Zujewski J, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin P, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Atkins JN, Berenberg JL, Sledge GW. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2005-14. doi: 10.1056/NEJMoa1510764. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412349; PMCID: PMC4701034.

22.- Schaafsma, E., Zhang, B., Schaafsma, M., Tong, C. Y., Zhang, L., & Cheng, C. (2021). Impact of Oncotype DX testing on ER+ breast cancer treatment and survival in the first decade of use. *Breast cancer research : BCR*, 23(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01453-4>.

IX. ANEXOS

Duración total del proyecto: 6 meses

Fecha probable de inicio y termino:

- De inicio: 05 de Julio del 2021
- De término: 31 de Junio del 2022

Cronograma de Gantt:

Actividades/ etapas	Fecha de inicio	Fecha de término	Dedicación por semanas	Horas totales
Elaboración del proyecto	05/07/2021	01/10/2021	8	64
Aprobación de proyecto	05/10/2021	10/10/2021	1	1
Ejecución del proyecto	15/10/2021	15/11/2021	10	40
Análisis de datos	16/11/2021	30/11/2021	6	36
Elaboración del informe	1/12/2021	15/12/2021	5	35
Publicación del informe	20/12/2021	31/12/2021	1	2
Total				178

Ficha de recolección de datos de **“Caracterización clínico-patológica de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que fueron tratadas en base al resultado de la prueba *Plataforma Norteamericana 21 Genes* durante el periodo 2010-2022”**

1.- Fecha de informe: ____/____/____

2.- Código de paciente: _____

3.- EDAD: _____ AÑOS

30-40

45-59

60-74

>75

4.- SEXO:

MASCULINO

FEMENINO

5.- RESULTADO DE RECURRENCE SCORE: _____ 0-100

0-10

11-15

16/20

21-25

26-100

6.- RESULTADO RECIDIVA A DISTANCIA A LOS 9 AÑOS:

-----%

7.- BENEFICIO ABSOLUTO MEDIO DE QUIMIOTERAPIA (QT) SEGÚN GRUPO: _____ %

8.- ESTATUS MENOPAUSICO:

PREMENOPAUSICA

POSTMENOPAUSICA

9.- TIPO DE CANCER DE MAMA

NO ESPECIFICO

ESPECIFICO

10.- GRADO TUMORAL:

GRADO 1

GRADO 2

GRADO 3

11.- FOCALIDAD:

UNIFOCAL

MULTICENTRICO

MULTIFOCAL

12.- TAMAÑO TUMORAL:

_____ mm

13.- TIPO DE CIRUGÍA DE MAMA:

CIRUGÍA DE CONSERVACIÓN

MASTECTOMIA TOTAL

14.- CIRUGÍA DE AXILA:

BGC

DISECCIÓN RADICAL DE AXILA

I

II

III

15.- RATIO GANGLIONAR:

BGC _____ / _____

DISECCIÓN DE AXILA _____ / _____

16.- VARIABLE DE SUBTIPO MOLECULAR:

LUMINAL A

LUMINAL B

TRIPLE NEGATIVO

HER 2 PURO

17.- VARIABLE ESTADIO CLÍNICO

ECp:

TNM: