

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Asociación entre Factores Reproductivos y Subtipos Biológicos de Cáncer de Mama:
Luminal A, Luminal B y Her2.

Diego Ferney Oviedo Pastrana

Trabajo de Grado para Optar al Título de Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Director

Dr. Diego Fernando Corso Restrepo
Ginecólogo-Mastólogo

Codirector

Dr. Jesús Solier Insuasty
Internista-Oncólogo

Asesor Epidemiológico

Dra. Sonia Esperanza Osma
Ginecóloga- Epidemióloga

Universidad industrial de Santander

Facultad de salud

Bucaramanga

2023

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios quien es el que hace todo posible y le da sentido a mi existencia, a todas las vidas que de alguna manera fueron tocadas por el flagelo del cáncer de mama y de las cuales tuve la oportunidad de conocer su historia desde muy cerca, a mi madre adoptiva Yaneth Oviedo quien con su amor me ha enseñado que para aquel que cree todo es posible.



Agradecimientos

Especial agradecimiento al departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander y los docentes vinculados a este proyecto. A los profesores de mastología, oncología y epidemiología del posgrado, al centro de Oncología del Hospital Universitario de Santander y a la IPS Insuasty Oncología e Investigación S.A.S. También a los estudiantes de medicina colaboradores que participaron en el proceso de recolección de datos, tabulación y análisis de artículos de investigación



Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	12
1. Estado del Arte y Justificación del Problema	15
2. Generalidades del proyecto y responsables	24
2.1 Nombre del Proyecto	24
2.2 Investigadores	24
2.3 Grupo de investigación	24
3. Objetivos	25
3.1 Objetivo Principal	25
3.2 Objetivos Específicos.....	25
4. Pregunta de Investigación	26
4.1 Hipótesis	26
4.1.1 Hipótesis alterna:	26
4.1.2 Hipótesis nula:	26
5. Metodología	27
5.1 Tipo de estudio y diseño	27
5.2 Población y muestra	28

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

5.2.1 Población objetivo o referencia	28
5.2.2 Población a estudio	28
5.3 Tipo de muestreo.....	28
5.4 Criterios de elegibilidad.....	29
5.4.1 Justificación de los criterios propuestos	29
5.4.2 Criterios de inclusión	29
5.4.3 Criterios de exclusión	30
5.5 Fuente y recolección de los datos	30
5.6 Tamaño de la muestra	31
5.7 Procedimientos.....	32
5.8 Diseño y operacionalización de las variables	34
5.9 Análisis estadístico.....	37
6. Consideraciones éticas	38
7. Resultados Esperados.....	41
8. Aportes	42
8.1 Académico	42
8.2 Científico.....	42
8.3 Institucional.....	43
8.4 Comunidad.....	43
9. Resultados	44

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

9.1 Selección de pacientes y recolección de los datos.	44
9.2 Características sociodemográficas de la población a estudio.	45
9.3 Características clínicas de la población a estudio.	49
9.4 Distribución por subtipos moleculares de cáncer de mama de las pacientes a estudio.	52
10. Análisis Bivariado.....	54
10.1 Comparación entre las variables sociodemográficas y los subtipos moleculares de cáncer de mama.....	54
10.2 Comparación entre los factores reproductivos y subtipos moleculares de cáncer de mama.....	57
10.3 Comparación entre los antecedentes de relevancia clínica y los subtipos moleculares del cáncer de mama.	61
10.4 Comparación entre la clasificación TNM y los subtipos moleculares de cáncer de mama.....	63
11. Análisis Multivariado.....	65
12. Discusión.....	67
13. Conclusiones.....	70
Referencias Bibliograficas.....	71

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Clasificación molecular de los subtipos de cáncer de mama (Realizado por los investigadores como parte del proyecto de grado)	13
Tabla 2. Cálculo del tamaño de la muestra utilizando los valores extremos esperados de prevalencia en cada subtipo molecular de cáncer de mama.	31
Tabla 3. Códigos CIE-X Para la preselección de pacientes.....	33
Tabla 4. Operacionalización de variables	34
Tabla 5 Características sociodemográficas de mujeres con cáncer de mama.....	46
Tabla 6. Características clínicas de la población a estudio.	50
Tabla 7 Distribución según subtipos moleculares de Cáncer de mama.....	52
Tabla 8. Distribución de los estadios tumorales de Cáncer de mama.....	53
Tabla 9 Comparación de la variables de edad de diagnóstico y de menarquia con los subtipos moleculares de cáncer de mama..	55
Tabla 10. Comparación de las variables Sociodemográficas y los subtipos moleculares de cáncer de mama.....	56
Tabla 11. Comparación entre los factores reproductivos y los subtipos moleculares de cáncer de mama.....	59
Tabla 12. Comparación entre antecedentes de relevancia clínica según subtipos moleculares de cáncer de mama.	62

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 13. Comparación entre la clasificación clínica según TNM y los subtipos moleculares de cáncer de mama.	64
Tabla 14. Análisis multivariado de la población a estudio.	66

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. The Global Cancer Observatory. (2019).	15
Figura 2. The Global Cancer Observatory. (2019).	16
Figura 3 Gráfico el cual esquematiza la metodología del estudio.	27
Figura 4. Instrumento de recolección de datos.	30
Figura 5. Diagrama de selección de pacientes.	44

Resumen

Título: Asociación entre los Factores Reproductivos Femeninos y Subtipos Biológicos de Cáncer de Mama luminal A, luminal B y Her2. *

Autor: Diego Ferney Oviedo Pastrana **

Palabras clave: Neoplasias de la mama, subtipos moleculares, factores de riesgo, factores reproductivos.

Descripción: La investigación científica ha establecido una asociación fuerte entre las variables obstétricas y el cáncer de mama, sin embargo, no se conoce el comportamiento específico según los subtipos moleculares de cáncer de mama. Se realizó un estudio retrospectivo de corte transversal en mujeres mayores de edad con diagnóstico de cáncer de mama, las cuales asistieron a consulta a centros de referencia en oncología del nororiente de Colombia. Se seleccionaron las pacientes según los criterios de elegibilidad por medio de las oficinas de estadística a través de la tamización en registros electrónicos durante el periodo 2012 a 2021. Se estableció la relación del diagnóstico por subtipos moleculares (Luminal A, Luminal B, HER2) con los antecedentes de paridad, edad al primer embarazo e historia de lactancia materna. Conclusión: no se logró evidencia concluyente sobre la asociación diferencial entre los antecedentes obstétricos y los subtipos moleculares de cáncer de mama en mujeres del nororiente de Colombia, sin embargo, se generaron datos de interés en relación a la distribución por subtipos, las edades y los estadios tumorales al momento del diagnóstico, ahora bien, se espera que esta investigación sea el punto de partida para una línea de investigación que establezca nuevos estudios encaminados en seguir caracterizando los factores de riesgo y el cáncer de mama en la población Colombiana.

*Trabajo de grado

**Universidad Industrial de Santander, Facultad de Medicina, Medicina Interna. Director: Doctor Diego Fernando Corso Restrepo

Abstract

Title: Association between Female Reproductive Factors and Biological Subtypes of Luminal A, Luminal B and Her2 Breast Cancer. *

Author: Diego Ferney Oviedo Pastrana **

Key words: Breast neoplasms, molecular subtypes, risk factors, reproductive factors.

Description: Scientific research has established a strong association between obstetric variables and breast cancer, however, the specific behavior according to molecular subtypes of breast cancer is not known. A retrospective cross-sectional study was carried out in older women diagnosed with breast cancer, who attended consultation at oncology referral centers in northeastern Colombia. Patients were selected according to eligibility criteria by means of statistical offices through screening in electronic records during the period 2012 to 2021. The relationship of diagnosis by molecular subtypes (Luminal A, Luminal B, HER2) with the history of parity, age at first pregnancy and history of breastfeeding was established. Conclusion: no conclusive evidence was obtained on the differential association between obstetric history and molecular subtypes of breast cancer in women from northeastern Colombia, however, interesting data were generated in relation to the distribution by subtypes, ages and tumor stages at the time of diagnosis, however, it is expected that this research will be the starting point for a line of research that establishes new studies aimed at further characterizing the risk factors and breast cancer in the Colombian population.

*Degree thesis

**Universidad Industrial de Santander, School of Medicine, Internal Medicine. Director: Doctor Diego Fernando Corso Restrepo, MD.

Introducción

El cáncer de mama hace referencia a la proliferación anormal de células malignas del tejido mamario, secundario a mutaciones, que llevan a una división descontrolada, el mejor conocimiento de la enfermedad ha demostrado que es una patología altamente heterogénea(1). En los últimos años, la investigación del cáncer de mama ha mostrado gran interés en el estudio de las características biológicas tumorales específicas (proteínas de membrana o nucleares), con el fin de establecer la asignación de un fenotipo tumoral o subtipo biológico el cual se constituye en un elemento pronóstico para la estimación de desenlaces oncológicos y predictor en las modalidades terapéuticas(2,3). Se han identificado diferentes subtipos moleculares en función a la expresión de receptores hormonales; entre estos se encuentran los subtipos luminales que son todos aquellos con receptores positivos para estrógenos con progestágenos positivos o negativos, HER2 aquellos con receptores de estrógenos y progestágenos negativos con HER2 positivo y un tercer grupo son los denominados subtipo basal o triple negativo en el que los receptores para progestágenos, estrógenos y HER 2 son negativos(4); ver tabla 1. Cada subtipo de cáncer de mama lleva inmerso características clínicas diferenciales, lo que hace sospechar de etiologías distintas entre la misma entidad, dado que entre las neoplasias de mama hay variado pronóstico y múltiples estrategias terapéuticas(5,6). Los tumores luminales se han asociado con un mejor pronóstico en comparación con los tumores que expresan Her2 y triple negativo, las tasas específicas de supervivencia a 5 años son del 90% para subtipos luminales mientras que los subtipos que expresan Her 2 son del 20 al 75%(7).

Tabla 1.

Clasificación molecular de los subtipos de cáncer de mama (Realizado por los investigadores como parte del proyecto de grado)

Subtipos molecular	
Luminal A	RE+;RP+;HER2-
Luminal B	RE+;RP+/-;HER2 +/-
Her2	RE-;PR-HER2+

RE: estrógenos, PR: progestágenos, Her2: expresión del factor de crecimiento epidérmico humano 2.

Las investigaciones en los últimos años han sumado esfuerzos en establecer un tratamiento satisfactorio en los pacientes con cáncer de mama, en consecuencia la terapia sistémica adyuvante ha logrado impactar en la disminución de la mortalidad(8), no obstante, existen estudios internacionales y nacionales que establecen proyecciones de un aumento estimado de cáncer de mama del 33 al 53% para el 2050(9,10). Por consiguiente, han venido tomando fuerza las líneas de investigación en cáncer de mama que buscan caracterizar la población y esclarecer los factores de riesgo, con el fin de implementar intervenciones, que busquen prevenir o mitigar el impacto de esta enfermedad, especialmente en países en vía de desarrollo(11,12,13).

La neoplasia mamaria por su alta incidencia en la población mundial es considerada un problema de salud pública, por consiguiente, se viene estudiando con gran interés el abordaje de los factores de riesgos que impacten en disminución de cáncer de mama.(14). Existe bibliografía

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

que demuestra la fuerte asociación entre los factores reproductivos y el cáncer de mama en general (15). A pesar de los avances, queda mucho por conocer y estudiar; por ejemplo, actualmente no existen estudios descriptivos de las características tumorales que permitan conocer la distribución a nivel local de los diferentes subtipos biológicos, más aún, en la literatura se encuentra una relación entre los factores reproductivos y el cáncer de mama en general, pero no se tiene claro las diferencias etiológicas entre los subtipos de cáncer de mama, es por eso que, en el presente trabajo pretendemos evaluar la relación de los subtipos biológicos de cáncer de mama con los factores reproductivos femeninos en mujeres del nororiente de Colombia(16–22).

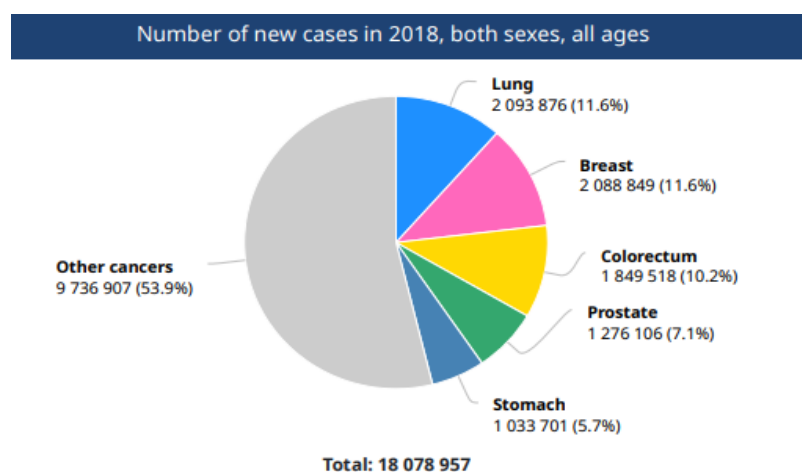
1. Estado del Arte y Justificación del Problema

El cáncer de mama, para ambos sexos, es la segunda neoplasia maligna más diagnosticada después del cáncer de pulmón en todo el mundo. A nivel global son cerca de 2 millones de casos nuevos cada año y 5479 casos cada día, es decir, cada minuto se diagnostican 3.8 casos (23,24).

Según la *International Agency for Research of Cáncer* (IARC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), considerando toda la población mundial, el cáncer de mama está ranqueado como el segundo tumor más frecuente (11.6%), superado en número de casos por el cáncer de pulmón. Como se puede observar en la Figura número 1(25).

Figura 1.

The Global Cancer Observatory. (2019).



Tomado de: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020,

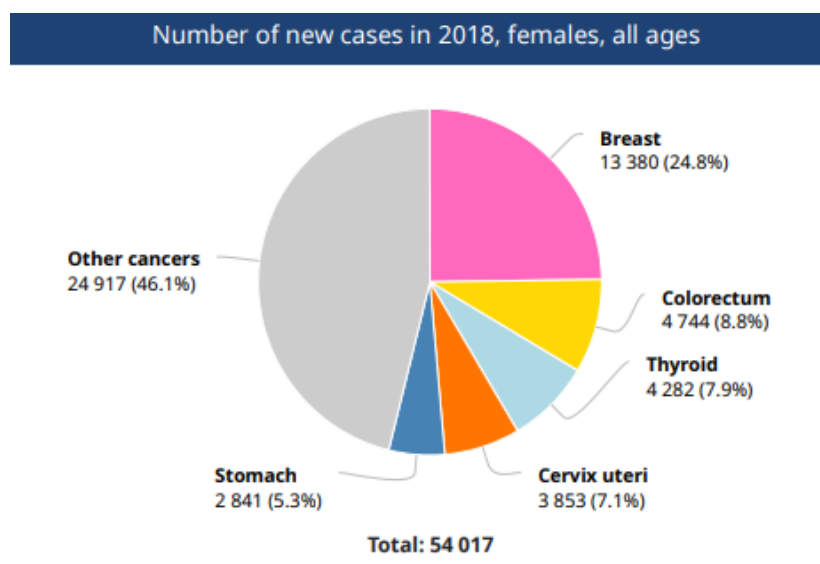
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

En la figura número 2 se observa la incidencia del cáncer de mama en Colombia para el año 2018 donde el cáncer de mama representó el 13,1% (13.380 pacientes) de todos los cánceres nuevos; fue el principal tumor maligno no cutáneo en ambos sexos y en todas las edades. Solo en mujeres fue la principal neoplasia, con 24,8% de los nuevos eventos, seguido por el colorrectal (4,7%), de tiroides (4,2%) y de cérvix (3,8%)(26).

Figura 2.

The Global Cancer Observatory. (2019).



Tomado de: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020,

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

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

En cuanto a datos locales, el estudio de la Doctora Sonia Osma y colaboradores publicado en 2013, mostraron las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama para el área metropolitana de Bucaramanga en el periodo comprendido entre 2001 y 2005, identificaron 999 casos de cáncer de mama invasivo, las tasas crudas de incidencia global fueron de 37.8/100.000 mujeres y la tasa cruda de mortalidad fue de 17.3, la mortalidad ajustada por edad a 5 años por cáncer de mama fue de 44.4% IC 95% (41.2-47.6)(27); del mismo modo, el estudio publicado por la Doctora Claudia Uribe y colaboradores en 2018 con el sistema de registro poblacional de Cáncer del área metropolitana de Bucaramanga (RCP-AMB), entre 2008 y 2012 describieron 5.019 casos incidentes de cáncer en mujeres, excluyendo los casos de cáncer de piel no melanoma, las tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 157.2/100.000 mujeres-año, el tipo de cáncer más frecuente en mujeres por tasa estandarizada fue la neoplasia de mama con 41,2%, las mujeres del área metropolitana de Bucaramanga tuvieron una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 78 por 100.000 mujeres-año y el cáncer que mayor número de muertes ocasionó fue el de mama con 13,3%(28). Según el observatorio de salud de Bogotá en Colombia en el año 2016 la tasa de mortalidad general por cáncer de mama fue de 9,0 muertes por cada 100.000 mujeres. En el año 2019 se tiene un número de muertes absolutas 358 con una tasa de mortalidad no ajustada en 8,9 muertes por 100.000 en mujeres menores de 70 años en Bogotá D.C(28–30). Datos publicados en el Plan Nacional para el Control del Cáncer 2012-2021, donde realizan un análisis de tipo descriptivo retrospectivo, de las variables de la ficha de notificación del evento 155 (cáncer de mama y cuello uterino), mostró una tendencia al aumento en la mayoría de las entidades territoriales; no obstante, para el cáncer de mama, Santander, fue la única con menor notificación en comparación con el promedio de los años anteriores, en 2018

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

reportan un total de 69 notificaciones de casos nuevos de cáncer de mama para el departamento de Santander(31,32).

El Instituto Nacional de Cancerología realizó una proyección del comportamiento de los tres principales cánceres en mujeres en Colombia para el 2050 (mama, cuello uterino y colorrectal), bajo el argumento de que los cambios demográficos se reflejarán en enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer. Se basaron en las expectativas ofrecidas por las cifras de fertilidad, migración y mortalidad del departamento nacional de estadística (DANE) y la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). La influencia de los cambios demográficos como el envejecimiento poblacional llevará a un aumento de las principales neoplasias como el cáncer de mama con un aumento estimado del 33 al 53%(33).

El cáncer de mama representa la principal neoplasia en incidencia y mortalidad en mujeres colombianas y de todo el mundo, además, por su creciente aparición e impacto en morbimortalidad debe ser tenido en cuenta como un tema de especial interés. Pese a las nuevas terapias, el cáncer de mama se constituye como una de las principales causas de mortalidad en mujeres jóvenes(34). De esta manera todas las investigaciones encaminadas hacia el mejoramiento del conocimiento de esta patología y el comportamiento en la población son de alta importancia.

Entre los estudios se encuentran investigaciones de Europa, Asia, Estados Unidos y recientemente en Latinoamérica, este último bajo el nombre de “PRECAMA”(35,36). La investigación PRECAMA es un estudio de casos y controles coordinado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), en donde se examinó la relación entre los factores reproductivos y los subtipos de cáncer de mama en 288 caso, de mujeres entre los 20 y 45 años, participaron equipos de investigadores de cuatro países latinoamericanos (Chile,

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Colombia, Costa Rica y México). Los hallazgos fueron: tumores con estrógenos positivos (luminales) se encontraron asociados con edad mayor en el primer embarazo (OR = 1.11; 95% Intervalo de confianza, 1.04–1.19 por año), mayor tiempo entre la menarca y el primer embarazo a término (OR = 1.12; IC 95%: 1.04–1.20 por año), edad avanzada en el último embarazo (OR = 1.10; IC del 95%, 1.02–1.19 por año). También encontraron como factores protectores para tumores con ER + lactancia materna (OR = 0,23; IC 95%, 0,09-0,58), multiparidad (OR = 0,64; IC del 95%, 0,47–0,87 por hijo) y tiempo desde el último nacimiento (OR = 0,92; IC del 95%, 0,85– 0,99 por año); no obstante, debemos resaltar que el estudio PRECAMA fue enfocado en mujeres latinoamericanas premenopáusicas, en relación a que existe un grupo importante de mujeres que desarrollan cáncer de mama a edades tempranas, de hecho muchas de las mujeres pueden desarrollar cáncer de mama antes de estar expuestas a los factores reproductivos en estudio; sin embargo, cabe destacar que los resultados aportados por este estudio, son similares a los datos publicado en la literatura internacional(16,37). De esta manera concluyen en el estudio que los factores reproductivos pueden estar asociados diferencialmente con los subtipos de cáncer de mama en mujeres latinoamericanas(38,39).

El estudio de casos y controles de Xing et al. llevado a cabo en el hospital afiliado de la Universidad de Medicina de China, Shenyang, China, estudiaron un total de 1.417 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre 2001 y 2009, se inscribieron 1.587 controles emparejados sin cáncer de mama previo. El subtipo luminal A (50%) fue el más frecuente, entre los factores reproductivos, la menarquía a edad temprana se asoció con aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama subtipo luminal A (OR, 2.35; IC 95%, 1.45–3.81); además encontraron que lactancia materna protege a las mujeres frente a subtipo luminal A y luminal B (OR 0.44; IC 95%, 0.31–0.63 y OR 0.54; IC 95%, 0.31–0.95 respectivamente). La postmenopausia se

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

comportó como un factor protector en mujeres con subtipo luminal A y luminal B (OR, 0.72; IC 95%, 0.55–0.94 Y OR 0.64; IC 95%, 0.41–0.99 respectivamente). Los autores concluyen que los factores reproductivos como la edad de la menarquia, paridad, lactancia materna y el estado menopáusico tienen diferentes efectos en los subtipos de cáncer de mama en mujeres chinas(40).

El estudio de casos y controles realizado por Ellingjord-Dale et al. En un programa de tamizaje nacional en Noruega de 2006 a 2014, refieren que el número de embarazos se asoció inversamente con el riesgo relativo de cánceres de mama luminales, las mujeres que tuvieron más de 4 embarazos tenían un riesgo menor de aparición de cáncer luminales en comparación con las mujeres que nunca habían estado embarazadas (OR 0.59; IC 95%, 0.51-0.68), incluyó el uso de terapia hormonal; las mujeres que usaron terapia con estrógenos y progestágenos por más de 10 años tenían un riesgo casi tres veces mayor de cáncer tipo luminal A en comparación con las mujeres que nunca los usaron (OR 1.1; IC 95%, 1.00-1.25), los autores no incluyeron en el estudio la dosis de tratamiento (41).

Otro estudio se trata de una cohorte realizada en la unidad de oncología de la universidad de Tianjin, en China, en 8067 pacientes seleccionadas de 2004 hasta el 2014, donde mostraron que las mujeres postmenopáusicas tienen mayor riesgo de desarrollar HER2 enriquecido y subtipo triple negativo (OR 1.94; IC95%, 1.53-2.46 y OR 1.89; IC 95%, 1.36-2.62 respectivamente). Las mujeres con densidad mamaria aumentada se asociaron a HER2 enriquecido (OR 1.42; IC95%, 1.16-1.73). Las pacientes con edad en la menarquia ≤ 13 años fueron más propensas a tener el subtipo basal (OR 1.33; IC 95%, 1.02-1.74)(42).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Otro estudio en Asia oriental reportó que el índice de masa corporal aumentado se asocia con la aparición de subtipos de cáncer luminales (OR 2.58; IC 95%, 1.60-4.14) y la edad al primer embarazo mayor a 25 años se asocia con el subtipo Her2 enriquecido (OR 2.08; IC 95%, 1.15-3.77) de cáncer de mama(43). El estudio de Au et al. Correlaciona los subtipos luminales con la baja paridad ($P = 0,027$) y la corta o nula lactancia materna ($P = 0,012$)(44). El estudio comprendido entre 2008 y 2013 incluyó 23 unidades oncológicas de 12 provincias españolas, las mujeres cuyas madres tenían más de 39 años al nacer tenían más riesgo de tener cáncer de mama de tipo luminales (OR=1.35; IC 95%,0.99-1.84), así como los niveles socioeconómicos tuvieron una asociación inversa (OR= 0.45; IC 95% 0.29-0.70). No encontraron diferencias significativas con la edad de la menarquia(44,45).

En 2006 se realizaron los primeros meta análisis sobre los factores reproductivos y la asociación con subtipos luminales de cáncer de mama encontrando que la multiparidad se comporta como un factor protector (RR por nacimiento = 0.89, 95% CI = 0.84–0.94). Las mujeres que tenían mayor edad al momento del primer embarazo, comparadas con las mujeres que se embarazan de manera temprana, tienen mayor riesgo de tumores luminales (RR = 1.27, 95%CI = 1.07–1.50) y la lactancia materna disminuye el riesgo tanto de receptores hormonales positivos como negativos (RR =0.78, 95%CI 0.31-0.84 y RR 0.74, 95% CI 0.61-0.89)(46).

El metanálisis publicado por Lambertini y colaboradores sobre los factores reproductivos asociados al desarrollo de subtipos de cáncer de mama publicado en 2016, evaluaron 15 estudios que incluían 21.941 pacientes con cáncer de mama y 864.177 controles evaluaron la asociación entre la paridad, edad al primer nacimiento y lactancia materna y el desarrollo de los subtipos de cáncer de mama concluyeron que hay una reducción del 25% de desarrollar cáncer de mama subtipo luminal en mujeres multíparas (mayor de un embarazo) frente a las nulíparas (ningún

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

embarazo),(OR 0.75 IC 95%; 0.70-0.81), además observaron aumento significativo en el riesgo de desarrollar cáncer de mama subtipo luminal en el grupo de edad avanzada al primer embarazo (mayor a 24 años)(OR 1.15; IC 95%, 1.00-1.32), asimismo observaron una disminución en el riesgo de cáncer de mama luminal en mujeres con lactancia materna (OR 0.77; IC 95%, 0.66-0.88)(47).

De esta manera se plantea la fuerza que han venido tomando las líneas de investigación en cáncer de mama las cuales buscan caracterizar la población y esclarecer los factores de riesgo, con el fin de implementar intervenciones que busquen prevenir o mitigar el impacto de esta enfermedad, especialmente en países en vía de desarrollo. Dada la alta incidencia de esta patología, el abordaje de los factores de riesgo modificables que impacten en disminución del riesgo de cáncer de mama son de gran interés en salud pública, además, actualmente no existen estudios descriptivos recientes, que permitan conocer la distribución de los diferentes subtipos biológicos de cáncer de mama en pacientes con características demográficas, ambientales y genéticas propias de mujeres del nor-oriente de Colombia. Los factores reproductivos parcialmente modificables en el riesgo de desarrollar los diferentes subtipos de cáncer de mama podrían tener importantes implicaciones clínicas, cualquier modificación que minimizará el riesgo de cáncer tendría un gran impacto en la salud pública debido a la alta incidencia de cáncer de mama. Por tanto, son imprescindibles los datos que sirvan como medidas de apoyo para guiar la inversión financiera y las políticas públicas.

Los hallazgos en las revisiones bibliográficas sugieren una posible heterogeneidad etiológica entre los subtipos de cáncer de mama, reflejando de esta manera diferentes mecanismos de carcinogénesis, de modo que caracterizando nuestra población y describiendo la relación entre los factores obstétricos y subtipos biológicos también podemos aportar a la

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

literatura mundial actual, además, los resultados podrían potencialmente ser útiles en el asesoramiento individualizado sobre los riesgo de cáncer de mama en las mujeres de nuestra región. En consecuencia, en el presente estudio se evalúan las características clínicas de las pacientes con cáncer de mama y la relación entre los subtipos biológicos: luminal A, luminal B y HER2 con los factores reproductivos femeninos (lactancia materna, paridad, edad en el primer embarazo) en centros de referencia del nororiente de Colombia.

2. Generalidades del proyecto y responsables

2.1 Nombre del Proyecto

Asociación entre los subtipos biológicos de cáncer de mama luminal A, luminal B y HER2 con los factores reproductivos femeninos

2.2 Investigadores

Dr. Diego Ferney Oviedo Pastrana (Residente, investigador principal)

Dr. Diego Fernando Corso Restrepo (Ginecólogo, Mastólogo, Director del proyecto)

Dr. Jesús Solier Insuasty (internista, Oncólogo, Codirector del proyecto).

Dra. Sonia Esperanza Osma (Ginecologa, Epidemiologa, Asesor epidemiológico)

2.3 Grupo de investigación

El semillero de investigación en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander (UIS), por sus siglas “GINO “es quien avala el siguiente proyecto. El grupo de investigación GINO cuenta con el aval de Colciencias y está conformado por profesores, estudiantes de pregrado y postgrado quienes propician espacios que permitan el desarrollo del conocimiento.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Principal

Establecer en mujeres con cáncer de mama atendidas en un centro de referencia del nororiente colombiano la asociación entre los factores reproductivos y los subtipos biológicos: luminal A, luminal B y HER2.

3.2 Objetivos Específicos

Establecer la proporción de los subtipos de cáncer de mama luminal A, luminal B y HER2.

Determinar las características clínicas, comorbilidades y variables sociodemográficas al momento del diagnóstico de las pacientes con estos tipos de cáncer de mama.

Estimar la prevalencia de los factores reproductivos como: lactancia materna, edad al primer embarazo, número de embarazos en las pacientes de interés.

Establecer la asociación entre los factores reproductivos (lactancia materna, edad al primer embarazo, número de embarazos) con los subtipos de cáncer de mama de interés (luminal A, luminal B y HER2).



4. Pregunta de Investigación

¿Existe asociación entre haber tenido lactancia materna, la paridad y la edad al primer embarazo y los subtipos moleculares: luminal A, luminal B ó HER2 en mujeres con cáncer de mama del oriente de Colombia?

4.1 Hipótesis

4.1.1 Hipótesis alterna:

Los factores reproductivos estudiados se encuentran asociados de manera diferencial con la aparición de cáncer de mama subtipo luminal A, luminal B y HER2 en mujeres del oriente de Colombia.

4.1.2 Hipótesis nula:

Los factores reproductivos no se encuentran asociados con la aparición de subtipos luminal A, luminal B y HER2 de cáncer de mama.



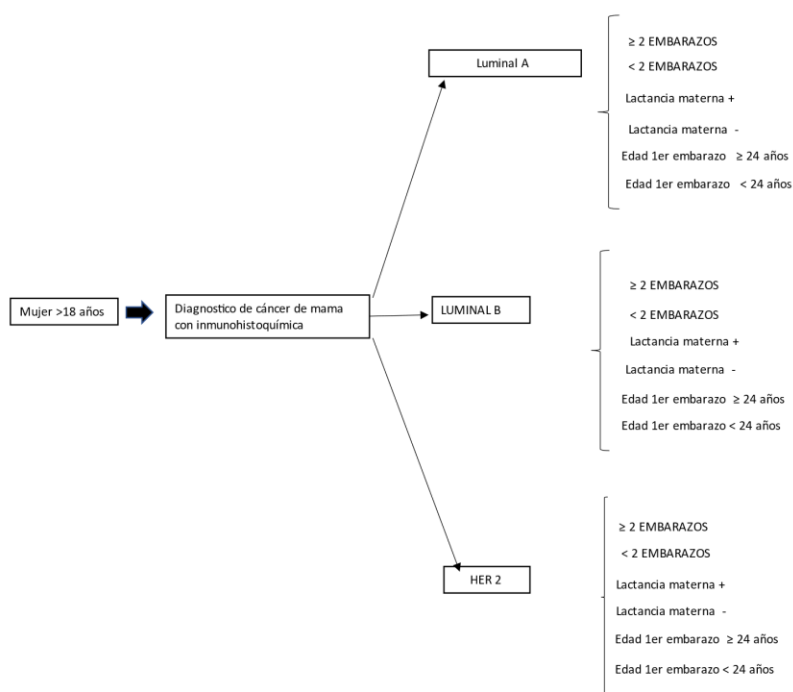
5. Metodología

5.1 Tipo de estudio y diseño

Estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal en pacientes registrados en bases de datos anónimas de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander y la institución Insuasty Oncología e Investigación SAS en el periodo entre 1 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2021.

Figura 3.

Gráfico el cual esquematiza la metodología del estudio



5.2 Población y muestra

5.2.1 Población objetivo o referencia

Mujeres con diagnóstico molecular de cáncer de mama.

5.2.2 Población a estudio

Mujeres mayores o igual a 18 años con diagnóstico de cáncer de mama:

- Primer grupo, subtipo luminal A: receptores de estrógenos y progestágenos positivos, HER2 negativos.
- Segundo grupo, subtipo luminal B: receptores de estrógenos positivos, progestágenos positivos o negativos y HER2 positivo o negativo
- Tercer grupo Her2: receptores de estrógenos y progestágenos negativos con HER2 positivo.

Los casos serán captados de los registros de la Unidad Oncológica del Hospital Universitario de Santander y la institución Insuasty Oncología e Investigación durante el periodo 2012-2021.

5.3 Tipo de muestreo

Sujetos que cumplieron criterios de elegibilidad en las bases de datos de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander y la institución Insuasty Oncología e investigación del periodo 2012-2021.

5.4 Criterios de elegibilidad

5.4.1 Justificación de los criterios propuestos

El motivo por el cual en el siguiente trabajo se propone los criterios de inclusión y exclusión estrictos, se hace respaldado por el metaanálisis publicado en 2016 por Lambertini y otros(48), y el estudio multicéntrico en mujeres latinoamericanas PRECAMA publicado en 2018(49), en el cual se propone que los factores obstétricos más frecuente y consistentemente asociados con los subtipos de cáncer de mama son: la multiparidad, lactancia materna y la edad al primer embarazo, Así mismo, los autores decidimos incluir en el estudio los subtipos luminal A, luminal B, HER2 y excluir del estudio el subtipo triple negativo de cáncer de mama dado que la asociación demostrada en los estudios previos se hacen en base al influjo hormonal(43); además, el subtipo triple negativo se subdivide en 7 subtipos más, por lo que esta subclasificación escapa a los objetivos del presente estudio.

Por otro lado, dadas las dificultades técnicas en pruebas piloto y estudios previos para la captación de la información en bases de datos y con el objetivo de aprovechar al máximo los datos, decidimos incluir las pacientes que cuenten con uno o más de los antecedentes obstétricos a estudio (lactancia materna, paridad, edad de la paciente al momento del primer embarazo).

5.4.2 Criterios de inclusión

Ser mujer con edad igual o mayor a 18 años.

Tener registro de informe de inmunohistoquímica en cualquiera de los tres subtipos de cáncer de mama: luminal A, Luminal B y HER2.

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tener registro de uno o más de los siguientes antecedentes obstétricos: lactancia materna, número de embarazos, edad en el primer embarazo.

5.4.3 Criterios de exclusión

Tener diagnóstico histopatológico de subtipo triple negativo de cáncer de mama.

5.5 Fuente y recolección de los datos

La Universidad Industrial de Santander (UIS), cuenta con convenios con el Hospital Universitario de Santander, donde está radicada la Unidad de Oncología (UOHUS), y con institución Insuasty Oncología e Investigación, tras recibir aprobación del comité de ética de las instituciones fuente, se inició la preselección tamización en registros electrónicos durante el periodo 2012 a 2021. Luego se seleccionaron las historias clínicas de pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, denominándose “pacientes elegidas o de interés”; posteriormente se recolectaron retrospectivamente, los datos de las variables de interés utilizando el instrumento de recolección (figura 4).

Figura 4.

Instrumento de recolección de datos.

Instrumento para recolección de datos			
No de Hc : _____	Estrato socioeconomico : ____	Estado Civil: _____ NA: ____	Fecha de diagnostico : A ____M ____D ____
nulipara: ____ multipara: ____	# de embarazos : ____	Edad al primer embarazo : ____	edad al ultimo embarazo : ____
Edad de la menarquia : ____	Lactancia materna: SI__No__ NA: ____	Si conoce cual fue el tiempo de lactancia ____meses	Edad de la menopausia : ____años. NA__
historia de anticoncepcion: SI__No__	Comorbilidades : SI__NO__. En caso de si, cual : _____	Terapia de remplazo hormonal: SI__NO__	Antecedente familiar ca mama en primer grado : SI__NO__
Abreviaturas : No de Hc: numero de historia clinica, # : numero, NA : no aplica.			

5.6 Tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra se consideró calcularlo mediante una prevalencia esperada en el programa de OpenEpi. Así, se plantea la hipótesis de una prevalencia en la población con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama subtipo luminal A del 70% relacionada con la edad tardía al primer embarazo y del 85% de edad temprana, con error tolerable del 10% para un total de 347 pacientes.

Tabla 2.

Cálculo del tamaño de la muestra utilizando los valores extremos esperados de prevalencia en cada subtipo molecular de cáncer de mama.

Antecedente reproductivo				
Subtipo	Lactancia	Nulípara	Embarazo temprano	
Luminal A (70%)	20%	60%	30%	
Luminal B (20%)	15%	70%	20%	
Her2 (9%)	10%	85%	15%	
Tamaño de muestra	286:286	a	174:174	a
luminal A Vs HER2 (1:1 a 1:5)		176:877	73:73 a 41:205	100:500

5.7 Procedimientos

Posterior a la presentación del protocolo y recibir aprobación por parte del comité de ética de las instituciones fuente, se inició la preselección de las pacientes por medio de las oficinas de estadística de ambas instituciones a través de la tamización en registros electrónicos durante el periodo 2012 a 2021 usando los códigos CIE-X asociados con la población de interés: cáncer de mama incluyendo los distintos subíndices descriptivos. Luego se seleccionaron de las bases de datos anonimizadas las pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, las cuales fueron denominadas “pacientes elegidas o de interés”. Después se recolectaron retrospectivamente la información estrictamente necesaria para el desarrollo del proyecto, es decir, los datos de las variables del seguimiento de las pacientes de interés. Como instrumento de recolección se usó el formulario que se diseñó teniendo en cuenta las variables relevantes desde el punto de vista teórico. La información obtenida de todos los instrumentos de recolección de datos fue registrada en hojas de cálculo de Excel.

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 3.*Códigos CIE-X Para la preselección de pacientes.*

C50	Neoplasia maligna de mama
C50.0	Neoplasia maligna de pezón y areola
C50.1	Neoplasia maligna de porción central de mama
C50.2	Neoplasia maligna de cuadrante superior interno de mama
C50.3	Neoplasia maligna de cuadrante inferior interno de mama
C50.4	Neoplasia maligna de cuadrante superior externo de mama
C50.5	Neoplasia maligna de cuadrante inferior externo de mama
C50.6	Neoplasia maligna de cola axilar de mama
C50.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de mama
C50.9	Neoplasia maligna de localización no especificada de mama

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

5.8 Diseño y operacionalización de las variables

Las variables presentadas a continuación fueron tomadas en cuenta a partir de la revisión del estado del arte desarrollado durante la elaboración del proyecto, así como la fundamentación teórica consolidada durante la investigación.

Tabla 4.*Operacionalización de variables*

Nombre	Definición del caso	Tipo de variable	Categorización del resultado
Variables sociodemográficas			
Edad materna	Edad en años al momento de registro en base de datos anónimas	Cuantitativa discreta	números naturales
Estado civil	Lazos jurídicamente reconocidos en las uniones	Cualitativo nominal	Soltera, Casada Unión libre, Viuda, divorciada, separada.
Estrato socioeconómico	Clasificación de la población en cuanto a grado de riqueza y calidad de vida.	Cuantitativa discreta	1-2-3-4-5-6
Variables clínicas			
Antecedente de anticoncepción hormonal.	Historia de uso de agentes hormonales similares a estrógenos con o sin progestágenos	Cualitativa Dicotómica	Si/No

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Antecedente familiar de cáncer de mama	Historia familiar de primer grado (madre, hermanas, hijas) de cáncer de mama.	Cualitativa dicotómica	Si/No
---	---	---------------------------	-------

Antecedente familiar de cáncer	Historia familiar de neoplasias distintas a cáncer de mama.	Cualitativa dicotómica	Si/No
---------------------------------------	---	---------------------------	-------

Factores reproductivos

Edad del primer parto	Tiempo de vida al primer Evento obstétrico	Cuantitativa dicotómica	< de 24 años/ ≥ de 24 años
Edad de la menopausia	Tiempo de vida en años al momento de la última menstruación	Cuantitativa discreta	Números naturales.
Lactancia materna	Alimentación con leche materna a los productos de gestación (alguna vez)	Cualitativa dicotómica	Si/No
Paridad	Número de embarazos de la paciente	Cuantitativa dicotómica	< de 2/ ≥ de 2
Presencia de factores reproductivos	Existencia de algún factor como: edad al primer embarazo ≥ 24 años, lactancia materna cualquier tiempo, ≥ 2 embarazos.	Cualitativa dicotómica	Si/No

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Diagnóstico			
Fenotipo de cáncer de mama luminal A	Neoplasia de mama con receptores positivos para estrógenos y progestágenos, negativo para HER2.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Fenotipo de cáncer de mama luminal B	Neoplasia de mama con receptores positivos para estrógenos con progestágenos positivo o negativo y HER2 positivo o negativo.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Fenotipo de cáncer de mama HER2	Neoplasia de mama con receptores negativos para estrógenos, receptores negativos para progestágenos y positivos para HER2.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Edad al diagnóstico de cáncer	Tiempo de vida en años al momento de realizar el diagnóstico de cáncer por historia clínica.	Cuantitativa discreta	Números naturales
Comorbilidades	Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales activas al momento del diagnóstico de cáncer de mama	Cualitativa dicotómica	SI/NO
Estadio tumoral	Estadificación del tumor mamario según la clasificación TNM.	Cuantitativa discreta	Números naturales

5.9 Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Stata® 16.0 (College Station, StataCorp, 2019). para realizar el análisis estadístico. El análisis univariado se realizó según la naturaleza de las variables; las variables cualitativas categóricas o nominales se resumieron en proporciones y las variables cuantitativas se resumieron con medidas de tendencia central (promedios o medianas) y sus respectivas medidas de dispersión (desviaciones estándar o rango intercuartil). La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba de χ^2 de Pearson o Prueba exacta de Fischer según corresponda. La asociación entre factores predictivos (factores reproductivos) y el subtipo molecular se estableció con modelo de regresión logística, se estimaron OR con su respectivo IC95%.

6. Consideraciones éticas

El presente protocolo de investigación buscó mejorar el conocimiento que se tiene de la patología maligna de la mama, en pacientes, con características culturales, genéticas y biológicas propias de nuestra región, en el que prevaleció el criterio del respeto por la dignidad y la protección de los derechos del ser humano sujeto a estudio, *la finalidad misma de este protocolo fue obtener información y poder exponer sus resultados, buscando un beneficio a la comunidad de las cuales los sujetos fueron representativos.*

Según los criterios consignados en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 se consideró que el presente protocolo de investigación clasificó como *un estudio “Sin riesgo”*, ya que: a) Se trató de un estudio que empleó métodos de investigación retrospectiva) No se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos.

Teniendo en cuenta las estrategias de seguridad ética propuestas en este estudio y amparados en el artículo 16 en el párrafo primero de la resolución 8430 de 1993, se clasificó el estudio como “sin riesgo” dado que empleó métodos de investigación retrospectiva y no realizó ninguna modificación intencionada en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes a estudio. De igual manera por ser una investigación sin riesgo pudo ser amparada por el párrafo primero del artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 *para dispensar al investigador de la obtención de consentimiento informado.*

A continuación, se hace alusión a los principios éticos de investigación aplicados en el protocolo: dado que no se realizó intervenciones en pacientes, no se modificó su práctica de

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

atención clínica o de alguna manera se intervino en la evolución y los desenlaces (se analizaron datos de pacientes que ya fueron atendidas), no existió riesgo para el paciente, *preservando el principio de no maleficencia en su elemento común de no exponer el paciente a riesgo.*

A la información obtenida de las bases de datos anónimos se le dio un minucioso manejo, de tal manera, que la base de datos del proyecto no incluyeron forma de identificar a los participantes (nombre, dirección de residencia, teléfono), de esta manera, se protegió la información sensible y se evitó la individualización de los participantes, por ningún motivo, datos que permitan la identificación de los sujetos a estudio, fueron expuestos a la comunidad, preservando *el principio de beneficencia* entendiendo que fue obligación de los investigadores proteger la información de las personas.

El objetivo mismo del protocolo de investigación buscó el reconocimiento de la dignidad de las personas, asegurando *el principio de justicia* y buscando su realización de manera activa teniendo en cuenta los lineamientos de la OMS mencionados: “...*Deben diseñarse estudios para obtener conocimiento que beneficie a la clase de personas de las cuales los sujetos son representativos...*”, ya que la finalidad misma de este protocolo fue obtener conocimiento y poder ofrecer a futuros pacientes la posibilidad de mejoramiento en las estrategias terapéuticas a las cuales son sometidos.

Los resultados de la presente investigación fueron publicados a la comunidad científica y no científica buscando un beneficio en los pacientes con cáncer de mama del nororiente de Colombia sin distinción de raza, edad, clase social o motivos de tipo político o religioso, *preservando el principio de justicia.*

Según a lo dispuesto por la Ley estatutaria 1581 del 2012 que reglamentó el artículo 15 de la Constitución Política y el decreto 1377 del 2013 de la república de Colombia, Con el

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

motivo de mantener y conservar un adecuado manejo de la información personal de los pacientes, los datos se mantuvieron en computadores a los que solo se pudo acceder con clave, siendo posible esto solamente por el investigador principal y el director del proyecto, la información almacenada no permitió en ningún momento la identificación de algún participante, de igual manera, se emplearon los números de identificación en la selección de datos, pero posteriormente por tratarse de “datos sensible” bajo la definición de la misma ley, se prescindió de su registro en la base de datos y de ninguna manera se presentaron a la comunidad científica.

Este protocolo y la recolección de datos se llevó a cabo bajo los lineamientos de buenas prácticas ambientales de la Presidencia de la República de Colombia y el plan de gestión ambiental del Ministerio del Interior de la República de Colombia: Se evitó el uso de papel, por lo que las bases de datos fueron mantenidas en medios magnéticos encriptados.

Por último, este trabajo fue sometido para *aprobación de los Comités de Ética de la Universidad Industrial de Santander UIS, de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (UOHUS y al CIENCI) e Insuasty Oncología e Investigación SAS (IOIS)*, una vez, fue aprobado por parte del CEINCI-UIS, se sometió al Comité de Ética de la ESE-HUS donde se solicitó su autorización para el acceso a los pacientes y su información, sirviendo como garantes, dichas instituciones de la adherencia a los compromisos éticos en toda investigación.

7. Resultados Esperados

Dado que actualmente se desconoce la etiología de los subtipos de cáncer de mama, han venido apareciendo estudios que buscan la relación con los antecedentes obstétricos, bajo el argumento de que a pesar de ser parte de un mismo grupo tienen comportamiento y pronóstico diferencial. Estos estudios se han realizado en países europeos, asiáticos y en Latinoamérica sin embargo no había datos de dicha relación en pacientes de nuestra región, de esta manera quisimos observar si los factores ya previamente estudiados como la paridad, lactancia materna, edad en el primer embarazo estaban posiblemente relacionados de manera diferencial por subtipos de cáncer de mama en mujeres del nororiente colombiano.

8. Aportes

8.1 Académico

Continuar estimulando la generación de trabajos de investigación en esta línea, como ha venido aconteciendo en los últimos años, donde se generaron espacios de investigación y conocimiento que contribuyeron al desarrollo universitario, académico y científico así como la representación de la universidad industrial de Santander (UIS) y el hospital universitario de Santander (HUS) logrado mediante la presentación de los resultados de la revisión de la literatura en revistas internacionales como la revista de Ginecología y obstetricia de México en el volumen 90 del mes de diciembre de 2022 y la divulgación de los resultados en el XXXII Congreso nacional de Ginecología y Obstetricia (Fecolsog) realizado 24-26 de Mayo del 2022 en la ciudad de Medellín-Colombia y XXIII Congreso Internacional de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires (SOGBA) realizado el 8 de diciembre de 2022.

8.2 Científico

Posterior a la elaboración del presente trabajo de investigación se expusieron los resultados a la comunidad científica y se propició por presentar en espacios de divulgación de conocimientos tales como los presentados en XXIII Congreso Internacional de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires (SOGBA) realizado el 8 de diciembre de 2022 XXXII y el congreso nacional de Ginecología y Obstetricia (Fecolsog) realizado 24-26 de Mayo del 2022 en la ciudad de Medellín-Colombia y revistas de divulgación científica de alto

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

impacto indexadas por Colciencias como la revista de Ginecología y obstetricia de México en el volumen 90 del mes de diciembre de 2022 .

8.3 Institucional

El proyecto buscó aportar en el mejoramiento continuo y la sensibilización en el abordaje de pacientes con cáncer de mama generando datos de interés de pacientes con características culturales, genéticas y biológicas propias de nuestra región.

8.4 Comunidad

Se trata de un tema de especial interés, dado que el cáncer de mama tiene alto impacto en morbilidad y mortalidad en el nororiente colombiano, se espera que los resultados sean el punto de partida para nuevos estudios o de de datos de interés, los cuales puedan orientar decisiones o políticas en favor de este tipo de población.



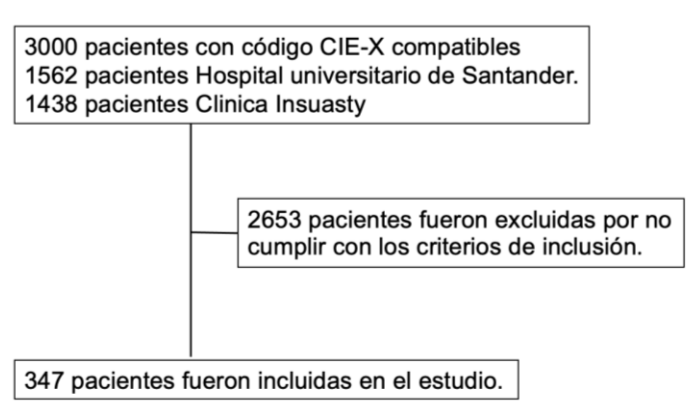
9. Resultados

9.1 Selección de pacientes y recolección de los datos.

Del proceso de preselección por códigos CIE-X se identificaron 3000 pacientes como elegibles. El total de estos registros médicos fueron revisados usando un formato de selección diseñado con el fin de verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad (inclusión/exclusión), propuestos en el protocolo. Se identificaron trescientos cuarenta y siete como elegidas (de interés) tras haber cumplido la totalidad de los ítems requeridos. A partir de este momento se referirá como universo a los 3000 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (grupo heterogéneo) provenientes de los registros de los centros participantes entre 2012-2021, y como población o pacientes de interés a las 347 pacientes elegidas (grupo homogéneo).

Figura 5.

Diagrama de selección de pacientes.



9.2 Características sociodemográficas de la población a estudio.

La edad promedio al diagnóstico de cáncer fue 60 años con desviación estándar de 14,6 años, la paciente más joven reportada tenía 18 años y la mayor 93 años en el momento del diagnóstico. El 29,3% (n.102) son casadas, siendo este el estado civil más frecuente entre las participantes, seguido de unión libre con 25,0% (87), indicando que el 54,3% (189) de las pacientes tenían pareja en el momento del diagnóstico.

El 86,7% (185) de las pacientes son procedentes de Santander, siendo el 33,5% (116) de Bucaramanga. Los estratos socioeconómicos más comunes fueron 3 y 2 con 35,2% (122) y 23,3% (81), respectivamente.

El 78,0% (271) de las pacientes tenían nivel de escolaridad entre primaria y secundaria, en cuanto a la afiliación al sistema de seguridad social en salud 51,5% (179) pertenecieron al régimen contributivo versus el 45,8% (159) pertenecientes al régimen subsidiado. (tabla 5).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 5.*Características sociodemográficas de mujeres con cáncer de mama*

	Casos (n.347)
Edad al diagnóstico de cáncer de mama (años)	60 (18-93)
Estrato socioeconómico	
Estrato 0	9(2,5%)
Estrato 1	79 (22,7%)
Estrato 2	81(23,3%)
Estrato 3	122(35,1%)
Estrato 4	56(16,1%)
Estrato 5	5(1,4%)
Estado civil	
Soltera	81(23,3%)
Casada	102(29,3%)
Unión libre	87(25,0%)
Viuda	62(17,8%)
Divorciada	7(2,0%)
Separada	8(2,3%)
Procedencia	
Bucaramanga	116(33,4%)
Santander	185(53,3%)
Fuera de Santander	46(23,3%)
Escolaridad	

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

	Casos (n.347)
Edad al diagnóstico de cáncer de mama (años)	60 (18-93)
Estrato socioeconómico	
Estrato 0	9(2,5%)
Estrato 1	79 (22,7%)
Estrato 2	81(23,3%)
Estrato 3	122(35,1%)
Estrato 4	56(16,1%)
Estrato 5	5(1,4%)
Estado civil	
Soltera	81(23,3%)
Casada	102(29,3%)
Unión libre	87(25,0%)
Viuda	62(17,8%)
Divorciada	7(2,0%)
Separada	8(2,3%)
Procedencia	
Ningún estudio	18(5,2%)
Primaria	148(46,2%)
Secundaria	123(35,4%)
Técnica	17(4,9%)
Postgrado	41(11,8%)
Afiliación al sistema de seguridad social	
Subsidiado	159(45,8%)
Contributivo	179(51,5%)

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

	Casos (n.347)
Edad al diagnóstico de cáncer de mama (años)	60 (18-93)
Estrato socioeconómico	
Estrato 0	9(2,5%)
Estrato 1	79 (22,7%)
Estrato 2	81(23,3%)
Estrato 3	122(35,1%)
Estrato 4	56(16,1%)
Estrato 5	5(1,4%)
Estado civil	
Soltera	81(23,3%)
Casada	102(29,3%)
Unión libre	87(25,0%)
Viuda	62(17,8%)
Divorciada	7(2,0%)
Separada	8(2,3%)
Procedencia	
No afiliado	9(2,5%)

9.3 Características clínicas de la población a estudio.

El 73,7% (256) de las pacientes presentaron una menarquia antes de los 14 años, con una media de 12 años. El 66,1% (221) de las mujeres tuvieron dos o más embarazos con media de 2,5 embarazos, mientras 19,8% (69) eran nulíparas y 9.5% (33) grandes multíparas con seis o más embarazos. La edad promedio al primer embarazo fue de 24,5 años con desviación estándar de 5.44. Adicionalmente el 56,4% (110) lactaron en algún momento de sus vidas.

El 79,8% (277) de las pacientes presentaron algún factor estímulo estrogénico positivo entendido como: haber lactado independientemente del tiempo de duración, haber presentado dos o más embarazos, tener el primer embarazo después de los 24 años. Al momento del diagnóstico del cáncer de mama, 46,6% tenían antecedente de uso de anticonceptivos hormonales, 21,2% tenían antecedente familiar de cáncer de mama y 61,1% presentaban comorbilidades (tabla 6).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 6.*Características clínicas de la población a estudio.*

	Casos (347)
Edad de la menarquia	
Menor a 14 años	256(73,7%)
Número de embarazos	
Mayor o igual a dos	221(66,1%)
Edad al primer embarazo	
Mayor o igual a 24 años	92(63,0%)
Lactancia materna	
Si lactancia	110(56,4%)
Presencia de factores estímulo estrogénicos (lactancia, paridad tardía, edad tardía primer embarazo)	
Si	277(79,8%)
Número de factores reproductivos	
Ningún factor reproductivo	70(20,1%)
1 factor reproductivo	166(47,8%)
2 factores reproductivos	100(28,8%)
3 factores reproductivos	11(3,1%)

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

	Casos (347)
Edad de la menarquia	
Menor a 14 años	256(73,7%)
Número de embarazos	
Mayor o igual a dos	221(66,1%)
Edad al primer embarazo	
Mayor o igual a 24 años	92(63,0%)
Lactancia materna	
Si lactancia	110(56,4%)
Presencia de factores estímulo estrogénicos (lactancia, paridad tardía, edad tardía primer embarazo)	
Si	277(79,8%)
Antecedente de terapia hormonal	
No	48(53,3%)
Antecedente familiar de cáncer de mama	
No	237(78%)
Comorbilidades al momento del diagnóstico	

9.4 Distribución por subtipos moleculares de cáncer de mama de las pacientes a estudio.

El subtipo de cáncer de mama más predominante fue el luminal A, correspondiendo al 49,5% (172 casos) (tabla 7); según el TNM 24,7% (86 casos) son IIA y 24,2% (84 casos) son IIIB en 5,1% se desconocía el estadio y el 0,5% tienen carcinoma in situ al momento del diagnóstico (tabla 8). Se realizó la diferenciación entre subtipos biológicos en estadio tempranos (0, IA, IIA) y localmente avanzados (IIB,IIIA,IIIB,IIIC,IV) concerniente al 36,4% (n.120) versus 63,5% (n.209).

Tabla 7.

Distribución según subtipos moleculares de Cáncer de mama.

Casos (n.347)	
Distribución de subtipos moleculares	
Luminal A	172 (49,5%)
Luminal B	121(34,5%)
Her2	54(15,5%)

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 8.*Distribución de los estadios tumorales de Cáncer de mama.*

	Casos (n.347)
Estadio clínico	
Estadio 0	2(0,5%)
Estadio IA	39(11,2%)
Estadio IIA	86(24,7%)
Estadio IIB	44(12,6%)
Estadio IIIA	32(9,2%)
Estadio IIIB	84(24,2%)
Estadio IIIC	13(3,7%)
Estadio IV	29(8,3%)
Desconocido	18(5,1%)

10. Análisis Bivariado

10.1 Comparación entre las variables sociodemográficas y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

En el análisis bivariado se compararon las características socioeconómicas con los fenotipos moleculares de cáncer de mama. La mayoría de las variables socioeconómicas no tuvieron diferencia significativa entre los grupos, no obstante, se encontró que la edad al momento del diagnóstico fue más tardía en el grupo de los tumores luminal A en comparación con los otros fenotipos moleculares con diferencia estadísticamente significativa $p=0,0012$. En el subtipo luminal A, se registraron el 49,8% de las pacientes (n.172), la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 63 años, la paciente con menor edad tuvo 34 años y la edad máxima presentada fue de 93 años (tabla 9). La mediana de edad de la menarquia en las pacientes con fenotipo luminal A fue de 12 años siendo la más temprana 9 años y la más tardía 18 años; sin embargo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas con los otros subtipos moleculares $p= 0.48$ (tabla 9).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 9.

Comparación de la variables de edad de diagnóstico y de menarquia con los subtipos moleculares de cáncer de mama.

Variable	Subtipo molecular	Mediana	Mínimo	Máximo	Valor p
Edad de diagnóstico	Her2	57,5	18	87	0.0012
	Luminal A	63	34	93	
	Luminal B	59	27	88	
Edad de la menarquia	Her2	12	10	16	0.4876
	Luminal A	12	9	18	
	Luminal B	12	9	18	

El estrato socioeconómico predominante en los diferentes subtipos moleculares fue el 3, para los luminal A 34,3% y Luminal B 39,7% y 1 para Her2 33,3%, no se presentó diferencia estadísticamente significativa entre el estrato socioeconómico y los subtipos moleculares ($p=0,544$). Las mujeres con cáncer de mama y que tenían pareja predominaron en el estudio siendo para el luminal A 52,3%, luminal B 57,8% y Her2 53,7%, no se presentó diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos ($p=0,683$). El principal sitio de procedencia de las pacientes fue Santander (incluyendo Bucaramanga y el área metropolitana) siendo para los subtipos luminal A 87,8%, Luminal B 86,8% y Her2: 83,3%; no se encontró significancia estadística entre los subtipos ($p=0,166$). La básica primaria fue el nivel educativo más frecuente

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

para todos los subtipos siendo luminal A 38,9%, luminal B 47,1% y Her2: 38,0% ($p=0,547$).

Para los tumores luminales A y B la principal afiliación al sistema de seguridad social fue la subsidiada siendo 52,3% y 56,2% respectivamente para el subtipo Her2 fue la contributiva con 53,7% encontrando diferencias estadísticamente significativas por subtipos ($P=0,05$). El total de las características sociodemográficas pueden verse en la tabla 10.

Tabla 10.

Comparación de las variables Sociodemográficas y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

Variable	Categorías	Her2 (n.54)		Luminal A (n.172)		Luminal B (n.121)		Valor P
		%	n	%	n	%	n	
Estrato Socioeconómico	0	1,8	2	1,2	1	1		0,544
	1	8	33,3	36	20,9	25	10,7	
	2	2	22,2	46	26,7	23	19,0	
	3	5	27,8	59	34,3	48	39,7	
	4		14,8	27	15,7	21	17,4	
	5		0	2	1,2	3	2,5	
	Soltera	3	24,1	41	23,8	27	22,3	
	Casada	4	25,9	45	26,2	43	35,5	
	Unión libre	5	27,8	45	26,2	27	22,3	
	Viuda	0	18,5	33	19,2	19	15,7	

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Estado civil	Divorciada	1,8	2	1,2	4	3,3	0,683	
	Separada	1,8	6	3,5	1	1		
Procedencia	Bucaramanga	0	18,5	63	36,6	43	35,5	0,166
	Santander	5	64,8	88	51,2	62	51,2	
	Fuera de Santander		16,7	21	12,2	16	13,2	
Escolaridad	Ninguno		3,7	7	4,1	2	1,6	0,547
	Primaria	1	38,9	81	47,1	46	38,0	
	Secundaria	0	37,0	57	33,1	46	38,0	
	Técnica		9,3	5	2,9	7	5,8	
	Profesional		9,3	18	10,5	18	14,8	
	Postgrado		1,8	4	2,3	2	1,6	
Afiliación	Subsidiado	9	53,7	78	43,3	52	42,9	0,05
	Contributivo	1	38,9	0	52,3	68	56,2	
	No afiliado		7,4	4	2,3	1	0,83	

10.2 Comparación entre los factores reproductivos y subtipos moleculares de cáncer de mama.

En relación a la distribución de los casos según la paridad, al considerar tener dos o más embarazos no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos moleculares ($p=0,515$) correspondiendo luminal A 68,3%, seguido de luminal B 66,1% y HER2 59,6%; sin

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

embargo, es importante destacar que la información disponible en esta variable fue del 96.2% (n=334). Igualmente al considerar el número de productos de la concepción no hubo diferencias estadísticamente significativas según los subtipos moleculares ($p=0,135$), llamaba la atención que 59,5% de los luminal B tenían 2 o menos embarazos seguidas del luminal A 55,3% Y Her2 55.6%.

La distribución de los casos según la edad al primer embarazo antes de los 24 años fue luminal A 36,0%, luminal B 38,0% y Her2 36,8%, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa por subtipos moleculares ($p=0,983$).

En 42,1% (n=146) de los casos se registró el dato de lactancia materna considerando haber presentado o no lactancia en algún momento de la vida de las pacientes a estudio, encontrando que el 60,7% de las pacientes con fenotipo Her2 no tenían antecedente de lactancia materna frente al 39,2% y 43,1% de los luminales A y B respectivamente, a pesar de que no se encontró diferencia estadística entre los subtipos en 56,1% (n=195) de las pacientes que aportaron esta variable ($p=0,126$), Sin embargo, al agrupar a las participantes con uno o más de los factores estímulo estrogénicos (registro de lactancia materna, edad \geq a 24 años al primer embarazo y 2 o más gestaciones) el 84,3% presentaron subtipo luminal A, el 76,9 % luminal B y 72,2% Her2 ($p=0,093$) (tabla 11).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 11.*Comparación entre los factores reproductivos y los subtipos moleculares de cáncer de mama.*

Variable	Categorías	Her2 (n.54)		Luminal A (n.172)		Luminal B (n.121)		Valor P
		%	n	%	n	%	n	
Número embarazos*	Menor a 2	40,4	3	31,74	39	33,9		0,515
	1		3					
	Igual o mayor a 2	59,6	14	68,26	76	66,1		
Paridad	0	25,9	4	17,4	25	20,6		0,135
	1	18,5	0	20,9	21	17,4		
	2	11,1	8	16,2	26	21,4		
	3	9,3	32	18,6	24	19,8		
	4	18,5	7	9,8	7	5,8		
	5	7,4	3	7,6	6	4,9		
	6	0	0	2,9	9	7,4		
	7	3,7	0	1,2	1	0,8		
	8	1,8	0	1,2	0	0		
	9	0	0	2,3	0	0		
	10	1,8	0	0,6	1	0,8		
	11	1,8	0	0	1	0,8		

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

		12		0	0,6	0	0	
		14		0	0,6	0	0	
Edad primer embarazo*	<24 años		36,8	8	36,4	19	38	0,983
	≥ 24 años	2	63,2	49	63,6	31	62	
Lactancia materna*	No	7	60,7	0	39,2	28	43,1	0,126
	Si	11	39,3	62	60,8	37	56,9	
Algún factor reproductivo	No	5	27,8	27	15,7	28	23,1	0,093
	Si	9	72,2	45	84,3	93	76,9	
Número de factores reproductivos presentes	0	5	27,8	7	15,7	28	23,1	0,348
	1	7	50	5	49,4	54	44,6	
	2	1	20,4	3	30,8	36	29,7	
	3		1,8	7	4,07	3	2,5	

* Variables en las que el número total de participantes es menor a 347

10.3 Comparación entre los antecedentes de relevancia clínica y los subtipos moleculares del cáncer de mama.

Las participantes con historia de uso de anticonceptivos hormonales tienen mayor frecuencia de aparición de subtipos luminal A con el 65,8% vs 30,0% y 41,7% para los luminal B y Her2 respectivamente, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,006$). El antecedente familiar de cáncer en general en primer y segundo grado tuvo diferencia estadística significativa para los tres subtipos de cáncer de mama ($p=0,008$), la frecuencia de los luminal A fue 20,9%, luminal B 33,8% y Her2 14,8% ,de igual manera las participantes con antecedente familiar en primer grado de cáncer de mama también presentaron diferencias con significancia estadística ($p=0,009$) a favor de Her2: 37,5% vs luminal A y B siendo 15,7% y 23,1% respectivamente, encontrando predominancia en la aparición esporádica. Al contrastar la presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico de cáncer de mama según los subtipos moleculares se encontró presencia de comorbilidades asociadas en 63,4%, de los luminal A, 59,5% de Luminal B y 57,4% de los Her2 sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos ($p=0,666$) (tabla 12).

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 12.

Comparación entre antecedentes de relevancia clínica según subtipos moleculares de cáncer de mama.

Variable	Categorías	Her2 (n.54)		Luminal A (n.172)		Luminal B (n.121)		Valor P
		%	n	%	n	%	n	
Antecedente de terapia hormonal*	No	58,3	3	34,2	28	70		0,006
	Si	41,7	25	65,8	12	30		
Antecedente familiar de cáncer	No	6	85,2	36	79,1	80	66,1	0,008
	Si	14,8	36	20,9	41	33,9		
Antecedente familiar de cáncer de mama	No	5	62,5	29	84,3	83	76,8	0,009
	Si	5	37,5	24	15,7	25	23,1	
Comorbilidad	No	3	42,6	63	36,6	49	40,5	0,666
	Si	1	57,4	09	63,4	72	59,5	

* Variables en las que el número total de participantes es menor a 347

10.4 Comparación entre la clasificación TNM y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

El estadio clínico según la clasificación TNM que predominó al momento del diagnóstico de cáncer de mama para el subtipo luminal A fue IIA con 30,9% y para el subtipo luminal B y Her2: IIIB siendo 28,1% y 35,8% respectivamente. El número de pacientes que presentaron metástasis (estadio IV) al momento del diagnóstico fue mayor en el subtipo Her2 siendo 13,2%, la frecuencia de tumores in situ al momento del diagnóstico fue baja siendo la mayor del 0,6% para los subtipos Luminal A, así mismo, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los subtipos moleculares y el estadio clínico al momento del diagnóstico ($p=0,059$), En consecuencia, se realizó la diferenciación entre los tumores tempranos vs localmente avanzados donde se demuestra que el 70,4% de los Her2 y el 67,8% de los luminal B al momento del diagnóstico se encontraban en estadio localmente avanzado frente a 51,7% de los luminal A con diferencia estadísticamente significativa entre los fenotipos moleculares ($p=0,006$), las características generales de la clasificación clínica de los tumores se puede ver en la tabla 13.

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 13.

Comparación entre la clasificación clínica según TNM y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

Variable	Categorías	Her2 (n.54)		Luminal A (n.172)		Luminal B (n.121)		Valor P
		n	%	n	%	n	%	
Estadio clínico	0		0	1	0,6	0	0	0,059
	I		5,7	27	16,8	10	8,8	
	II		0	0	0	1	0,8	
	IIA	3	24,5	50	30,9	23	20,2	
	IIB		5,7	24	14,8	19	16,7	
	IIIA		9,4	17	10,5	12	10,5	
	IIIB	9	35,8	29	17,9	32	28,1	
	IIIC		5,7	3	1,8	5	4,4	
	IV		13,2	11	6,8	12	10,5	
Estadio temprano vs localmente avanzado.	Temprano	5	27,8	73	42,4	32	26,4	0,006
	Localmente avanzado.	8	70,4	89	51,7	82	67,	

11. Análisis Multivariado

En el modelo de regresión múltiple para el subtipo molecular se exploraron las variables de interés teniendo como criterio de inclusión $p < 0.20$.

Las variables incluidas para el modelo multivariado de Luminal A fueron edad de diagnóstico de cáncer de mama, antecedentes reproductivos, antecedentes familiares de cáncer de mama y antecedente de anticoncepción hormonal. En búsqueda de un modelo más parsimonioso se ajustó uno en el que se incluyó en su forma final las variables edad de diagnóstico OR 1,06 IC95% (1,02-1,11) $p < 0,001$ y antecedente de anticoncepción hormonal 6,22 IC95% (2,24-17,31).

Para Luminal B se incluyeron en el modelo las variables estrato socioeconómico, afiliación y antecedente general de cáncer, sin embargo, en el modelo final se incluyó afiliación al sistema de seguridad social teniendo como categoría base los subsidiados, el OR de los contributivos fue de 1,23 IC95% (0,78-1,94) $p = 0,37$ y No afiliados OR=0,25 IC 95% (0,03 – 2,09) $p = 0,20$, así mismo, antecedente familiar general de cáncer OR 2,11 IC95% (1,27-3,48) $p < 0,001$. Para el modelo Her2 se incluyó edad de diagnóstico con OR=0,97 IC95% (0,95-0,99) $p = 0,01$, antecedente general de cáncer 2,78 IC95% (1,31 – 5,88) $P = 0,01$ y antecedente de cáncer mama OR 0,43 IC (0,18-1,02) $p = 0,06$. (tabla 14)

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 14.*Análisis multivariado de la población a estudio.*

Variable	Luminal A		Luminal B		Her2		P		
	R	IC 95%	R	IC 95%	R	IC 95%			
Edad del diagnóstico	,06	1,02 -1,1	0,001		,97	0,95-0,99	,01		
Antecedente de anticoncepción hormonal	,22	2,24-17,31	0,001						
Afiliación (ref subsidiado)									
Contributivo				,23	0,78-1,94		,37		
No afiliado				,25	0,03-2,09		,20		
Antecedente de cáncer general				,11	1,27-3,48	0,001	,78	1,31-5,88	,01
Antecedente de cáncer de mama							,43	0,18-1,02	0,06

12. Discusión

El cáncer de mama es un tema de alto interés científico. Es la primera investigación local que establece la prevalencia de los subtipos moleculares y analiza el comportamiento de los antecedentes obstétricos, en una muestra grande y representativa utilizando dos registros que compilan pacientes atendidas en el oriente colombiano, los datos provienen del Hospital universitario de Santander y la Clínica Insuasty Oncología e Investigación SAS (3000 pacientes), con la dirección de subespecialistas y especialistas en los temas de interés como son Mastólogo, Oncólogo clínico y epidemiólogo, los cuales estuvieron constantemente impartiendo y recibiendo conocimiento.

Una fortaleza fue poder contar con datos de patologías de alto impacto en pacientes de nuestra región para potenciales intervenciones, así mismo, se debe aclarar que en el estudio se incluyeron pacientes tanto del régimen subsidiado como del contributivo del sistema de salud colombiano buscando una adecuada representatividad socioeconómica de la muestra analizada.

Una de las dificultades del estudio fue que a pesar de contar con una muestra importante (347 pacientes) que cumplió criterios estrictos de inclusión, por tratarse de una investigación retrospectiva, estuvo sujeto a que la información consignada en el historial clínico fuera incompleta, conllevando la ausencia de datos indispensables en los registros médicos de algunas participantes, lo cual condicionó la pérdida de información en relación con las variables a estudio.

Los datos más recientes de población colombiana se tienen del estudio multicéntrico PRECAMA publicado en 2018, incluye pacientes premenopáusicas de Chile, Costa Rica y México con una muestra de 288 casos encontrando una prevalencia de subtipos luminales del 72% y

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Her2 19%. En nuestro estudio los tumores luminales (luminal A y luminal B) representaron el 84% y los tumores Her2 el 15,5%, así mismo el subtipo más frecuente fue el luminal A 49,5%.

Otros estudios alrededor del mundo han intentado demostrar que las pacientes multíparas (2 o más embarazos) pueden llegar a comportarse como factor protector contra subtipos luminales de cáncer de mama (Romieu, y colaboradores, 2014),(Ellingjor-Dale, y colaboradores, 2017),(Lambertini, y colaboradores, 2016) sin embargo, en contraste con nuestro estudio al comparar los subtipos luminales con la multiparidad no se logró encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,515$) en las 334 pacientes que cumplieron los estrictos criterios de selección.

El estudio PRECAMA encontró asociación entre los tumores luminales con edad mayor al primer embarazo (≥ 24 años) al igual que (Ma, y colaboradores, 2006), (Lambertini, y colaboradores, 2016), por el contrario existen estudios que establecen dicha asociación pero con el subtipo molecular Her2 (Li, y colaboradores,2016), en contraste, en nuestro estudio no se logró encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos moleculares y la edad tardía al primer embarazo ($p=0,983$).

En diferentes investigaciones se ha establecido la lactancia materna como un factor protector contra los subtipos de cáncer de mama (Romieu, y colaboradores, 2014),(Lambertini, y colaboradores,2016),(Ma, y colaboradores.2018), (Xing, y colaboradores,2010), sin embargo, nuestro estudio no logró demostrar dicha asociación entre las 195 pacientes que contaron con este dato ($p=0,126$).

Para la edad del diagnóstico se encontró asociación estadísticamente significativa entre Luminal A y Her2. Para los Luminal A por cada año de edad la probabilidad de presentar cáncer de mama subtipo Luminal A aumenta 1,06 veces, contrastado con el subtipo Her2 en el que por

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

cada año de edad la probabilidad de presentar cáncer de este subtipo disminuyó (OR=0,97). Por otro lado, para el antecedente general de cáncer se encontró diferencias estadísticamente significativas en luminal A y Her2 lo que indica que tener antecedente de algún cáncer en la familia aumenta el riesgo de presentar cáncer de mama en estos subtipos 2,1 y 2,2 veces, respectivamente.

Por último, metodológicamente este estudio no logró establecer la asociación entre los antecedentes obstétricos y los subtipos luminales, demostrada en la literatura Internacional, posiblemente dado que se trata de un estudio con limitaciones, entre ellos la pérdida de información en los registros médicos de las pacientes, ahora bien, se espera que esta investigación sea el punto de partida para una línea de investigación que establezca nuevos estudios encaminados en seguir caracterizando los factores de riesgo y el cáncer de mama en la población Colombiana con una metodología más robusta y mayor poder estadístico.

13. Conclusiones

Primer estudio que establece a nivel local la prevalencia de los subtipos moleculares de cáncer de mama, siendo luminal A: 49,5%; luminal B: 34,5%; Her2: 15,5%, en población de mujeres del nororiente colombiano. No se demostró asociación diferencial entre los principales antecedentes obstétricos y los subtipos moleculares de cáncer de mama.

Utilizando la estadificación clínica TNM, al momento de diagnóstico de cáncer de mama, la mayor frecuencia de pacientes se ubicaron en el grupo de tumores localmente avanzados a favor de los luminal A y Her2, lo que nos indica la importancia de seguir trabajando en esta población.

La edad al momento del diagnóstico fue más tardía para el más frecuente y principal subtipo molecular de cáncer de mama en nuestra región (luminal A) lo que refleja las barreras existentes en la tamización.

Las pacientes con historia de uso de anticonceptivos hormonales tuvieron más frecuencia de aparición de subtipos luminal A de cáncer de mama en comparación con luminal B y Her2.

Es importante resaltar la alta frecuencia de comorbilidades al momento del diagnóstico para todos los subtipos moleculares de cáncer de mama lo que implica una atención integral de esta población y continuar trabajando en la prevención primaria.

La frecuencia de pacientes que presentaron metástasis al momento del diagnóstico fue mayor en el grupo de los Her2.



Referencias Bibliograficas.

- Ambrosone, C., Zirpoli, G., Ruszczyk, M., Shankar, J., Hong, C., McIlwain, D., & al., e. (2014). *Parity and breastfeeding among African-American women: differential effects on breast cancer risk by estrogen receptor status in the Women's Circle of Health Study. Cancer Causes*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249438/>
- Angarita, N. (2013). *Tratamiento de datos personales: aproximación internacional y comentarios a la Ley 1581 de 2012*. 2013. 375 p. Obtenido de <https://habeasdatacolombia.uniandes.edu.co/?p=1193>
- Au, A., Klotzbuecher, M., Uhlmann, L., Boudewijns, M., Michel, L., Wallwiener, M., & al., e. (2017). *Impact of reproductive factors on breast cancer subtypes in postmenopausal women: a retrospective single-center study. Arch Gynecol Obstet*. Obtenido de <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-017-4298-8>
- Barnard, M., Boeke, C., & Tamimi, R. (2015). *Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Biochim Biophys* . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071880/>
- CANCER DE MAMA Y CUELLO UTERINO COLOMBIA, 2018. Instituto Nacional de Salud* . (2018). Obtenido de https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/C%C3%81NCER%20DE%20MAMA%20Y%20CUELLO%20UTERINO_2018.pdf
- Chollet, L., Anders, C., Tse, C., Bell, M., Yang, Y., Carey, L., & al, e. (2016). *Breast cancer biologic and etiologic heterogeneity by young age and menopausal status in the Carolina*

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

- Breast Cancer Study: a case-control study. Vol. 18, Breast Cancer Research. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0736-y>*
- Chollet, L., Anders, C., Tse, C., Bell, M., Yang, Y., Carey, L., & al., e. (2016). *Breast cancer biologic and etiologic heterogeneity by young age and menopausal status in the Carolina Breast Cancer Study: a case-control study. Vol. 18, Breast Cancer Research. .*
- Coates, A., Winer, E., Goldhirsch, A., Gelber, R., Gnant, M., Piccart, M., & al., e. (2015). *Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917950/>*
- Coates, A., Winer, E., Goldhirsch, A., Gelber, R., Gnant, M., Piccart, M., & al., e. (2013). *Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917950/>*
- Coates, A., Winer, E., Goldhirsch, A., Gelber, R., Piccart, M., Thürlimann, B., & Seen, H. (2013). *Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23917950/>*
- Dagobeth, E., Vergara, E., Suárez, A., & Gómez, R. (2017). *Plan Control del cáncer en Colombia 2012-2021. Un análisis formal. Vol. 16, Gerencia y Políticas de Salud. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.11144/javeriana.rgps16-33.pccc>*
- Ellingjord, M., Vos, L., Tretli, S., Hofvind, S., Santos, I., & Ursin, G. (2017). *Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national*

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

- screening progra. Vol. 19, Breast Cancer Research.* Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0798-x>
- Feliu, L., Abajo, F., Fuente, C., & Castro, M. (2012). *Rutas administrativas y requisitos éticos y legales en la investigación biomédica con seres humanos en España: una guía para investigadores. Vol. 139, Medicina Clínica.. p. 118–25.* Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.02.018>
- Forouzanfar, M., Foreman, K., Delossantos, A., Lozano, R., Lopez, A., Murray, C., & al., e. (2011). *Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis.* . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924486/>
- Hedeén, A., & White, E. (2001). *Breast cancer size and stage in Hispanic American women, by birthplace: 1992-1995. Am J Public Health.* . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11189803/>
- Henríquez, G., & Vries, E. (2017). *El efecto del envejecimiento para la carga de cáncer en Colombia: proyecciones para las primeras cinco localizaciones por departamento y sexo en Colombia, 2020 y 2050 . Revista Colombiana de Cancerología.* . Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0123901517301257?via%3Dihub>
- Henríquez, G., & Vries, E. (2017). *El efecto del envejecimiento para la carga de cáncer en Colombia: proyecciones para las primeras cinco localizaciones por departamento y sexo en Colombia, 2020 y 2050. Vol. 21, Revista Colombiana de Cancerología.* .
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2020). Obtenido de <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Islami, F., Liu, Y., Jemal, A., Zhou, J., Weiderpass, E., Colditz, G., & al, e. (2015).

Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis, *Annals of Oncology*. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv379>

Kellerman, R. (2020). *KUSM-W Medical Practice Association. Conn's Current Therapy 2020*,

E-Book. Elsevier Health Sciences. Obtenido de https://books.google.com.co/books?id=cyDCDwAAQBAJ&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

Lambertini, M., Santoro, L., Mastro, L., Nguyen, B., Livraghi, L., Ugolini, D., & al., e. (2016).

Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529149/>

Li, H., Sun, X., Miller, E., Wang, Q., Tao, P., Liu, L., & al., e. (2017).

BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol*. . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142040/>

Lope, V., García, E., Pérez, B., Altzibar, J., Gracia, E., Ederra, M., & al., e. (2016).

Perinatal and childhood factors and risk of breast cancer subtypes in adulthood. *Cancer Epidemiol*. . Obtenido de <https://portalrecerca.uab.cat/en/publications/perinatal-and-childhood-factors-and-risk-of-breast-cancer-subtype>

Ma, H., Bernstein, L., Pike, M., & Ursin, G. (2006).

Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859501/>

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

- Ma, H., Bernstein, L., Pike, M., & Ursin, G. (2006). *Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies*. *Breast Cancer Res.* Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859501/>
- Pérez, C., Gómez, S., & Sánchez, C. (2018). *Cancer incidence and mortality in Bucaramanga, Colombia. 2008-2012. Vol. 49, Colombia Médica.* . Obtenido de <http://dx.doi.org/10.25100/cm.v49i1.3632>
- Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Pan, H., & al., e. (Febrero de 2012). *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 trials.* Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152853/>
- Phipps, A., Malone, K., Porter, P., Daling, J., & Li, I. (Octubre de 2008). *Reproductive and hormonal risk factors for postmenopausal luminal, HER-2-overexpressing, and triple-negative breast cancer.* *Cancer.* . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726992/>
- Rakha, E., Rehim, A., Putti, Lee, A., Robertson, J., & Ellis, I. (2006.). *Breast carcinomas with basal phenotype: An appraisal of morphology and prognostic significance.* Obtenido de [http://dx.doi.org/10.1016/s1359-6349\(06\)80246-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1359-6349(06)80246-6)
- Rakha, E., Rehim, D., Paish, C., Green, A., Lee, A., Robertson, J., & al., e. (2006). *Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance.* *Eur J Cancer.* . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16429394/>

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

- Ramírez, C., Clavijo, J., Estrada, J., & Restrepo, C. (2006- 2013). *Descripción clínica, anatomopatológica y de tratamiento de pacientes con cáncer de mama en una unidad de mastología de la ciudad de Medellín, Colombia. CES MED*. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v29n2/v29n2a03.pdf>
- Ramírez, K., Acevedo, F., Herrera, M., Ibáñez, C., & Sánchez, C. (2017). *Actividad física y cáncer de mama: un tratamiento dirigido, Revista médica de Chile*. . Obtenido de <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000100011>
- Romieu, I., Biessy, C., Carayol, M., His, M., Torres, G., Ángeles, A., & al., e. (2018). *Reproductive factors and molecular subtypes of breast cancer among premenopausal women in Latin America: the PRECAMA study. Sci Rep*. . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30166604/>
- Rosner, B., Colditz, G., & Willett, W. (1994). *94144079 Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The nurses' health study [Internet]. Vol. 20, Maturitas*. . Obtenido de [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(94\)90030-2](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(94)90030-2)
- SALUDATA. (2021). Obtenido de <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/>.
- Sanson, R., Hobden, B., Carey, M., Mackenzie, L., Hyde, L., & Shepherd, J. (2019). *Correction to: Interactional skills training in undergraduate medical education: ten principles for guiding future research. BMC Med Educ*. . Obtenido de <https://bmcmmededuc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12909-019-1566-2>
- Shantakumar, S., Terry, M., Teitelbaum, S., Britton, J., Millikan, R., Moorman, P., & al., e. (2007). *Reproductive factors and breast cancer risk among older women. Breast Cancer Res Treat*. . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17033925/>

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Sørli, T., Perou, C., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., & al., e. (11 de Septiembre de 2001). *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11553815/>

Torre, L., Bray, F., Siegel, R., Ferlay, J., Lortet, J., & Jemal, A. (2015). *Global cancer statistics, 2012. Vol. 65, CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21262>

Victoria, C., Bahl, Barros, A., França, G., Horton, S., Krasevec, J., & al, e. (2016). *Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869575/>

Wolin, K., Schwartz, A., Matthews, C., Courneya, K., & Schmitz, K. (2012). *Implementing the exercise guidelines for cancer survivors*. . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22579268/>

Work, M., John, E., Andrulis, I., Knight, J., Liao, Y., Mulligan, A., & al., e. (2014). *Reproductive risk factors and oestrogen/progesterone receptor-negative breast cancer in the Breast Cancer Family Registry. Br J Cancer*. Obtenido de <https://research.monash.edu/en/publications/reproductive-risk-factors-and-oestrogenprogesterone-receptor-nega>

World Health Organization International Agency for Research on Cancer. *The Global Cancer Observatory*. . (2018). Obtenido de <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>

Xing, P., Li, J., & Jin, F. (2010). *A case-control study of reproductive factors associated with subtypes of breast cancer in Northeast China. Med Oncol*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19771534/>

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

- Zambrano, S., & Pérez, C. (2013). *Tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama en bucaramanga y su área metropolitana en el período 2001-2005. Vol. 17, Revista Colombiana de Cancerología.* . Obtenido de [http://dx.doi.org/10.1016/s0123-9015\(13\)70185-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0123-9015(13)70185-9)
- Zhang, L., Huang, Y., Feng, Z., Wang, X., Li, H., Song, F., & al., e. (2019). *Comparison of breast cancer risk factors among molecular subtypes: A case-only study. Cancer Med.* Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761775/>