



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**GRUPO DE RIESGO DE ONCOTYPE DX CON
CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS EN CÁNCER
DE MAMA TEMPRANO
CLÍNICA ONCOSALUD 2014-2018**

**PRESENTADA POR
FERNANDO FRANZ NAMUCHE OJEDA**

**ASESOR
DR. HENRY GÓMEZ MORENO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**GRUPO DE RIESGO DE ONCOTYPE DX CON CARACTERÍSTICAS
CLINICOPATOLÓGICAS EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO
CLÍNICA ONCOSALUD 2014-2018**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTADO POR

FERNANDO FRANZ NAMUCHE OJEDA

ASESOR

DR. HENRY GÓMEZ MORENO

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	1
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	2
1.4.1. Importancia	2
1.4.2. Viabilidad	2
1.5 Limitaciones	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	6
2.3 Definición de términos básicos	6
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	16
3.1 Formulación de la hipótesis	16
3.2 Variables y su operacionalización	16
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	18
4.1 Diseño metodológico	18
4.2 Diseño muestral	18
4.3 Procedimientos de recolección de datos	19
4.4 Procesamiento y análisis de datos	19
4.5 Aspectos éticos	20

CRONOGRAMA	21
FUENTES DE INFORMACIÓN	24
PRESUPUESTO	23
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. Descripción de la realidad problemática

El cáncer de mama es uno de los más frecuentes en las mujeres; en el Perú, presenta una de las más altas tasas de incidencia junto con el de cérvix. Dentro de este contexto, se debe valorar en estadios tempranos. Dentro de la adyuvancia (luego de la operación) tiene diversas ramificaciones, entre las que se encuentra, básicamente, la hormonoterapia y la quimioterapia sistémica. Existen diversos métodos con variables clínico-patológicas para estratificar el riesgo de estos pacientes; sin embargo, se ha demostrado que con estos métodos existe gran cantidad de paciente sobre tratados con quimioterapia. Lo que quiere decir que podrían haber seguido una terapia hormonal, sin estar expuestas a los efectos adversos del tratamiento sistémico con citostáticos, de los que no se beneficiarían.

Al evaluarse la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia, se observaron diversas características en subgrupos determinados de pacientes. Es así que se originaron los paneles génicos, que caracterizaban con una precisión importante el grupo de riesgo y según ello el tratamiento del que se beneficiarían más, para estratificar mejor el riesgo de recurrencia a distancia en pacientes con cáncer de mama temprano.

Existen, en la actualidad, diversos tipos de paneles genéticos que ayudan a estratificar el riesgo de cáncer de mama con una exactitud importante. Entre ellos, los más conocidos son Oncotype® y Mamaprint®, pero, en nuestro medio, estos exámenes no están al alcance de toda la población que requiere una estratificación adecuada de cáncer de mama. Por lo que se ha estado desarrollando estrategias para llegar a una estratificación de riesgo similar con variables clínicopatológicas de los pacientes, sin que esto signifique un costo de atención tan alto.

A nivel internacional, especialmente en países desarrollados, la evaluación inicial del cáncer de mama ha cambiado drásticamente en los últimos 2 años. Se ha dado una vital importancia a la inmunohistoquímica (receptores hormonales y HER2), así como a los paneles genómicos para la valoración inicial en el cáncer de mama. Por lo tanto, en los protocolos validados internacionalmente se realiza mandatoriamente Oncotype Dx para las pacientes con cáncer de mama temprano.

En el escenario latinoamericano la situación es distinta. La cobertura y realización de los paneles genéticos en cáncer de mama temprano varían de acuerdo con el país y al tipo de seguro con el que cuente la paciente. Pero el consenso general en la actualidad es que no se solicita el panel genético de forma rutinaria, básicamente por motivos económicos.

A nivel nacional el escenario es bastante similar al latinoamericano. A pesar de que el panel es un estándar en la evaluación inicial en cáncer de mama temprano, no está cubierto por los principales seguros a nivel nacional (SIS, EsSalud y la mayoría de los seguros privados) debido a su costo prohibitivo.

En la institución donde se desarrolla el presente estudio hay una población en la que el panel genético está cubierto por un tipo de seguro especial. Esto hace que se tenga la mayor cantidad de pacientes a los que se le realiza esta prueba a nivel nacional.

2. Formulación del problema

¿Se puede determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018?

3. Objetivos de la investigación

3.1 Objetivo general

Determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Establecer las características clinicopatológicas de los pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018.

3.2.2 Precisar el score de riesgo dado por Oncotype Dx® en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018.

4 Justificación de la investigación

4.2 Importancia del estudio

El estudio de Oncotype Dx en pacientes con cáncer de mama temprano es importante para determinar con fidelidad el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Es una excelente herramienta que ayuda a definir el tratamiento que seguirán los pacientes, sea este quimioterapia u hormonoterapia adyuvante. Sin embargo, al ser una herramienta sofisticada, no está al alcance de toda la población asegurada o no. Por lo tanto, es importante crear alternativas a la estratificación de riesgo de los pacientes con cáncer de mama temprano.

El poder predecir los grupos de riesgo de Oncotype Dx con variables clinicopatológicas sería factible, dado que todas las pacientes con cáncer temprano tienen una evaluación y manejos similares a nivel nacional, de donde se obtendrían las variables necesarias para predecir los grupos de riesgo de Oncotype Dx.

Al determinar este riesgo con características clinicopatológicas que se obtiene de forma cotidiana en la evaluación del paciente se cerraría una brecha importante en la atención del cáncer de mama temprano, dado que se le daría una posibilidad de acercarse a los resultados obtenidos por un panel genético a un gran número de pacientes que no tienen los medios para realizar la prueba estándar.

De obtener la validez necesaria, este modelo se podría replicar en distintos centros de salud donde se maneje patología neoplásica mamaria para poder complementar su evaluación inicial.

4.3 Viabilidad del estudio

Se cuenta con el tiempo suficiente para determinar y recolectar las variables necesarias. Se tiene un gran número de pacientes a los que se les realiza la prueba de Oncotype Dx® al encontrarse en una clínica especializada en oncología. El número de pacientes es bastante alto, siendo uno de los centros con mayor número de pruebas de Oncotype Dx® solicitadas al año. No existen problemas éticos al recolectar la data necesaria para la ejecución del presente proyecto de investigación, porque no se va a realizar ningún tipo de intervención terapéutica ni de procedimientos. El registro de datos de la historia clínica electrónica no implica ningún riesgo para los participantes del estudio. Se respetarán todas las normas locales vigentes en cuanto a investigación analítica.

4.4 Limitaciones del estudio

Si bien la institución de la que se obtendrán los datos es una de las que recaba la mayoría de las pruebas de Oncotype Dx® a nivel nacional, la selección de los pacientes a los que se les realiza dicho test es en cierto porcentaje decisión exclusiva del médico tratante que evalúa al paciente, representando un sesgo para el estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el 2019 se realizó un estudio prospectivo aleatorizado en 175 pacientes con cáncer de mama temprano de reciente diagnóstico, con receptores hormonales positivos, HER 2 negativo, sin compromiso ganglionar que fueron aleatorizados a ser evaluados con la ecuación de Magee o no.

El objetivo del estudio fue evaluar si la integración de las ecuaciones de Magee en la práctica clínica de rutina afectó la frecuencia de las solicitudes de Oncotype DX.

Se concluyó que en una práctica médica en la que Ki67 está disponible de forma rutinaria, la adición de las ecuaciones de Magee a la práctica clínica habitual no se asoció con una reducción en el uso de Oncotype DX. Sin embargo, la disponibilidad de las ecuaciones de Ki67 y Magee aumentó la comodidad del médico con las decisiones de terapia sistémica.¹

En el 2018 se realizó un estudio retrospectivo donde evaluaron a 485 pacientes T1-T3 N0-1 M0, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo. El objetivo principal del estudio fue evaluar la asociación entre el score de Oncotype Dx y factores pronósticos tradicionales. Se desarrolló un nomograma para predecir subgrupos de Oncotype Dx con bajo riesgo de recurrencia y así evitar tratamiento con quimioterapia adyuvante. Concluyeron que se podía predecir el grupo de bajo riesgo de Oncotype Dx mediante un nomograma que incorpora cinco factores pronósticos tradicionales: ER, PR, grado histológico, LVI y Ki-67.²

En el 2017 se desarrolló un estudio retrospectivo en 27719 pacientes cuyo objetivo fue desarrollar un nomograma para predecir los resultados de Oncotype Dx con una base de datos nacional. Se evaluaron variables clinicopatológicas, se usó regresión logística para predecir los grupos de alto y bajo riesgo de Oncotype Dx.

La conclusión del estudio fue que las variables clínico-patológicas se pueden usar para la predicción de Oncotype Dx de bajo o alto riesgo utilizando su modelo de nomogramas.³

En el 2013 en un estudio retrospectivo donde evaluaron 52 pacientes cuyo objetivo fue evaluar si era posible predecir las categorías de Oncotype Dx según características patológicas e inmunohistoquímicas utilizando un árbol de regresión y clasificación. Concluyeron que algunas variables estudiadas como tamaño tumoral, infiltración linfovascular, grado histológico podrían ser usadas en un futuro en otros modelos, dado que no se pudo predecir adecuadamente los grupos de Oncotype en este estudio.⁴

En el 2016, se desarrolló una investigación de tipo retrospectivo y diseño correlacional que incluyó como población de estudio la muestra de tejidos de 1113 pacientes. La investigación determinó un modelo que predice las categorías de riesgos del Oncotype Dx con marcadores histopatológicos. Se concluyó que el modelo propuesto predice con precisión los grupos de alto y bajo riesgo en la mayoría de los casos, integrando, de esa forma, la información histopatológica y molecular en el proceso de decisión de tratamiento de las pacientes con cáncer de mama temprano.⁵

En el 2013 se realizó un estudio retrospectivo evaluando 817 pacientes con receptores hormonales positivos, HER2 negativo. Cuyo objetivo fue desarrollar una ecuación incorporando variables morfohistológicas que pueda predecir el score de Oncotype Dx. Se concluyó que se podía desarrollar una ecuación usando los pesos de las variables morfohistológicas para predecir los grupos de bajo riesgo de Oncotype Dx.⁶

En el 2015 se desarrolló un ensayo prospectivo con una población de 10253 mujeres con cáncer de mama temprano, con receptores hormonales positivos HER2 negativo, ganglios negativos con tumores de mama menores de 5cm, que cumplieran criterios para tener terapia adyuvante. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre el grupo de riesgo de bajo riesgo de Oncotype Dx y un mayor tiempo libre de recurrencia. Se le realizó la prueba de Oncotype Dx a la muestra operatoria. La investigación mostró que 1626 mujeres que tuvieron un score de recurrencia entre 0 y 10 fueron asignadas a recibir hormonoterapia sola. Al evaluar la sobrevida libre de

recurrencia a 5 años se encontró que esta era de 93.8% y la tasa de supervivencia global era de 98%. Se concluyó que, en las pacientes con cáncer de mama temprano, hormonosensibles, HER2 negativo, ganglios negativos que cumplían los criterios para recibir adyuvancia y tenían un score de recurrencia favorable, tenía un bajo riesgo de recurrencia a los 5 años.⁷

En 2015 en un estudio retrospectivo evaluó 283 pacientes con cáncer de mama temprano, con receptores hormonales positivos HER2 negativo, ganglios negativos. El objetivo principal predecir la puntuación de Oncotype Dx con una variación de la ecuación de Magee. Concluyeron que se podía predecir adecuadamente el 86% de casos con una variación de la ecuación de Magee en el peso que se les asignaba a los receptores de estrógeno y progesterona.⁸

En el 2013, se desarrolló un estudio donde se evaluó un panel molecular llamado EndoPredict con 167 pacientes para la evaluación retrospectiva de las decisiones de tratamiento. En cuanto a la clase molecular EP, las muestras de 56 pacientes (33,5%) tuvieron un bajo riesgo, mientras que 111 pacientes (66,5%) mostraron un perfil genético de alto riesgo. Después de la integración de los factores clínico-patológicos el resultado clínico y molecular combinado (EPclin) dio como resultado un grupo de 77 pacientes de bajo riesgo (46,4%), mientras que 89 (53,6%) tuvieron un puntaje de EPclin de alto riesgo. El riesgo mediano estimado de 10 años de metástasis basado en EPclin con terapia endocrina sola fue de 11% para toda la cohorte. El promedio de tiempo de manejo fue de tres días (rango: 0 a 11 días), 59.3% de las pruebas podría ser realizada en tres o menos de tres días. La comparación de las decisiones de terapia pre y post-prueba mostró un cambio de la terapia en el 37,7% de los pacientes. 16 pacientes (12,3%) tuvieron un cambio a una quimioterapia adicional mientras que el 25,4% de los pacientes (n = 33) cambiado a una terapia endocrina sola. En 73 pacientes (56,2%) no hubo cambio de tratamiento. En el 6,1% de los pacientes (n = 8), los pacientes no estaban de acuerdo con la recomendación de la placa del tumor. Nuestros resultados muestran que el ensayo EndoPredict podría ser realizado en laboratorios de

patología molecular descentralizada y los resultados cambian notablemente las decisiones de tratamiento.⁹

En el 2011, se realizó un estudio donde de 53 casos se examinó la relación entre el valor de Ki 67 medido inmunohistológicamente y el puntaje de recurrencia de Oncotype DX (RS) de cáncer de mama T1-2 N0 M0 (receptor de estrógeno positivo, Her2/ neu negativo). Los resultados hubo una fuerte correlación lineal entre el valor de Ki 67 y el Oncotype Dx RS. Todos los pacientes en el grupo bajo Ki 67 (Ki67 de p10%) tenían RS de Oncotype Dx de riesgo bajo o intermedio. La gran mayoría de los pacientes (93.8%) en el grupo de alto Ki 67 (Ki67 \geq 25%) presentaron RS oncóticas de riesgo alto o intermedio. Obteniendo como resultados Ki67 valor de proliferación es un factor importante, pero no el único determinante de Oncotype Dx puntuación.¹⁰

En el 2017 en un estudio retrospectivo en 438 pacientes con cáncer de mama temprano, con receptores hormonales positivos HER2 negativo, ganglios negativos. Cuyo objetivo principal fue comparar una modificación de la ecuación de Magee con el score de Oncotype Dx e identificar los pacientes que no se beneficiarían de realizarse la prueba genómica. Concluyeron que la ecuación de Magee modificada (con variación del tamaño tumoral) es capaz de identificar hasta un 12% de pacientes que probablemente no se beneficiarán de la prueba Oncotype DX.¹¹

En el 2017 se realizó un estudio retrospectivo en 614 pacientes con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos, HER 2 negativo. Cuyo objetivo fue predecir la respuesta a tratamiento neoadyuvante con una ecuación con variables clinicopatológicas. Se concluyó que los pacientes que no alcanzaron respuesta patológica completa y tuvieron un score alto con la ecuación desarrollada tenían una tasa de recurrencia más alta.¹²

En el 2017 en un estudio retrospectivo se evaluaron 163 pacientes con cancer de mama temprano de bajo grado. El objetivo del estudio fue comparar la ecuación Magee con la prueba de Oncotype Dx en cáncer de mama con histologías de bajo grado como tipo

mucinoso, lobular y tubular. Se concluyó que es poco probable que la realización de Oncotype DX en carcinomas invasivos de bajo grado proporcione información adicional útil más allá de la ecuación de Magee RS, y la eliminación de Oncotype DX de estos casos podría generar ahorros sustanciales en los costos.¹³

En el 2018 en un estudio retrospectivo que evaluó 228 pacientes con cancer de mama temprano, receptores hormonales positivos, HER 2 negativo. El objetivo principal del estudio fue comparar la ecuación de Magee con la prueba de Oncotype Dx según los grupos luminal A o luminal B dados por la inmunohistoquímica de la pieza patológica. Se concluyó que la ecuación de Magee predecía mejor los grupos de riesgo según Oncotype Dx en el grupo luminal A.¹⁴

En el 2011, un estudio cohorte que tuvo un diseño experimental en donde se analizó los niveles de ARN evaluados por la PCR cuantitativa de la transcriptasa inversa en los sistemas formales, se utilizaron tejidos tumorales embebidos en parafina para calcular una puntuación de riesgo (Endopredict, EP) consistente en ocho relacionados con el cáncer y tres genes de referencia. EP se combinó con el estado nodal y el tamaño del tumor en un puntaje de riesgo integral, EPclin. Ambos puntajes de riesgo pre-especificados incluyendo los valores de corte para Grupo de riesgo para cada paciente (bajo y alto) fueron validados independientemente en pacientes de dos ensayos aleatorios de fase III [Grupo de Estudio de Cáncer de Seno y Cáncer Colorrectal de Austria (ABCSG -6: n = 378, ABCSG - 8: n = 1,324). Los resultados en ambas cohortes de validación, EP continua fue un predictor independiente de recidiva a distancia en el análisis multivariado (ABCSG-6: P $\frac{1}{4}$ 0,010, ABCSG-8: P <0,001). El estudio concluyó que el panel de Endopredict proveía información adicional sobre el pronóstico para el riesgo de recurrencia a distancia en cáncer de mama temprano.¹⁵

2.2 Bases teóricas

Oncotype Dx: Es una prueba que analiza la actividad de un grupo de genes que puede influir en el modo en que el cáncer vaya a comportarse y a responder al tratamiento. Proporciona una evaluación de riesgos integral, genómica e individualizada para el cáncer de mama invasivo en etapa temprana en entornos adyuvantes y neoadyuvantes. La prueba proporciona información valiosa que puede utilizar para personalizar un plan de tratamiento específico para la situación de cada paciente, incluido el riesgo de recurrencia a distancia, el beneficio de la quimioterapia y si su paciente puede recibir un tratamiento eficaz con terapia hormonal sola.⁹

Incidencia

El cáncer de mama es la segunda causa más común de muerte para las mujeres y es la causa más común de muerte para las mujeres de 45 a 55 años. En 2015, se estima que 231.840 mujeres estadounidenses serían diagnosticadas con cáncer de mama y que 40.290 morirían de esta. Haciendo que el cáncer de mama sea la segunda causa más común de morbilidad relacionada con el cáncer en los Estados Unidos, siendo el cáncer de pulmón el más común.¹⁶

Mortalidad

Las tasas de mortalidad general por cáncer de mama se mantuvieron estables durante más de 50 años antes de 1989. A partir de los años noventa, ha habido una disminución constante de las muertes por cáncer de mama cada año. Las tasas de mortalidad disminuyeron un 1,4% por año entre 1989 y 1995 y un 3,2% anual después. Esto se cree que es debido en parte a un mayor uso de la mamografía, lo que resulta en un diagnóstico más temprano, y el uso de tratamientos eficaces. Las tasas de mortalidad siguen siendo más altas para las mujeres afroamericanas. Esto se debe en parte a las disparidades en el acceso a la atención médica que existen tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.¹⁷

Factores de riesgo

Hereditarios

Historia familiar

Aunque se sabe que la historia familiar es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama, sólo el 25% de los pacientes recién diagnosticados tienen antecedentes familiares positivos. El modelo de Gail fue el primero en incorporar el número de familiares de primer grado en un modelo integral de evaluación del riesgo de cáncer de mama.¹⁸ Claus entonces evaluó el riesgo estimado de cáncer de mama basado en el número de casos familiares y sus edades de diagnóstico¹⁹. Es bien sabido que el riesgo para cada paciente con antecedentes familiares positivos se ve afectado por la edad del miembro de la familia al momento del diagnóstico, el número total de parientes afectados por el primer grado y la edad del paciente. Con base en los datos de un gran metanálisis, el riesgo de cáncer de mama para un paciente con un pariente afectado en primer grado aumentó 1,80 veces; Si hubo dos parientes afectados de primer grado, ese riesgo aumentó 2,93 veces. Este riesgo fue posteriormente modificado por la edad del paciente, de manera que el riesgo de cáncer de mama antes de los 40 años se aumentó a 5,7 veces si se diagnosticó a un familiar antes de los 40 años.²⁰

Mutaciones genéticas

La prevalencia general de mutaciones genéticas específicas que representan el cáncer de mama es rara, representando sólo el 5% al 10% de todos los casos. El riesgo puede subdividirse más en base a la historia del paciente. Las mutaciones más comúnmente estudiadas se encuentran en los genes BRCA1 y BRCA2, aunque existen múltiples mutaciones en genes como p53, ATM, CHEK2, PTEN, MLH1, MSH2 y PALB2²¹. En un estudio que analizó 10.000 individuos, excluyendo a aquellos con ascendencia Ashkenazi, la prevalencia de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 varió, con un mínimo del 2,9% si el paciente y todos los familiares de primer o segundo grado no tenían antecedentes de cáncer de mama o de ovario Cáncer a menos de 50 años de edad. Se observó una prevalencia máxima de 81,3% si el paciente y cualquier pariente de primer o segundo grado tuvieron cáncer de mama diagnosticado con menos de 50 años de edad y cáncer de ovario a cualquier edad²². Debido a que las pruebas genéticas a menudo conducen a complicadas decisiones médicas tanto para el paciente como para

otros miembros de la familia, es importante determinar quién es más apropiado para realizar la prueba tomando en cuenta los valores predictivos positivos y negativos de la prueba en función de la población.

Factores hormonales

Edad de menarquia

Una edad posterior de la menarquia es protectora. Un estudio ha informado de que, por cada dos años de retraso en la menarquia, hubo una reducción del 10% en el riesgo de cáncer de mama²³

Edad de primer embarazo

Hay una reducción favorable del riesgo asociada con la edad más temprana del embarazo. Las mujeres que dan a luz por primera vez a los 35 años tienen un riesgo 1,6 veces mayor de cáncer de mama en comparación con las mujeres que tenían entre 26 y 27 años en el momento del primer parto. Las mujeres que tienen más de 30 años en el momento del primer parto corren mayor riesgo que las mujeres nulíparas.²⁴

Edad de menopausia

La menopausia tardía se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama. La ooforectomía antes de los 40 años de edad disminuirá el riesgo de cáncer de mama durante toda la vida en un 50%.²⁵

Embarazo

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común asociado con el embarazo, con una incidencia de 1 en 3.000. La incidencia de cáncer de mama asociado al embarazo probablemente está relacionada con el retraso del parto hasta después de los 30 años. Existen datos controvertidos de dos informes que sugieren que el embarazo puede causar un aumento transitorio en el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, un riesgo de cáncer de mama claramente documentado disminuye entre 10 y 15 años después del parto.²⁶

Factores pronósticos

Existe interés en la evaluación de factores pronósticos en el cáncer de mama. Alrededor del 30% de los pacientes con enfermedad ganglio negativa morirán de una causa relacionada con el cáncer de mama. Por lo tanto, existe un gran impulso de investigación para determinar marcadores que podrían identificar más a los pacientes que se beneficiarían más del tratamiento adyuvante disponible.

Factores predictivos versus factores pronósticos

Con la creciente variedad de artículos en este campo, es importante distinguir los factores pronósticos predictivos. Un factor predictivo es aquel que puede proporcionar información sobre la probabilidad de respuesta a una intervención terapéutica dada. Un factor pronóstico es aquel que puede proporcionar información sobre el resultado en el momento del diagnóstico, independientemente del tratamiento²⁷. El estado del ganglio linfático es un ejemplo de un factor pronóstico; El estado ER es un ejemplo de un factor pronóstico y predictivo.

Factores patológicos

El pronóstico todavía se determina en gran parte por histopatología. Múltiples estudios demostraron que el factor pronóstico más potente es el grado de enfermedad en los ganglios linfáticos axilares^{28,29}. Otros factores patológicos importantes son el estado del receptor hormonal, el estado HER2, el grado histológico, el tipo de tumor y la invasión linfovascular.

Nódulos linfáticos axilares

Hace más de 30 años, se estableció que el número de ganglios linfáticos involucrados podría utilizarse para predecir la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia global (OS). El DFS de 5 años fue de 62% con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares positivos, 58% para 4 a 9 ganglios linfáticos positivos y 29% para ≥ 10 ganglios linfáticos positivos¹⁴.

Grado nuclear

El grado nuclear o histológico describe el grado de diferenciación tumoral y se basa en la evaluación de un patólogo del tamaño y la forma nucleares, el número de mitosis y el grado de formación de los túbulos. Aunque se informa de un grado nuclear de 1 (más diferenciado) a 3 (menos diferenciado) con cada informe de patología de cáncer de mama, su uso en la predicción de resultado todavía se debate³⁰. Esto es en parte secundario a la variación inter observador en la clasificación de la diferenciación. El sistema de clasificación combinado de Nottingham parece ser más útil debido a su enfoque semicuantitativo y actualmente es recomendado por el Colegio de Patólogos Americanos.

Estado del receptor hormonal

El receptor de estrógeno y la positividad de PR se correlacionan con DFS y OS prolongados. La importancia del estado de los receptores hormonales se ha documentado de forma más consistente en los ganglios positivos que en los ganglios negativos. Los ensayos inmunohistoquímicos se han convertido ahora en el enfoque preferido porque pueden usarse con una variedad de especímenes. Un espécimen "positivo" se define como al menos 1% de células positivas³¹.

Tasa Proliferativa

Esto puede evaluarse mediante una variedad de métodos, incluyendo el recuento de figuras mitóticas, la fracción de fase S (la fracción de células que sintetizan ADN) determinada por citometría de flujo, índice de marcaje de timidina y anticuerpos monoclonales contra antígenos en células en proliferación. Una fracción elevada de fase S suele asociarse con una pobre diferenciación y falta de positividad en la ER. Los anticuerpos para Ki-67 pueden usarse para determinar una tasa proliferativa que corresponde con la fracción de fase S. Un metaanálisis reciente mostró una correlación positiva entre Ki-67 alto y mal pronóstico³².

HER2 / neu Sobreexpresión

El oncogén HER2 / neu codifica una glicoproteína transmembrana de 185 kDa que tiene actividad intracelular de tirosina quinasa y es un miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico. Este grupo de receptores tiene un papel importante en la activación de vías de transducción de señales epidérmicas que controlan el crecimiento y la diferenciación epiteliales. La sobreexpresión del oncogén HER2 / neu está presente en hasta el 30% de los cánceres de mama invasivos. La norma actual es realizar la hibridación fluorescente in situ (FISH) mediante sonda única o doble o inmunohistoquímica (IHC). El cáncer de mama se define como HER2-positivo sobreexpresado si se observa que IHC es 3+, que se define como > 10% de tinción de membrana. Por FISH, para una sola sonda, el número de copias promedio es $\geq 6,0$ señales por célula. Para la sonda dual, la relación HER2 / CEP17 debe ser $\geq 2,0$ o si el número de copia HER2 es $\geq 6,0$ señales / célula independientemente de la relación HER2 / CEP17. Los resultados equívocos incluyen IHC 2+ o doble sonda FISH HER2 / CEP17 ratio $< 2,0$ y un número de copia HER2 entre 4,0 y 6,0 señales / célula. Estos resultados deben confirmarse con las otras pruebas de diagnóstico aprobadas. Si los resultados siguen siendo equívocos, deben repetirse las pruebas o tomar una nueva biopsia³³. Antes de la introducción de HER2-terapia dirigida, la sobreexpresión de HER2 / neu se asoció con más corto DFS y OS³⁴. Un gran estudio de una sola institución revisó a todas las mujeres con T1a y T1b diagnosticadas entre 1990 y 2002. El análisis multivariado de 965 pacientes mostró que los pacientes con tumores HER2 positivos tenían 5,09 veces la tasa de recurrencia y 7,81 veces la tasa de recidiva a distancia a 5 Años en comparación con los pacientes con tumores hormonales positivos a los receptores HER2-negativos³⁵. La respuesta predictiva con HER2 se ha demostrado en ensayos controlados aleatorios prospectivos (discutidos más adelante en la sección "Terapia adyuvante")^{36,37}.

Terapia adyuvante

Después de completar la terapia local definitiva, es importante planificar la terapia sistémica adyuvante. El uso de quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida antes o después de la terapia local definitiva ha tenido un efecto significativo en el manejo y los resultados de los cánceres de mama. Todas las mujeres con enfermedad ganglionar

positiva y un porcentaje significativo de mujeres ganglionares negativas con tumores que son receptores hormonales negativos o > 1 cm de tamaño se benefician de la quimioterapia. La elección de los agentes que se utilizarán para la quimioterapia y la terapia hormonal debe guiarse por la edad del paciente, problemas médicos concomitantes, afectación ganglionar axilar positiva o negativa y el estado de los receptores hormonales y HER2. Se debe evaluar la estimación del riesgo de recurrencia y muerte. ¡Auxiliar! Online es un modelo validado que estima DFS y OS basado en la edad, comorbilidad, tamaño y grado del tumor, estado del receptor hormonal y número de ganglios linfáticos involucrados³⁸. Además, el Oncotype Dx, Mammaprint y otros ensayos pueden ayudar a estratificar el riesgo de los pacientes con receptores hormonales positivos negativos³⁹.

Quimioterapia

Perspectiva histórica

Los estudios realizados en los años sesenta y setenta evaluaron si la quimioterapia con un solo agente después del tratamiento local tenía algún beneficio en comparación con la observación sola. Los únicos agentes estudiados incluyeron ciclofosfamida, tiotepa y melfalán. La mayoría de los informes documentaron que los agentes individuales tienen un efecto modesto o nulo en DFS. Posteriormente, el foco se desplazó a la poliquimioterapia, con la mayoría de los ensayos que evaluaron las variaciones del régimen de tres fármacos de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF) o similar antraciclina que contienen regímenes^{40, 41}.

Estos regímenes de poliquimioterapia mostraron claramente un mayor beneficio en DFS y OS, pero a menudo no estaba claro para los médicos cuáles regímenes eran superiores o equivalentes. El Oxford Overview en 1998 ayudó a aclarar este problema al revisar los datos de aproximadamente 18,000 mujeres en 47 ensayos que compararon poliquimioterapia o no quimioterapia, aproximadamente 6,000 mujeres en 11 ensayos que compararon más con poliquimioterapia más corta y aproximadamente 6,000 mujeres en 11 ensayos de antraciclinas. CMF⁴². La interpretación final concluyó que la poliquimioterapia adyuvante para los pacientes menores de 50 años dio como resultado una mejora absoluta en la supervivencia a los 10 años del 7% al 11%,

mientras que el beneficio general de supervivencia a 10 años fue del 2% al 3% para los pacientes de 50 a 59 años.

Antraciclinas

El estudio de Oxford de 1998 demostró además que los regímenes que contenían antraciclina eran superiores a CMF. Hubo una reducción estadísticamente significativa del 12% en el riesgo de recurrencia de los regímenes que contenían antraciclina, una disminución del 2,7% en la mortalidad y una disminución del 3,2% en la recaída. La información obtenida de este importante análisis sistemático comenzó un cambio hacia la administración de regímenes basados en antraciclina para la terapia adyuvante del cáncer de mama. Se han hecho recomendaciones oficiales basadas en los datos anteriores. Estos fueron presentados en el Instituto Nacional de Consenso de Salud Conferencia de Desarrollo en 2000 y sugirió una antraciclina ser incluido como parte de la terapia adyuvante de cáncer de mama. Varios estudios han investigado el papel de HER2 / neu en la respuesta positiva a las antraciclinas. Tanto el cáncer como el grupo de leucemia B (CALGB) 8082 y los estudios nacionales del SAB (BRA) han demostrado un beneficio en DFS en pacientes que sobreexpresaron HER2 / neu y recibieron tratamiento con antraciclina^{43,44}. La evaluación de 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC) comenzó en 1974 en el MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas (MDACC). Para 1.107 mujeres con enfermedad ganglionar positiva, los resultados fueron favorables. La DFS de 10 años fue de 72% para los pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, 55% para los pacientes con 4 a 10 ganglios positivos y 36% para aquellos con > 10 ganglios positivos⁴⁵. Las investigaciones que abordan la aceleración del suministro de antraciclinas de una manera dosis-densa se discuten más adelante.

Taxanos

El papel de los taxanos para el tratamiento del cáncer de mama se investigó por primera vez en la enfermedad metastásica. En ensayos aleatorios, el paclitaxel y el docetaxel mejoraron las tasas de respuesta, la duración de la respuesta y La sobrevida global (SG)⁴⁶. Estos resultados positivos motivaron su investigación en el cáncer de mama en

etapa temprana. Varios estudios principales contribuyeron al uso actual de taxanos en el contexto del adyuvante. El estudio CALGB 9344 evaluó la adición de paclitaxel a la doxorubicina y ciclofosfamida (AC) y mostró mejoras frente a placebo en DFS y OS a los 69 meses frente al 65% y el 80% frente al 77%, respectivamente. El uso de docetaxel fue evaluado por el Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 001 ensayo, que comparó TAC (docetaxel más AC) versus FAC para el tratamiento adyuvante de ganglios positivos de cáncer de mama. Hubo una diferencia significativa en DFS y una tendencia en OS sugiriendo docetaxel podría reducir el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en el ajuste de adyuvante en comparación con el régimen estándar de FAC. Sin embargo, con las tasas más altas de mielosupresión y neutropenia febril observadas con el TAC, el uso de este régimen requiere un amplio apoyo, incluyendo la utilización del factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos^{47,48}. Para definir el taxano adyuvante más eficaz y el programa óptimo de administración⁴⁹. Todos los pacientes recibieron una dosis estándar y un calendario de doxorubicina y ciclofosfamida y fueron asignados al azar a recibir paclitaxel (175 mg / m²) cada 3 semanas durante cuatro ciclos, paclitaxel (80 mg / m²) cada semana para 12 dosis, docetaxel (100 mg / m²). Cada tres semanas durante cuatro ciclos, o docetaxel (35 mg / m²) cada semana para 12 dosis. El paclitaxel semanal en comparación con cada 3 semanas fue mejor, con una odds ratio de 1,27 para DFS (P = 0,006) y 1,32 para OS (P = 0,01). No hubo diferencia significativa entre paclitaxel y docetaxel. Paclitaxel cada 3 semanas ya no se recomienda después de este ensayo.

El ensayo US09735 fue un estudio aleatorizado que comparó cuatro ciclos de dosis estándar AC con cuatro ciclos de docetaxel (75 mg / m²) y ciclofosfamida (TC) (600 mg / m²). La mayoría de los pacientes (84,3%) eran menores de 65 años y el 48% eran negativos. A mediana de seguimiento de 7 años, hubo una diferencia significativa en DFS entre TC y AC (81% vs 75%, hazard ratio, 0,74). Además, hubo una diferencia significativa en OS (87% vs 82%). La neutropenia febril en pacientes ancianos fue de 8% con TC y 4% con AC⁵⁰. Esto indica que TC es una opción de tratamiento, pero debe utilizarse con precaución en los cánceres de mayor riesgo, dado el gran porcentaje de jóvenes negativos ganglios pacientes en el estudio.

2.3 Definición de términos básicos

Cáncer de mama temprano: Cáncer de mama que no se ha diseminado más allá de la mama o los ganglios linfáticos de la axila. Incluye el carcinoma ductal in situ y los cánceres de mama en estadios I, IIA, IIB y IIIA. En el caso del presente proyecto se considerará solo a las pacientes sin compromiso ganglionar

Oncotype Dx: es una prueba de laboratorio que evalúa una muestra del tumor del seno para predecir el riesgo de una mujer desarrollar una recurrencia sobre 10 años y la ventaja que ella derivaría de la quimioterapia adyuvante. La prueba se diseñó específicamente para las mujeres con el cáncer del seno de etapa I o II, con el receptor de estrógeno positivo, que no involucra ganglios linfáticos. Es una prueba de PCR que evalúa un panel génico de la paciente.

Variables clinicopatológicas: Se consideran variables clinicopatológicas para la evaluación del cáncer temprano de mama a: Receptor de estrógeno y progesterona, HER2, Ki67, compromiso ganglionar, tamaño tumoral.

Receptor de estrógeno y progesterona: Parte del panel de inmunohistoquímica del cáncer de mama, expresa la afinidad por la terapia hormonal.

HER2: Prueba de inmunohistoquímica que refleja la sobreexpresión de un receptor de la familia EGFR, de ser positivo es un factor predictivo y pronóstico de la enfermedad. Determina el uso de tratamiento con anti HER2.

Ki67: Biomarcador dentro del panel de inmunohistoquímica del cáncer de mama, determina el nivel de proliferación tumoral.

Grado histológico: características patológicas que incluyen la disposición de las células en relación unas con otras, formación glandular, grado nuclear y recuento mitótico.

Compromiso ganglionar: Presencia de células neoplásicas en ganglios regionales de la mama comprometida.

Tamaño tumoral: Tamaño del tumor dentro de la pieza quirúrgica, con esta medida se determina el estadiaje T.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Se puede determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018

H1: Se puede determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018

Ho: No Se puede determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de categorías	Medio de verificación
Oncotype	Score dado por el test de PCR. Evalúa el riesgo de recurrencia de cáncer de mama temprano	Cualitativa	Score en números arábigos del 0 al 100	ordinal	Riesgo: bajo, intermedio, alto	0-17 18-30. 31-100	Resultado de Oncotype
Receptor de estrógeno	Presencia de receptor hormonal de estrógeno, que cataloga al cáncer de mama como luminal	Cuantitativa	porcentaje	De razón	Del 0 a 100%		Resultado de inmuno histoquímica
Receptor de progesterona	Presencia de receptor de progesterona que cataloga al cáncer de mama como hormonosensible.	Cuantitativa	Porcentaje	De razón	Del 0 a 100%		Resultado de inmuno histoquímica
HER2	Prueba de inmuno histoquímica que indica la sobreexpresión de HER 2 usado para decidir tratamiento con anticuerpo monoclonal.	Cuantitativa	Clasificación de IHQ.	De razón	+: Negativo ++: Indeterminado +++ : Positivo		Resultado de inmuno histoquímica
Ki67	Biomarcador que mide el ritmo de crecimiento tumoral	Cuantitativa	Porcentaje	De razón	Del 0 a 100%		Resultado de inmuno histoquímica

Grado Histológico	Sistema de clasificación basándose en formación tubular grado nuclear rango mitótico.	Cualitativa	Compromiso tumoral de la mama	Ordinal	Bajo, intermedio y alto grado		Resultado de patología
Tamaño tumoral	Dimensión de tumor dado por patología como pieza quirúrgica	Cualitativa	Tamaño en centímetros	Ordinal	≥2.5cm <2.5cm	≥2.5cm <2.5cm	Resultado de patología
Compromiso ganglionar	Invasión de las cadenas ganglionares adyacentes a la mama	Cualitativa	Presencia de compromiso ganglionar	Ordinal	Sí No		Resultado de patología

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño Metodológico

El presente será un estudio cuantitativo, analítico, transversal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

4.2.1 Población universo

Historia clínica de pacientes mujeres con cáncer de mama temprano que tengan Oncotype luego de un tratamiento primario quirúrgico.

4.2.2 Población de estudio

Historia clínica de pacientes mujeres con cáncer de mama temprano que tengan Oncotype luego de un tratamiento primario quirúrgico en Oncosalud durante el año 2014-2018.

4.2.3 Tamaño de muestra

Se seleccionará a toda la población de pacientes que cuenten con Oncotype Dx. No es necesaria una fórmula muestral.

4.2.4 Criterios de selección

4.2.4.1 Inclusión

Pacientes:

- mayores de 18 años,
- con cáncer de mama temprano: Estadio clínico I, IIA, IIB (subgrupo T2N1),
- Sin compromiso ganglionar (hasta 2),
- con test de Oncotype Dx con resultados disponibles a la fecha de recolección de datos,

- con datos de anatomía patológica que incluyan inmunohistoquímica: HER2, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, Ki67.

4.2.4.2 Criterios de exclusión

- Datos incompletos de patología posoperatoria, inmunohistoquímica y Oncotype;
- pacientes con neoplasias sincrónicas.

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Instrumento

Los datos se obtendrán de la historia clínica electrónica de la Clínica Oncosalud y serán plasmados en una ficha de recolección de datos diseñada específicamente para ese propósito.

Técnica de recolección de datos

Se realizará la recopilación de los datos extraídos de la clínica electrónica de la clínica Oncosalud y se registrarán en la ficha de recolección de datos. Se filtrará los datos de los pacientes, siendo considerados los que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan los criterios de exclusión antes mencionados.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se utilizará el paquete estadístico de SPSS para la elaboración de la base de datos y el procesamiento de los mismos. Se dividirá a la población en 2 subgrupos para su análisis: set de entrenamiento (training set) y set de validación (validation set). Se utilizará un modelo de regresión lineal múltiple en el set de entrenamiento para determinar las variables clínico-patológicas que tengan asociación estadísticamente significativa con el grupo de riesgo de Oncotype Dx. Se realizará inicialmente un análisis univariado, con las

variables que logren ser estadísticamente significativas se realizará el análisis multivariado usando regresión lineal múltiple.

Se utilizarán coeficientes de variables estadísticamente significativas para construir una ecuación. Dicha ecuación será aplicada en el set de entrenamiento y testeada en el set de validación.

4.5 Aspectos éticos

El presente estudio no implica ningún riesgo para los pacientes, ya que no se va a realizar ningún tipo de intervención terapéutica ni de procedimientos. El registro de datos de la historia clínica electrónica no implica ningún riesgo para los participantes del estudio. Se respetarán todas las normas locales vigentes en cuanto a investigación analítica.

CRONOGRAMA

N	Actividad	2019							2020					
		may	jun	jul	ago	set	nov	dic	ene	febr	Mar	abr	may	jun
1	Presentación proyecto investigación	X												
2	Investigación bibliográfica		x	x										
3	Recolección de información de historias				x	x								
4	Procedimiento						x							
5	Registro de información en ficha							x	x					
6	Análisis de la información							x	x					
7	Revisión de resultados								x	x	x			
8	Elaboración del informe final											x	x	
9	Presentación de Trabajo de investigación													x

Recursos

1. Humanos

Asesor de investigación: Dr. Henry Gómez Moreno

Metodólogo: Mg. Claudio Flores

Estadístico: Mg. Joseph Pinto

Revisor de informe final: Dr. Henry Gómez Moreno

2. Económicos

Todos los gastos correrán a cargo del autor de la presente investigación.

3. Físicos

Escritorio

Computadora

Internet

Impresora

Software: XHIS (historia clínica electrónica)

SPSS 21

Utilería

4. Presupuesto

Objeto	Unidad	Costo (en nuevos soles)
Recursos tecnológicos	CD	20
	Encuadernación	180
	Internet	100
	otros	250
Recursos materiales	Hojas	50
	Artículos de oficina	80
	Fotocopias	100
Recursos económicos	Trámites varios	3000
Total		3780

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Robertson SJ, Ibrahim MFK, Stober C, Hilton J, Kos Z, Mazzarello S, Ramsay T, Fergusson D, Vandermeer L, Mallick R, Arnaout A, Dent SF, Segal R, Sehdev S, Gertler S, Hutton B, Clemons M. Does integration of Magee equations into routine clinical practice affect whether oncologists order the Oncotype DX test? A prospective randomized trial. *J Eval Clin Pract.* 2019 Jan 23.
2. Sae Byul L, Junetae K, Guiyun S, Jisun K, Il Yong C. A Nomogram for Predicting the Oncotype DX Recurrence Score in Women with T1-3N0-1miM0 Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2)–Negative Breast Cancer. *Cancer Res Treat.* 2018 Nov 1
3. Orucevic A, Bell JL, McNabb AP, Heidel RE. Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted with a novel nomogram using clinicopathologic data. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 163:51-61.
4. Ingoldsby H, Webber M, Wall D, Scarrott C, Newell J, Callagy G (2013) Prediction of Oncotype DX and TAILORx risk categories using histopathological and immunohistochemical markers by classification and regression tree (CART) analysis. *Breast (Edinb Scotl)* 22(5):879–886.
5. Hyun-seok K, Christopher B, Illei PB, Cimino-Mathews A, Cho S. Optimizing the Use of Gene Expression Profiling in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 34:4390-4397.
- 6 Klein ME, Dabbs DJ, Shuai Y, Brufsky AM, Jankowitz R, Puhalla SL, Bhargava R (2013) Prediction of the Oncotype DX recurrence score: use of pathology-generated equations derived by linear regression analysis. *Mod Pathol* 26(5):658–664.
- 7 J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:2005-14.
- 8 Turner BM, et al. Use of modified Magee equations and histologic criteria to predict the Oncotype DX recurrence score. *Mod Pathol.* 2015 Jul;28(7):921-31. PMID: 25932962.
- 9 Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer K-J, Richter-Ehrenstein C, et al. (2013) The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice – Performance and Impact on Clinical Decisions. *PLoS ONE* 8(6): e68252.
- 10 Sahebjam S, Aloyz R, Pilavdzic D. Ki 67 is a major, but not the sole determinant of Oncotype Dx recurrence score. *British Journal of Cancer* (2011) 105, 1342 – 1345
- 11 Hou Y, Tozbikian G, Zynger DL, Li Z. Using the Modified Magee Equation to Identify Patients Unlikely to Benefit From the 21-Gene Recurrence Score Assay (Oncotype DX Assay). *Am J Clin Pathol.* 2017 Jun 1;147(6):541-548.
- 12 Farrugia DJ, et al. Magee Equation 3 predicts pathologic response to neoadjuvant systemic chemotherapy in estrogen receptor positive, HER2 negative/equivocal breast tumors. *Mod Pathol.* 2017 Aug;30(8):1078-1085.
- 13 Hou Y, Zynger DL, Li X, Li Z. Comparison of Oncotype DX With Modified Magee Equation Recurrence Scores in Low-Grade Invasive Carcinoma of Breast. *Am J Clin Pathol.* 2017 Aug 1;148(2):167-172.
- 14 Walts AE, Mirocha JM, Bose S. Comparison of Magee and Oncotype DX Recurrence Scores in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast J.* 2018; 24:951-956.

-
- 15 Filipits M, Rudas M, Jakesz R. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clin Cancer Res*; 17(18) September 15, 2011
 - 16 National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Factsheets: Breast Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
 - 17 Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(21):1571-1679.
 - 18 Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-1886.
 - 19 Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*. 1991;48(2):232-242.
 - 20 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-1399.
 - 21 Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014; 371:497-506.
 - 22 Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1480-1490.
 - 23 Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*. 1990;46(5):796-800.
 - 24 Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(10):963-973.
 - 25 Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menstrual 3factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest*. 1988;6(3):245- 254.
 - 26 Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ*. 1988;297(6656):1096-1098.
 - 27 Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(15):1206-1219.
 - 28 Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1825-1835.
 - 29 Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45(12):2917-2924.

-
- 30 Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-410.
 - 31 Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-2795.
 - 32 Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, et al. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84(4):219-225.
 - 33 Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
 - 34 Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7(8):1120-1128.
 - 35 Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-5706.
 - 36 Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-1028.
 - 37 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283.
 - 38 Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):980-991.
 - 39 Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-2826.
 - 40 Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg*. 1968;168(3):337-356.
 - 41 Nissen-Meyer R, Kjellgren K, Mansson B. Preliminary report from the Scandinavian adjuvant chemotherapy study group. *Cancer Chemother Rep*. 1971;55(5):561-566. PMID: 4946080.
 - 42 Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;352(9132):930-942.
 - 43 Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(24):1991-1998.
 - 44 Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1346-1360. PMID: 9747866
 - 45 Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE, et al. Adjuvant Adjuvant Therapy of Cancer VIII. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997:93-100.
 - 46 Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2355-2364.
 - 47 Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2302-2313.

-
- 48 Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1413-1424. PMID: 10334526.
- 49 Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(16):1663-1671.
- 50 Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1177-1183.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

título de investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de La Investigación	Hipótesis	Tipo y	Población de	Instrumento de
-------------------------	---------------------------	-------------------------------	-----------	--------	--------------	----------------

				diseño de estudio	estudio y procesamiento de datos	recolección
Grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud 2014-2018	¿Se puede determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018?	Determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018.	Se puede determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018 H1: Se puede determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018 Ho: No Se puede determinar el grupo de riesgo de Oncotype Dx con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama temprano en la clínica Oncosalud en el período 2014-2018	Cuantitativo observacional, analítico, transversal y retrospectivo.	Historias clínicas de pacientes mujeres con cáncer de mama temprano que tengan Oncotype luego de un tratamiento primario quirúrgico en Oncosalud durante el año 2016	ficha de recolección de datos diseñada específicamente para ese propósito.

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS ONCOTYPE DX					
Nombre					
Edad al diagnóstico					
Cirugía realizada					
Estadio clínico					
Tamaño de tumor					
Ganglios					
Inmunohistoquímica					
	Receptor de Estrógeno				
	Receptor de Prosgesterona				
	HER2				
	Ki67				
Grado histológico					
Score Oncotype					