



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**“Aplicabilidad del modelo patológico *NOLUS* (NOn-LUminal disease Score)
en cáncer de mama infiltrante etapa temprana con receptores hormonales
positivos y HER2 negativo”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ANA KAREN VALENZUELA VIDALES

TUTORA DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO

MÉXICO

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

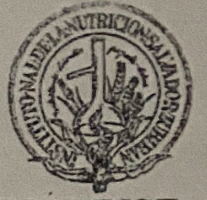
"Aplicabilidad del modelo patológico NOLUS (NOon-LUMinal disease Score) en cáncer de mama infiltrante etapa temprana con receptores hormonales positivos y HER2 negativo"



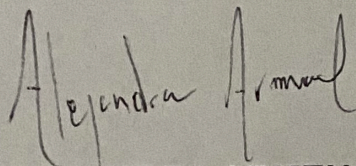
DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



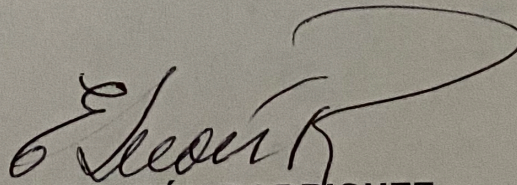
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO

MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



DR. EUCARIO LEÓN RODRIGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA

JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS.....	4
II. RESUMEN.....	5
III. MARCO TEÓRICO.....	6
i. Epidemiología del cáncer de mama	
a. El cáncer de mama en México	
b. El cáncer de mama en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"	
ii. Diagnóstico y patología	
a. Biología molecular	
iii. Estadíaaje y evaluación de riesgo	
a. Perfiles genómicos	
iv. Implicación clínica y valor pronóstico del subtipo intrínseco no luminal en pacientes con expresión de receptores hormonales positiva y HER2 negativo	
IV.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
PLANTEAMIENTO DE TESIS	
A) Planteamiento del problema	
B) Justificación	
C) Hipótesis	
D) Objetivo	
E) Diseño del estudio	
VI.MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
A) Planeación del estudio	
B) Selección de la muestra	
C) Criterios de selección	
a. Criterios de inclusión	
b. Criterios de exclusión	
c. Criterios de eliminación	
D) Análisis estadístico	
VI.RESULTADOS.....	25
VIII.DISCUSIÓN.....	28
IX.CONCLUSIONES.....	32
X. TABLAS Y FIGURAS.....	33
XI.REFERENCIASBIBLIOGRÁFICAS.....	39

ABREVIATURAS

CM: cáncer de mama

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ECOG: Eastern Cooperative Group

EC: etapa clínica

CIS: carcinoma in situ

T: tumor

N: ganglios linfáticos

RH: receptores hormonales

RE: receptor de estrógeno

RP: receptor de progesterona

HER2/neu: (c-erbB-2) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

IHQ: inmunohistoquímica

NOLUS: non-luminal disease score

RPC: respuesta patológica completa

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SGCE: supervivencia global cáncer específica

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

SLP: supervivencia libre de progresión

SLED: supervivencia libre de enfermedad a distancia

RPC: respuesta patológica completa

TE: terapia endocrina

Qt: quimioterapia

RESUMEN

Antecedentes: En México el CM es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mayores a 25 años. El acceso a plataformas genómicas para la identificación de subgrupos biológicos no tiene actualmente cobertura por el sistema público de salud. Dentro del CM RH+/HER2-, el subgrupo no luminal está asociada a pobres desenlaces oncológicos. En México desconocemos su frecuencia y su valor pronóstico.

Objetivo: Aplicar un modelo basado en variables de patología en una cohorte de pacientes mexicanas con CM en etapa temprana EC I-IIB (T1-T2,N0-N1) con expresión de RH y HER2 negativo para determinar la frecuencia del subtipo no luminal.

Metodología: revisión retrospectiva de 580 expedientes consecutivos de la cohorte prospectiva del fondo de protección contra gastos catastróficos del seguro popular para CM atendidas en el INCMNSZ durante el periodo de enero-2011 a junio-2019. El punto de corte NOLUS ≥ 51.38 (alto) identificó a la población no luminal.

Resultados:

Carcinoma In situ representó el 8.3% (n 45), EC I 29.8% (n 162), EC II 32% (n 174): IIA 21.3% y IIB 10.7%, EC III 7.4% (n 40) y EC IV en 19.3% (n 105). El subtipo luminal corresponde al 65.9% (n 249), triple negativo 17.7% (n 66), HER2+ 16.4% (n 61). y RH+/HER2+ 7.9% (n 30), de acuerdo a St Gallen: luminal A (58.3%) y luminal B (41.7%), Dentro del subgrupo RH+/HER2- (n 175) el grupo NOLUS bajo (≤ 51.38) representó el 90.3%, NOLUS alto (≥ 51.38) el 9.7% de la cohorte. Predominaron tumores con grado histológico intermedio a bajo, G1 37.7%, G2 49.7%, 12.6% G3. El 63.9% con NOLUS bajo tiene enfermedad luminal A y 36.1% son luminal B. El 5.9% de las pacientes con NOLUS alto tiene enfermedad luminal A vs 94.1% luminal B ($p = < 0.001$). El 82.3% (n 144) recibió tratamiento quirúrgico como estrategia inicial, 17.7% (n 31) neoadyuvancia: 22 con quimioterapia y 9 con hormonoterapia. Ningún paciente presentó respuesta patológica completa (RPC). El 54.9% (n 79) de la cohorte recibió quimioterapia adyuvante. El 95.4% recibió terapia endocrina. Con una mediana de seguimiento de 35.5 meses, la SLE de toda la cohorte fue del 95.4% y SGCE del 97.1%. El 4.6% presentaron recaída. La SLE para NOLUS bajo fue del 98.1% vs 70.6% NOLUS alto ($p = < 0.005$). La SGCE para NOLUS bajo fue del 98.1% vs 88.2% NOLUS alto ($p = < 0.044$). El 25% de los tumores perdió la expresión de receptores hormonales a la recaída.

Conclusiones: la frecuencia del subgrupo no luminal en CM con RH+/HER2- en esta cohorte representado por NOLUS alto es similar a la reportada en la literatura. Las pacientes con NOLUS alto tienen peores desenlaces en SLE y SGCE.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

En México y en el mundo, el CM es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mayores a 25 años. En el mundo se estiman 1.7 millones de casos nuevos cada año y fallecen 522,00 mujeres por esta enfermedad. El 55% de las muertes ocurren en países en desarrollo y la tasa de mortalidad global es de 13.2 x 100,000 mujeres con rango variable entre razas. En 2008 se estimó un incremento en la incidencia del 60% para el año 2030. ^{1,2,3}

En nuestro país el CM representa el 8.8% de todas las muertes por cáncer según datos de GLOBOCAN 2018, correspondiente a 6,884 defunciones anuales. La incidencia actual es cercana al 15% con 27,283 casos nuevos reportados y va en aumento (2-3% anual). En 2015 el departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud reportó un incremento de 10.76 a 26.1 casos por cada 100,000 mujeres entre el año 2000 y 2013 (**Figura 1**).^{2,4} La razón de ello es de origen multifactorial, influyen factores socio-económicos relacionados con la educación, el acceso y la atención oportuna de las pacientes, el envejecimiento poblacional y el estilo de vida occidental. Lo ultimo, implica un aumento en los factores de riesgo modificables, como el inicio en la edad reproductiva tardío (>30 años), ausencia de lactancia, mayor consumo de alimentos grasos, vida sedentaria, sobrepeso/obesidad, mayor ingesta de alcohol y tabaquismo.

El diagnóstico de cáncer de mama en México ronda la media de edad de 52 años, similar a lo reportado en países latinoamericanos (LATAM) y en Japón, sin embargo una década inferior a lo reportado en el resto del mundo. En 2001 se analizaron 29,075 casos registrados en la base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México donde el grupo de edad mas afectado se encontró entre 40-49 años (29.5%), los grupos entre 30 a 39 y 60 a

69 se presentaron en un porcentaje similar, del 14%.^{6,7} Solo el 10% de los casos se asocia a alteraciones genéticas hereditarias.^{2,6}

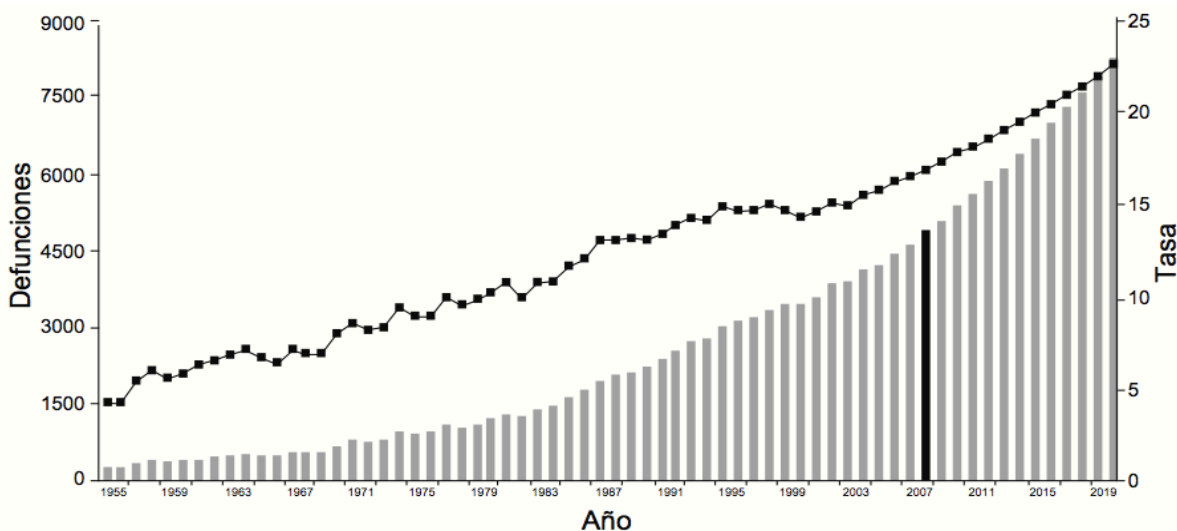


Figura 1. Tendencia de la mortalidad y número de casos por cáncer de mama en México, 1955-2007 y proyección 2008-2020. *Tasa cruda por 100,000 mujeres a partir de los 25 años. Fuente: OMS, INEGI, SSA.

Entre los principales factores de riesgo destaca la edad, la cual aumenta el riesgo a partir de los 40 años y es cien veces mayor en mujeres que en la población masculina, además, el antecedente personal de CM o familiar de primer grado y asociado a mutaciones germinales en los genes de reparación del ADN, BRCA1 y BRCA2.³⁶ En México, destaca la mutación fundadora BRCA1 deleción exón 9-12, encontrada hasta en el 41% de los casos en pacientes con enfermedad triple negativo.³⁷ Otros genes involucrados con menor frecuencia son: CHEK2, TP53, PTEN, PALB2 y STK11. Lesiones precursoras con atipia celular (hiperplasia ductal atípica y carcinoma lobulillar in situ (CLIS). Antecedente de radiación ionizante y periodos de exposición hormonal prolongados. Recientemente se incluyó dentro de los factores de riesgo a la alta densidad mamaria (tipo C y D) en la mastografía.^{8, 9, 10, 11, 12}

El cáncer de mama es un problema de salud pública. A partir del 2007 el Seguro Popular incorporó el CM al programa de "Gastos Catastróficos". Este garantizó el acceso gratuito al tratamiento integral y multidisciplinario de las pacientes no derechohabientes a seguridad social en México. Gran número de publicaciones coinciden en que la EC más frecuentemente diagnosticada en nuestro país es la enfermedad localmente avanzada (EC IIB-III) en el 55% de los casos (**Figura 2**).

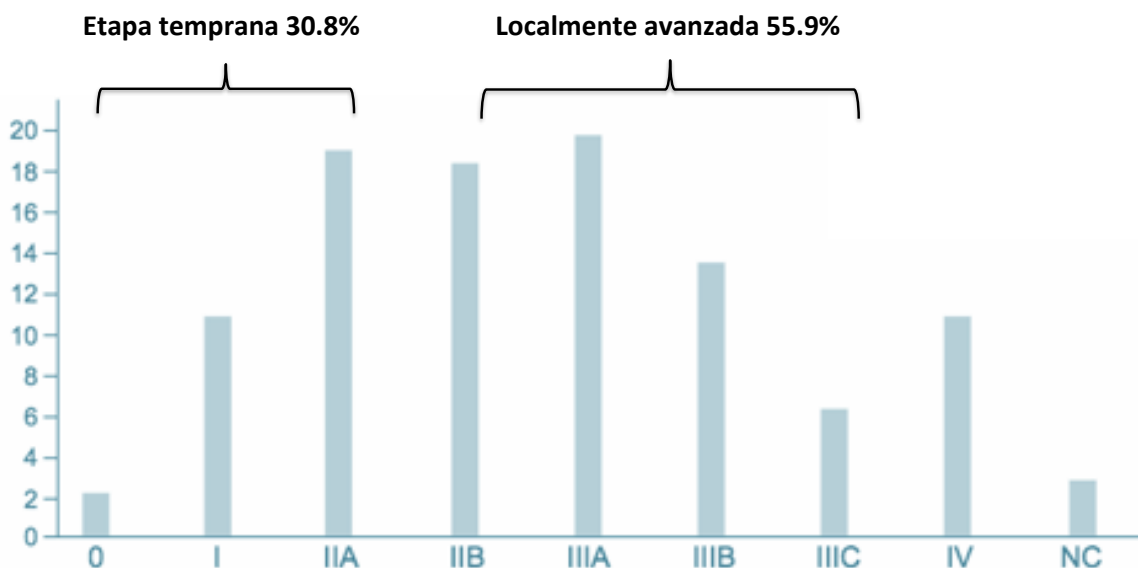
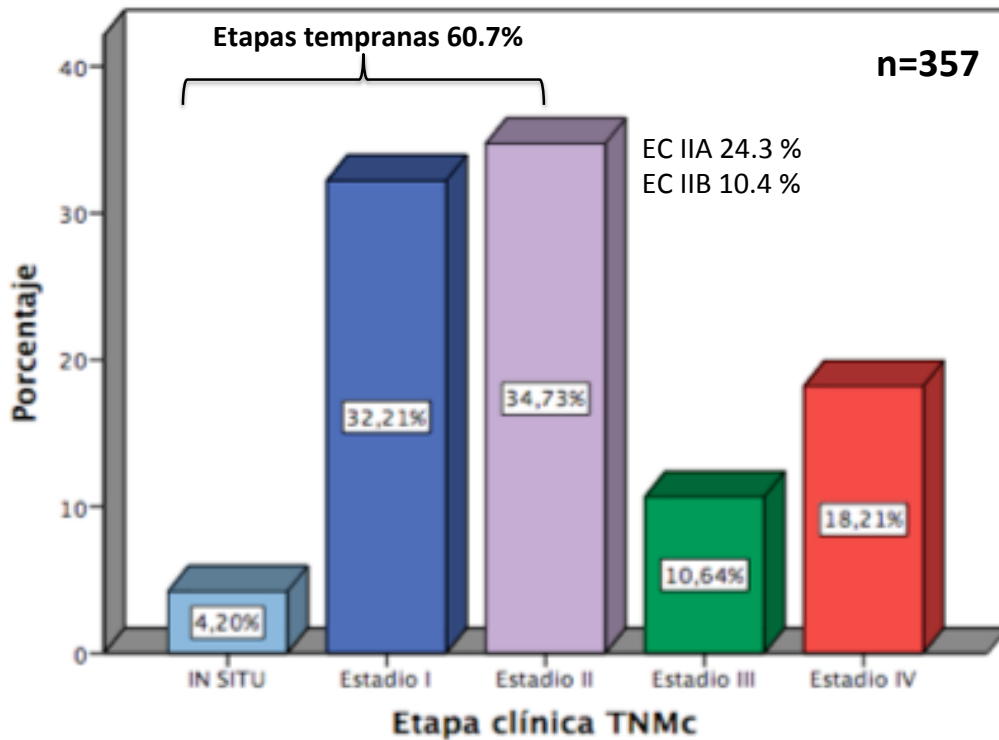


Figura 2. Etapas clínicas al diagnóstico en el Seguro Popular en el Informe sobre cáncer de mama 2015 por la Secretaría de Salud en México.

La experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2007 y 2013 reportó una frecuencia similar con 51.6% de etapas localmente avanzadas al diagnóstico.^{7,8,10,11} En el INCMNSZ el programa del Seguro Popular para CM inició en 2011 y hasta 2016 el análisis preliminar (datos no publicados) mostró una frecuencia menor para enfermedad localmente avanzada al diagnóstico y una mayor para enfermedad en etapas tempranas (**Figura 3**).

Figura 3. Etapas al diagnóstico de cáncer de mama en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" 2011-2016.

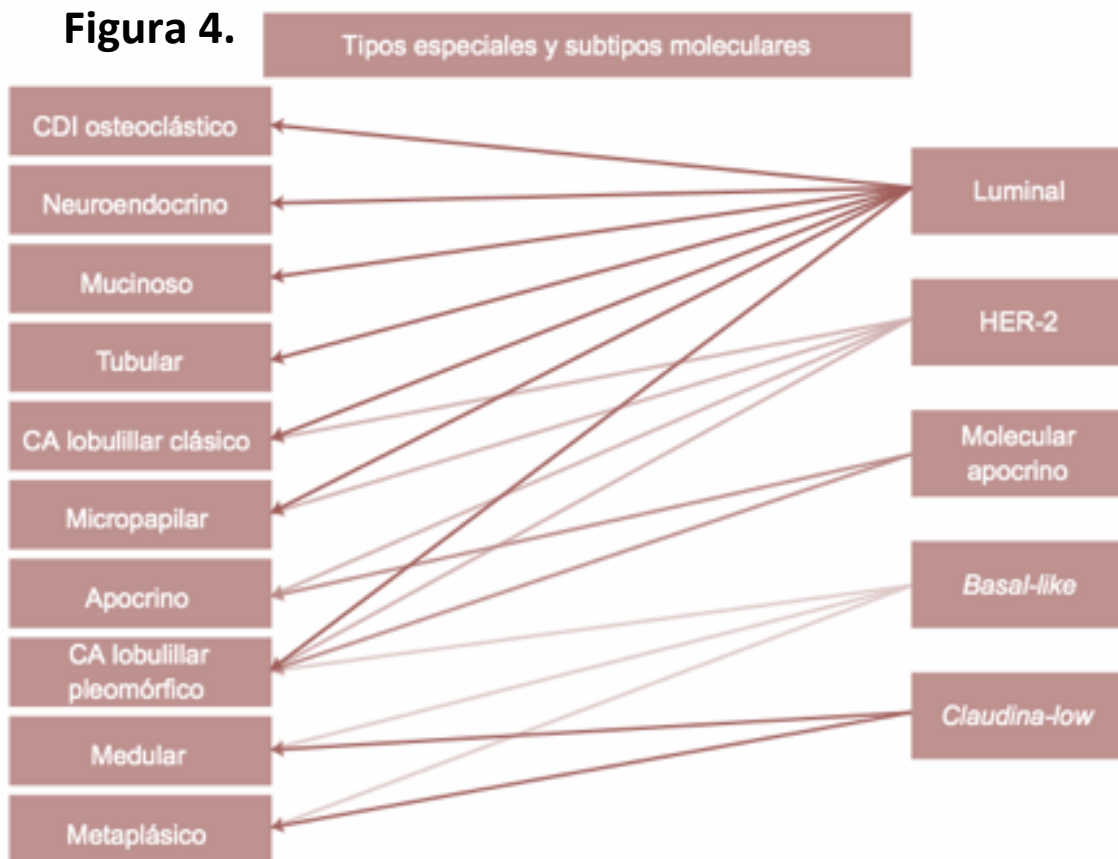


Los datos actualizados hasta 2019 y reportados en la tesina que a continuación presento, confirman los datos e incluso se observó una duplicación del porcentaje de enfermedad *In situ* al diagnóstico. El análisis de 580 mujeres con CM mostraron los siguientes resultados: EC 0 8.3%, IA/IB 29.8%, IIA 21.3% la suma corresponde al 59.4% de las etapas tempranas al diagnóstico, EC IIB 10.7%, EC III 7.4% con un total de 18.1% con enfermedad localmente avanzada, finalmente EC IV en 19.3% de los casos, este porcentaje de enfermedad metastásica al diagnóstico es mayor al reportado en el mundo (5-11%).

Diagnóstico, patología y biología molecular

El diagnóstico inicial del cáncer de mama se realiza posterior a la sospecha clínica durante la exploración física y/o por imagen (mastografía MG, ultrasonido US), se realiza toma de biopsia para corroborar el diagnóstico histopatológico y se realizan estudios de extensión con pruebas de imagen complementarias en caso de tumores mayores o iguales a 5cm o adenopatía(s) regional(es).

En el estudio anatomopatológico se aprecian múltiples variedades histológicas con diferente comportamiento biológico entre las que destacan: ductal infiltrante (76%), lobulillar infiltrante (8%), mucinoso (2,4%), tubular (1,5%), medular (1,2%) y papilar (1%) (**Figura 4**).^{2,13,14}



Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019.

Clásicamente se describen como histologías de buen pronóstico y respuesta a terapia endocrina la cribiforme, tubular y mucinosa. La histología medular y metaplásica se consideran de alto riesgo y resistentes a terapia endocrina al igual que la histología de tipo secretor, apócrina y adenoidea quística que, aunque se consideradas de bajo riesgo, presentan resistencia a terapia endocrina.^{13,14, 15, 16}

Las técnicas de análisis masivo de expresión génica, trabajo desarrollado inicialmente por el grupo de Noruega-Stanford permitieron confirmar la diversidad fenotípica del CM, contribuyendo a la idea de que se trata de diferentes

enfermedades individuales agrupadas bajo el mismo término. ¹⁷

La heterogeneidad celular y molecular de los tumores de mama y el gran número de genes potencialmente implicados en controlar el crecimiento celular, su diferenciación y muerte enfatizó la importancia de estudiar las múltiples alteraciones genéticas en concierto.

En el año 2000 se publicó la interpretación de la diversidad biológica de su genoma obteniendo una nueva clasificación taxonómica molecular. Actualmente utilizada, está basada en similitud de patrones de expresión de cientos de genes utilizando microarreglos de ADN complementario y su correlación con características específicas a variaciones fenotípicas de tumor. ^{18,19}.

De acuerdo a 3 biomarcadores de patología identificados por IHQ podemos identificar tumores que expresan RH como el RE, RP y/o con sobreexpresión de HER2. En base a ello, hasta ahora se han logrado identificar 4 subtipos moleculares intrínsecos: luminal A (RE positivo, RP positivo y HER2- negativo (RH+/HER2-), luminal B (RE positivo y/o RP positivo y/o HER2 positivo (RH+/HER2+), HER2 puro (RE y RP negativos con sobreexpresión HER-2/neu (RH-/HER2+) y basal o triple negativo (RE, RP y HER2 negativo, RH-/HER2-). Los subgrupos presentan diferencias significativas en su comportamiento biológico, pronóstico y sensibilidad a tratamiento. ^{20,21,22}

En población mexicana, la frecuencia de subtipos moleculares definida por biomarcadores de IHQ reportada es del 60% para el subtipo luminal, con sobreexpresión de HER2 20.4% y del 23.1% para el subgrupo triple negativo. **(Figura 4 y Tabla 1)**. ^{2,23,24,25}

Tabla 1. Subtipos moleculares del cáncer de mama y su aproximación por IHQ. Consenso de Colima, actualización 2019.

Subtipo de acuerdo al Consenso de Colima 2015	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP > 20%, Ki67 < 20% GH* 1 o 2, y HER-2 –
Luminal B	RE +, RP < 20%, Ki67 > 20% GH* 3 y HER-2+o –
HER-2	HER-2 +, RE y RP –
Triple negative	RE –, RP – y HER-2 –

*GH grado histológico

Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019.

Estadía y evaluación de riesgo

Actualmente la 8^{va} edición del sistema de estadificación AJCC implementado en enero 2018, aporta nueva información pronóstica e incluye una nueva etapa patológica para pacientes que reciben cirugía como tratamiento inicial y una nueva etapa clínica pronóstica que incorpora además de la T y N, biomarcadores biológicos utilizados para clasificar los subtipos intrínsecos (RE, RP, HER2) y el grado histológico. Además incluye información pronóstica basada en la plataforma multigenes OncotypeDx. ^{2,12,13,14}

Múltiples grupos han demostrado de forma independiente que incorporar factores biológicos al estadía mejora la exactitud pronóstica sobre el estadía anatómico por si solo. ^{2,25} En pacientes con enfermedad invasora temprana los factores clínicos utilizados para determinar el pronóstico se describen a continuación: edad y raza; pacientes menores a 35 años tienen una peor supervivencia global a 5 años 74.7% vs pacientes entre 35-69 años y mayores a 69 años respectivamente, 83% y 88.3%. Pacientes menores a 40 años con expresión de receptores hormonales tienen mayor probabilidad de morir que

pacientes mayores (HR 1.4, 95% IC 1.2-1.7) sin observarse esta diferencia en pacientes HER2+. En pacientes premenopáusicas y amenorrea inducida por quimioterapia, la ausencia de recuperación de la función ovárica se ha asociado a mejor supervivencia global. ^{35,36,37}

La SG a 5 años para la etapa I, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV es de 95%, 85%, 70%, 52%, 48% y 18% respectivamente. Es decir, la etapa clínica está directamente relacionados con el pronóstico. El análisis de 24,740 pacientes de la base de datos del SEER mostró una SG del 90% para tumores <2cm, del 80% para tumores entre 2 y 5cm y del 63% para tumores >5cm. El tamaño a su vez, correlaciona con la probabilidad de compromiso ganglionar.. El estado ganglionar macroscópico es el principal factor de riesgo independiente para supervivencia, un análisis de 25,000 pacientes mostró una supervivencia global a 5 años de 96, 86 y 66% en pacientes con ganglios patológicos negativos, 1 a 3 ganglios positivos o más de 4 ganglios positivos, respectivamente. Sin embargo en la enfermedad micrometastásica el rol es menos claro (<2mm pN1_{mic} o células tumorales aisladas CTA pN0_{CTA}). En el estudio NSABP-32 la enfermedad micrometastásica fue un factor pronóstico independiente para recaída, sin embargo no se encontraron diferencias en supervivencia global (94.6% vs 95.8%). Otros factores de valor pronóstico son el grado histológico, ahora incluido en la 8^{va} edición de la etapificación AJCC y la invasión peritumoral linfovascular. ^{27,28,29,30,31}

En cuanto a biomarcadores tisulares, la expresión de receptores hormonales (RH) está asociada a mejores desenlaces en SG, SLE y tiempo a la falla de tratamiento a 5 años. A su vez, este subtipo presenta mayor frecuencia de metástasis a hueso y tejidos blandos a diferencia de tumores que no expresan RH por razones poco dilucidadas hasta ahora. El subtipo triple negativo y HER2 positivo se asocian más frecuentemente a enfermedad metastásica en sistema nervioso central (SNC) y visceral en hígado, sitios asociados con peor SG. La expresión de RH se presenta más frecuentemente en tumores de bajo grado histológico y se asocian con menor frecuencia a mutaciones y sobreexpresión de

HER2. El receptor de progesterona aparenta ser un factor pronóstico independiente a la expresión del receptor de estrógeno, su baja expresión se asocia de forma negativa a SLE y supervivencia cáncer específica. La sobreexpresión de HER2 es un factor pronóstico negativo sin embargo también predictivo de respuesta a tratamiento y por lo tanto los desenlaces estarán influenciados en una parte, por la administración o no del tratamiento anti-HER2.^{32,33,34,35} Existen otros factores pronóstico como el marcador de proliferación Ki-67 que ha demostrado en 2 meta-análisis ser consistente con el riesgo independiente de recaída y peor supervivencia cuando se reporta en porcentaje elevado, sin embargo la variabilidad entre centros es elevada.⁴²

Además de los factores clínicos ya mencionados, se recomienda utilizar plataformas de expresión génica en pacientes con CM en etapas tempranas (EC I-II B) con receptores hormonales positivos/ Her2 negativo por su aportación pronóstica y predictiva de respuesta a tratamiento endócrino/quimioterapia. La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda el uso de las plataformas OncotypeDx, MamaPrint, EndoPredict, Prosigna/PAM50 y BCI (Breast Cancer Index). Excepto la última, las cuatro firmas se encuentran disponibles en México.

2

OncotypeDx evalúa cuantitativamente el perfil de expresión de 21 genes (16 relacionados a cáncer y 5 genes de referencia) mediante RT-PCR (en tiempo real). El resultado provee un valor entre 0 y 100 correspondiente al riesgo de recaer a distancia a 10 años. Las guías NCCN recomiendan utilizar OncotypeDx para estimar el riesgo de recaída ya que solo su clasificación de riesgo "RS (recurrence score)" ha sido validada como herramienta pronóstica y predictiva en pacientes que expresan receptores hormonales positivos y HER-2 negativo. El valor pronóstico del RS y su habilidad para predecir beneficio de quimioterapia adyuvante en pacientes pN0 RH+/HER- está bien establecido. Las pacientes con ganglios patológicos negativos y RS >25 derivan beneficio substancial de recibir quimioterapia adyuvante, no así con RS <11. El estudio TAILORx demostró en 6,700 pacientes con ganglios negativos y RS entre 11 y 25 que la SLE a 9 años

es similar en pacientes que reciben solo terapia endocrina y en quienes reciben quimioterapia más terapia endocrina 83 vs 84% (HR 1.08, IC 95% 0.94-1.24), la tasa de recurrencia a distancia y la SG también fue similar 95 vs 94% en ambos grupos. Los datos anteriores son similares a evaluaciones retrospectivas previamente reportadas. En el análisis exploratorio se observó una pequeña reducción en el riesgo de recaída a distancia con terapia endocrina más quimioterapia en mujeres igual o menores a 50 años (RS 16-20 diferencia absoluta 1.6% y RS 21.25 diferencia absoluta 6.5%), sin embargo esto podría ser explicado por supresión ovárica inducida por quimioterapia y la relevancia clínica de este hallazgo continua siendo controvertida.^{39,99.}

Evidencia sustancial soporta la utilidad de RS en pacientes RH+/HER- con ganglios patológicos positivos. **(Tabla 4)**

Estudio	Diseño	Población relevante	Desenlaces
WSG^{100, 101} PlanB	Ensayo clínico prospectivo	N= 2,642 41% (pN+) RS<11: TE RS≥11: Qt+TE	SLE 5 años: pN0, RS≤11, TE: 94.2% pN1, RS≤11, TE: 94.4% pN0-1, RS 12-26, Qt+TE: 94.3% pN0-1, RS ≥25, Qt+TE: 84.2%
WSG¹⁰² ADAPT	Ensayo clínico prospectivo	N=595 RH+HER2-pN1 RS<12 o RS 12-25 & TE	SLED 5 años: RS<12: 94.6% RS 12-25: 92.7%
RxPONDER⁹⁵	Ensayo clínico prospectivo (análisis interino)	N=5,015 HR+HER- pN1 RS≤25 TE vsQt+TE	SLE 5 años: Todas: TE 91% vs Qt 92.4% Post-menopáusicas: TE 91.9% vs Qt 91.6% Pre-menopáusicas: TE 89% vs Qt 94.2%

Recientemente se reportaron resultados del estudio SWOG S1007 RxPONDER (SABCS 2020) donde se evaluaron pacientes con RH positivos, HER-2 negativo y de 1 a 3 ganglios axilares positivos. 5,015 pacientes (3,350 post-menopáusicas y 1,665 pre-menopáusicas) con éstas características y

RS<25, se aleatorizaron a recibir solo terapia endocrina (grupo experimental) vs terapia endócrina más quimioterapia (grupo control). Con una mediana de seguimiento de 5.1 años (54% de eventos) se observó una asociación significativa entre el beneficio de la quimioterapia y el estado de menopausia ($p=0.004$). No se observó beneficio en pacientes post-menopáusicas que recibieron quimioterapia, a diferencia de las pacientes pre-menopáusicas en quienes se demostró una reducción en el riesgo de enfermedad invasora del 46%. La supervivencia libre de enfermedad invasora a 5 años en pacientes post-menopáusicas fue de 91.9% con terapia endocrina más quimioterapia vs 91.6% solo con terapia endocrina ($HR=0.97$, $p=0.82$). En pacientes premenopáusicas el beneficio absoluto de recibir quimioterapia fue del 5.2% a 5 años, 94.2% en pacientes con terapia endocrina más quimioterapia vs 89.0% solo terapia endocrina ($HR = 0.54$, $p=0.0004$).⁹⁵

En México, Bargalló-Rocha y colaboradores evaluaron la utilidad de implementar OncotypeDx de forma prospectiva en 96 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología en 2015 con el objetivo primario de evaluar el cambio en la decisión de tratamiento adyuvante, corroborando su utilidad con un cambio en el tratamiento en alrededor del 30%. La recomendación de utilizar quimioterapia adyuvante disminuyó un 14% (48 a 34% $p= 0.024$). A su vez, el mismo año el grupo reportó los datos que confirman la costo-efectividad de implementar esta plataforma al sistema de salud en México.^{93,94}

En 2009, Parker y colaboradores introdujeron *Prosigna*, conocida como PAM50 (Predictor Analysis of Microarray 50), una prueba basada en perfiles de expresión génica clínicamente aplicable para identificar subgrupos moleculares utilizando tejido tumoral y 50 genes. De igual forma estratifica pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 negativo en riesgo de recaída o ROR (risk of recurrence) elevado, intermedio o bajo. Su utilidad pronóstica también se ha demostrado en múltiples estudios. ROR de bajo riesgo tiene un pronóstico similar a T1aT1bN0 con un riesgo aproximado de recaída a distancia del 4% a

10 años. Desde entonces esta herramienta ha sido utilizada para identificar subgrupos moleculares en múltiples estudios a gran escala.

Otras herramientas pronósticas descritas se basan en la evaluación cuantitativa de biomarcadores de inmunohistoquímica (RE, RP, HER2, Ki67) y variables clinicopatológicas (grado y tamaño tumoral, estatus ganglionar y tratamiento con terapia endocrina). El score IHC4+C fue desarrollado para predecir el riesgo de recaída a distancia a 9 años en pacientes postmenopáusicas con RH+ tratadas con 5 años de terapia endocrina adyuvante.^{96,97}

Así mismo, se han realizado esfuerzos para crear herramientas que integran plataformas genómicas y variables clínico-patológicas con el objetivo de indicar quimioterapia adyuvante a las pacientes con mayor precisión basado en el riesgo y la información pronóstica generada. Este es el caso del RSClin, una herramienta que integra el riesgo genómico (RS, 21-gene recurrence score) y las variables clínico-patológicas (edad, grado y tamaño tumoral). Ésta herramienta aportó más información pronóstica en pacientes con CM etapa temprana sin enfermedad ganglionar, para riesgo de recaída a distancia a 10 años que RS o variables clínico-patológicas por si solas ($p = <0.001$).⁹⁸

La caracterización molecular y frecuencia de los subtipos biológicos en 128 mujeres mexicanas se realizó recientemente por Rebollar-Vega y colaboradores de la Fundación Mexicana de Fomento para la Prevención Oportuna del Cáncer de Mama (FUCAM) y el Instituto Nacional de Medicina Genómica por PAM50, la distribución de los subtipos fue luminal A 44%, luminal B 20%, HER2 enriquecido 12% y basal 12%, la suma de sensibilidad y especificidad entre las variables clínico patológicas y el subtipo intrínseco entre los 4 grupos fue del 50% y 87.5% respectivamente.³⁸

Los perfiles de expresión génica han impactado de forma considerable nuestro entendimiento sobre la biología del CM ampliando nuestro conocimiento sobre cada uno de los subtipos previamente mencionados. Sin embargo, la

biología tumoral de cada subgrupo no está totalmente recapitulada y representada en la clasificación más utilizada, es decir, basada en biomarcadores de patología.

El análisis de datos combinados de pacientes con enfermedad luminal (n=13,264) identificada por análisis de expresión génica (PAM50) demostró que todos los subgrupos intrínsecos se encontraron a su vez, dentro del subgrupo luminal. En pacientes con RH+/HER2- en etapa temprana hasta en un 5.8% de los casos son HER2 enriquecido y en un 2.16% corresponde con el subtipo basal.²⁵ En el estadio avanzado HER2 se encontró enriquecido en 13.59% y un 2.28% para el subtipo basal. En las pacientes con expresión de estrógeno del 1-9% la distribución de subgrupos intrínsecos es del 44% para enfermedad luminal A/B, y se eleva a 31% HER2-E y 18% basal. En general el subgrupo RH+/no luminal reportado en la literatura corresponde al 8% en etapas tempranas y al 15% en enfermedad avanzada. A su vez, esta subpoblación no luminal corresponde en un 11% al subtipo HER2-enriquecido y en un 5% al subtipo basal. Es esperado que la clasificación basada en 4 biomarcadores sea imperfecta al compararla con el análisis molecular de una plataforma basada en 50 genes (PAM50). **Figura 5.**

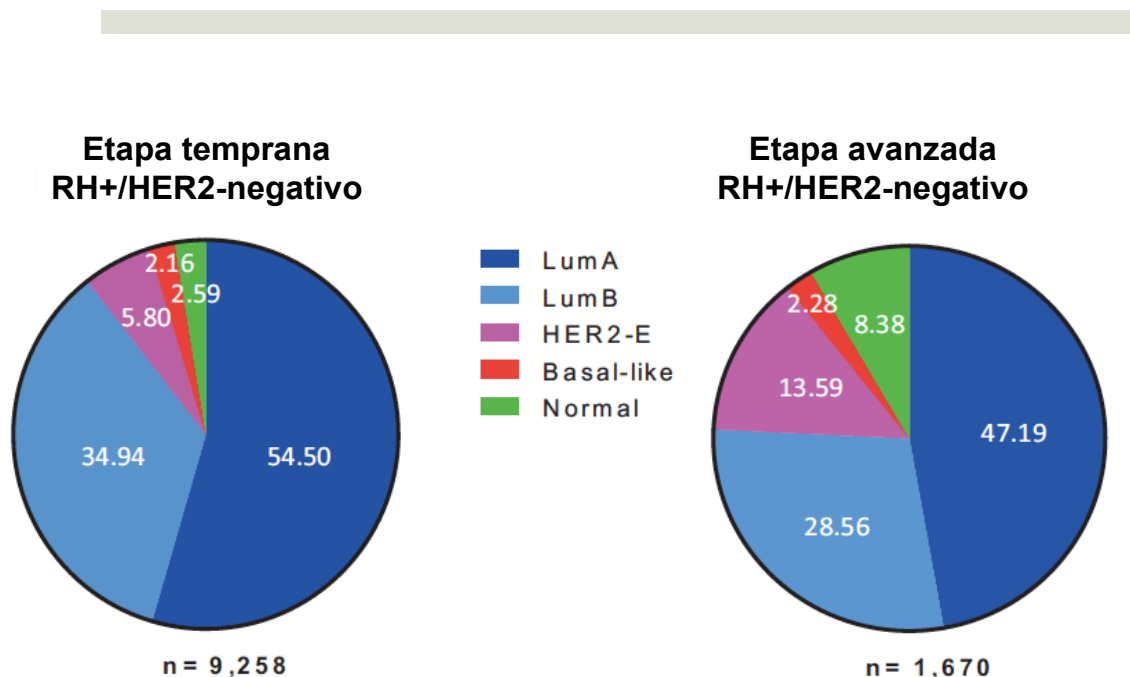


Figura 5. Heterogeneidad molecular en cáncer de mama de tipo luminal.

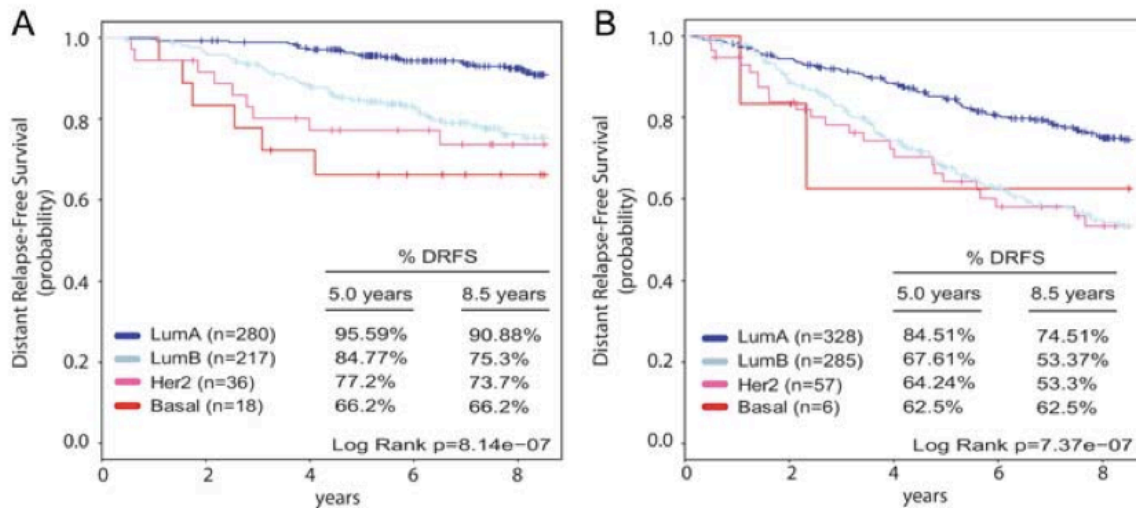
Fuente: Cejalvo et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor- positive breast cancer. Cancer treatment reviews 2018.

A destacar, algunas características del subgrupo RH+/no luminal pueden ser identificadas por IHQ. Por ejemplo, en un estudio de 697 pacientes (74%, RH+/HER2-) se evaluó el porcentaje de células positivas para RE, RP y Ki67 en todos los subgrupos identificados por PAM50; ningún biomarcador o puntaje de corte fue suficiente por si solo para identificar cada entidad. No obstante, surgieron algunas observaciones interesantes: 1) se pueden identificar tumores no luminales con expresión de RE>10%, 2) no se observó HER2 enriquecido en tumores con RP por debajo de 10% y 3) no se identificaron tumores no luminales con valores de Ki7 por debajo de 10%. ⁴² **Figura 6.**

Múltiples estudios han demostrado consistentemente las diferencias pronósticas entre el subgrupo Luminal A y B en etapa temprana. La implicación pronóstica del subgrupo con RH+/no luminal también se ha demostrado en al menos 3 grandes estudios. En el primer estudio se evaluaron 1,296 pacientes con CM en etapa temprana y análisis por PAM50 tratadas solo con tamoxifeno adyuvante por 5 años. En el grupo sin enfermedad ganglionar (N0 = 597) la supervivencia libre de recaída a distancia (SLRD) a 8.5 años fue de 90.9% en el subgrupo luminal A, 75.3% luminal B, 73.7% HER2 enriquecido y 66.2% subtipo basal. En el grupo con enfermedad ganglionar positiva (N+ = 699) la SLRD a 8.5 años fue de 74.5%, 53.4%, 53.3% y 62.2%, respectivamente. En un segundo estudio, PAM50 se realizó a 261 muestras de tumor de 724 pacientes del estudio BOLERO-2, un estudio fase 3 en enfermedad avanzada tratadas con inhibidor de aromatasa no-esteroideo, se aleatorizaron 2:1 a recibir exemestano (+/-) everolimus. La distribución por subgrupos fue del 46.7% luminal A, 21.5% HER2-enriquecido, 15.7% luminal B y 1.9% basal. El subtipo no luminal fue asociado de forma independiente a peor SLP y SG. La diferencia en SLP y SG fue diferente entre los 2 grupos con significancia estadística, subgrupo luminal SLP 6.67 meses (m) vs 5.16 m (HR 0.66), SG 33 m vs 19.6 m (HR 0.52). En un tercer estudio, se realizó PAM50 a 455 pacientes de 666 reclutadas en el estudio PALOMA-2, un estudio fase 3 que demostró el beneficio de agregar palbociclib en primera línea de tratamiento en enfermedad avanzada en combinación con letrozol. La enfermedad no-luminal se identificó en 20% de los casos, 19% HER-2 enriquecido y 1% basal. En el brazo control (letrozol), la SLP por subgrupo fue de 17 meses para

luminal A, 11 meses para luminal B y HER-2 enriquecido y de 6.4 meses para el subtipo basal.^{25,88,89} **Figura 7.**

Figura 7. Supervivencia libre de recaída a distancia en pacientes con CM etapa temprana por subgrupo intrínseco definido por PAM50. A) Ganglios negativos y B) ganglios positivos.



Fuente A. Prat et al. *Annals of Oncology* 23: 2866–2873, 2012.

Además de asociarse con peores desenlaces oncológicos, el subgrupo RH+/no luminal está asociado con pobre dependencia al receptor de estrógeno, quimiosensibilidad elevada y menor efectividad con inhibidores de CDK 4/6. La disminución en la supervivencia de las pacientes con el subtipo RH+/no luminal en el contexto de terapia endocrina sugiere que biológicamente son tumores más agresivos que podrían no beneficiarse de este tratamiento (dependencia anti-estrógeno). Datos en el contexto neoadyuvante utilizando PAM50 y antígeno de proliferación celular Ki67 como biomarcador predictivo de respuesta (ACOG Z1031) demuestran que posterior a 4 meses de tratamiento 1 paciente clasificado como basal y 1 paciente HER2-enriquecida mostraron porcentajes persistentemente elevados posterior a tratamiento. En otro estudio a 112 pacientes post-menopáusicas tratadas con anastrozol neoadyuvante se les determinó Ki67 basal y 2 semanas posterior a tratamiento, los tumores luminal A

y B mostraron beneficio similar del tratamiento, sin embargo los tumores clasificados como basal (5%) y HER2-enriquecido (12%) mostraron pobres reducciones del marcador de proliferación. Más recientemente en el estudio NeoPalAna 50 mujeres post-menopáusicas recibieron anastrozol neoadyuvante durante 28 días seguido de palbociclib por 4 ciclos, 1 paciente clasificada como basal y 1 HER-enriquecido no mostraron supresión alguna del biomarcador.^{22, 43, 44, 45, 46, 47.}

Líneas celulares no luminales (independientes del estatus del receptor de estrógeno y progesterona) han mostrado menor sensibilidad a palbociclib *in vitro* que líneas celulares luminales. En el estudio PALOMA-2, previamente mencionado, la SLP del brazo experimental (letrozol más palbociclib) versus el brazo control (letrozol) demostró un beneficio substancial en el subgrupo luminal A y B de 30.4m vs 17m y 19.6m vs 11m, respectivamente, sin embargo en el análisis correspondiente al subgrupo no luminal los resultados no fueron alentadores: HER2-enriquecido 13.8m vs 11m y de tipo basal 5.6m vs 6.4 m. Aunque los resultados son de índole exploratorio, son consistentes con la diferente biología de este subgrupo.⁸⁹ La enfermedad no-luminal, especialmente el subtipo basal, se ha demostrado mayor quimiosensibilidad que el subtipo luminal. En un estudio retrospectivo donde se realizó PAM50 al tumor primario de 451 pacientes con RH+/HER2-negativo que recibieron terapia neoadyuvante con diferentes esquemas de quimioterapia con el objetivo primario de evaluar RPC en mama y axila, las tasas de RPC en enfermedad luminal A fueron del 5%, luminal B 15%, HER2-enriquecido 16% y basal 36%.⁹⁰ En un segundo estudio se analizaron 180 biopsias de pacientes HR+/HER2-negativo tratadas con quimioterapia neoadyuvante con el objetivo de correlacionar el subtipo biológico intrínseco por PAM50 y la respuesta patológica (enfermedad residual). En este estudio el porcentaje de enfermedad no luminal fue del 11.6% (7 pacientes HER2-enriquecido y 14 pacientes de tipo basal). La respuesta patológica observada en el subgrupo luminal A fue del 9.3%, luminal B 20%, HER2-enriquecido 14.3% y basal 50%.⁹¹

En conjunto, los datos sugieren que la enfermedad RH+/no luminal es quimiosensible y a su vez concordante con la pobre sensibilidad a terapia endocrina. Por lo anterior, la utilidad clínica de identificar estos 2 subtipos no luminal dentro del subgrupo RH+/HER2-negativo recibe ahora especial atención en investigación.

El modelo clínico *NOLUS* (non-luminal disease score) recientemente descrito por Pascual y colaboradores está basado en datos obtenidos por IHQ en el reporte de patología y fue realizado en pacientes con cáncer de mama que expresaban receptores hormonales y HER2 negativo en etapas tempranas para ayudar a identificar esta subpoblación no luminal en ausencia de acceso a plataformas genómicas.⁴⁸

Analizaron 1,416 tumores en etapa temprana EC I-IIA y IIB (T1-T2,N0-N1), datos obtenidos de 8 estudios de cohortes independientes (muestras basales previo a tratamiento) divididas en cohorte de entrenamiento y validación, a las cuales realizaron el panel de expresión génica por PAM50 y revisión de patología identificando el porcentaje de estrógeno, progesterona y proliferación por Antígeno Ki-67 para crear un modelo combinado.^{49,50,51,52,53,54} **Tabla 3.**

Tabla 3. A) Cohorte de entrenamiento. B) Cohorte de validación

A)	GEICAM 9906	SOLTI- NEORIBULIN	PETx	Cejalvo CCR 2016	GEICAM 2012-09
N	531	93	56	50	173
% No luminal (N)	14.7% (78)	12.9% (12)	5.3% (3)	14% (7)	2.9% (5)

B)	HCM	IBIMA	CBM
N	194	175	145
% No luminal (N)	3.6% (7)	12% (21)	3.4% (5)

El estudio GEICAM/9906 es un estudio fase 3 de tratamiento adyuvante en mujeres con enfermedad ganglionar positiva donde se comparó el esquema FE (5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida) contra FEC seguido de paclitaxel semanal, en total se analizaron 531 muestras de tumor RH+/HER2-negativo. El estudio SOLTI-1007 NeoEribulin es un ensayo en el contexto neoadyuvante donde se trató con eribulina monoterapia por 4 ciclos, se analizaron 93 muestras de tumor RH+/HER2-negativo. PETx (Pre-operative endocrine treatment) es una cohorte retrospectiva de 56 mujeres españolas con tumores RH+/HER2-negativo tratadas con terapia endocrina neoadyuvante. GEICAM/2009-03 fue ensayo que comparó datos de expresión genética por PAM50 y de patología en muestras de tumor primario y metastásico en 50 pacientes con tumores RH+/HER2-negativo. GEICAM/2012-09 fue un estudio prospectivo del grupo español de investigación en CM donde se evaluó el impacto de la plataforma Prosigna/PAM50 en la decisión de tratamiento adyuvante en 174 mujeres post-menopáusicas con tumores RH+/HER2-negativo sin enfermedad ganglionar. HCB (Hospital Clinic of Barcelona) es una cohorte de 194 tumores evaluados de forma rutinaria y consecutiva por PAM50. CMB (Università Campus Bio-Medico di Roma) es una cohorte de serie de 145 casos consecutivos evaluados de forma rutinaria y consecutiva por PAM50. IBIMA (Instituto de Investigación Biomédica de Málaga) incluye una cohorte de 180 casos RH+/HER2-negativo llevadas a quimioterapia neoadyuvante de forma rutinaria durante la práctica clínica.

Los datos obtenidos por patología cumplían los siguientes criterios: 1) muestras basales obtenidas previas a tratamiento, 2) RE y RP positivos >1% de acuerdo a guías ASCO/CAP, 3) HER2-negativo de acuerdo a guías ASCO/CAP 2013, 4) cuantificación de Ki67 por IHQ de acuerdo a guías internacionales del grupo internacional de Ki67 en CM (Breast Cancer working group). El modelo combinado para identificar enfermedad RH+/no luminal por PAM50 se obtuvo de la cohorte de entrenamiento (5 estudios) utilizando RE, RP y niveles de Ki67 (ejemplo, % de células positivas de tumor). En el ensayo original el punto de corte fue definido como el punto mas significativo (test exacto de Fisher) entre la

enfermedad luminal y no luminal. Una vez desarrollado el modelo NOLUS, se aplicó en la cohorte de entrenamiento (3 bases de datos independientes N=513, HCM, IBIMA y CBM). **Figura 8.** NOLUS como variable continua se encontró asociada de forma significativa a enfermedad no luminal ($p < 0.01$) AUC 0.902. Para identificar solo HER2-enriquecido la sensibilidad fue del 42.8% y la especificidad del 96%. Para identificar solo subtipo basal, la sensibilidad fue del 53.9% y la especificidad del 99%.

Figura 8. NOLUS (Non-luminal disease score)

$$\text{NOLUS (0-100) = } \\ -0.44675 \cdot \text{ER\%} - 0.28345 \cdot \text{PR\%} + 0.2698 \cdot \text{Ki67} + 73.02 \\ \text{Punto de corte 51.38}$$

En la cohorte de entrenamiento se encontraron diferencias entre las pacientes luminal por PAM50 (N=798) y las pacientes no luminal (N=105). La enfermedad no luminal presentó en menor porcentaje expresión del RE (65.2% vs 86.2%, $p < 0.01$) y del RP (33.2% vs 56.4%, $p < 0.01$) y mayor porcentaje de expresión de células positivas para Ki67 (18.2% vs 13.1%, $p = 0.01$).

El modelo identificó un 11.6% de enfermedad no luminal en la cohorte de entrenamiento y un 6.2% en la cohorte de validación. No se realizó validación clínica del modelo NOLUS como predictor. En general, la información anterior sugiere que ambos subtipos no luminales proveen información pronóstica y predictiva más allá del estatus de RH y HER2.

En la actualidad, el acceso a plataformas genómicas en México para la identificación de grupos pronóstico en cáncer de mama es utilizado en un ínfimo sector de nuestra población por su elevado costo (\$103,000.00 pesos mexicanos) y no son cubiertas en el sistema público, Aunque con las limitaciones ya mencionadas, hasta ahora no se ha reportado la utilidad del modelo *NOLUS* en una cohorte de pacientes mexicanas para identificar si es aplicable como herramienta clínica pronóstica. El objetivo del trabajo a desarrollar es identificar la frecuencia de enfermedad no luminal y su aplicación como herramienta pronóstica en pacientes con RH+/HER2-negativo en una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana sin acceso a plataformas genómicas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia del subgrupo no luminal (basal y HER2 enriquecido) dentro del subtipo biológico luminal (receptores hormonales positivos y HER2 negativo) en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana en el INCMNSZ?

A) Planteamiento del problema

En pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas y subtipo biológico con expresión de receptores hormonales positiva y HER-2 negativo, existe un subgrupo no luminal (basal y HER2-enriquecido) de peor pronóstico identificado por perfiles genómicos. Esta información aún no está disponible en nuestro país. El modelo clínico *NOLUS* basado en variables de patología tiene alta especificidad para identificar este subgrupo en pacientes sin acceso a perfiles genómicos y podría aportar información pronóstica adicional.

Desconocemos la frecuencia del subgrupo no luminal (basal y HER2 enriquecida) dentro del subtipo biológico con expresión de receptores hormonales positiva y HER2 negativo en población de pacientes sin acceso a plataformas genómicas tratadas por cáncer de mama en el INCMNSZ.

B) Justificación

No existen estudios que determinen la frecuencia del subgrupo no luminal en pacientes con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo por plataformas genómicas en nuestra población. Por lo anterior, desconocemos si el pronóstico y los desenlaces oncológicos son distintos al resto de subtipos biológicos identificados por inmunohistoquímica. Aunque este subgrupo representa una minoría identificada por análisis de expresión génica, se presume tiene peores desenlaces, se asocia con resistencia a terapia endocrina y presenta mayor quimiosensibilidad.

El acceso a plataformas genómicas en México está limitado por su elevado costo. El análisis de nuestra cohorte de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana basado en el modelo clínico *NOLUS* podría identificar este subgrupo de

pacientes donde además de informarnos sobre la frecuencia del mismo, nos permitiría analizar variables y desenlaces oncológicos aportando información pronóstica para las pacientes tratadas en el INCMNSZ.

C) Hipótesis de trabajo

La frecuencia del subgrupo no luminal identificado por el modelo *NOLUS* dentro del subtipo biológico con expresión de receptores hormonales positivo y HER2 negativo en una cohorte de pacientes mexicanas con cáncer de mama en etapas tempranas tratadas en el INCMNSZ es similar a la reportada en la literatura.

D) Objetivo

Objetivo general

Aplicar un modelo clínico basado en variables de patología en una cohorte de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana EC I-IIB (T1-2,N0-1) con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo sin acceso a plataformas genómicas, tratadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" en el periodo 2011-2019 para determinar la frecuencia de pacientes correspondiente a enfermedad no luminal y si existen diferencias en su desenlace oncológico.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de las etapas anatómica, clínica y pronóstica al diagnóstico en toda la cohorte
- Determinar la proporción de subgrupos biológicos identificados por inmunohistoquímica en EC I-III
- Determinar la frecuencia de la enfermedad no luminal identificada por el modelo *NOLUS* del subtipo luminal/HER2- en pacientes con EC I-II (T1-2,N0-1)
- Determinar las características clínicas y patológicas de las pacientes con *NOLUS* positivo y *NOLUS* negativo etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)

- Determinar la supervivencia libre de enfermedad del subtipo luminal/HER2-etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)
- Comparar la supervivencia libre de enfermedad del subtipo luminal/HER2-NOLUS positivo y NOLUS negativo etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)
- Analizar el subtipo biológico a la recaída del subtipo luminal/HER2- *NOLUS* positivo y *NOLUS* negativo etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)
- Analizar la recaída locorregional y a distancia del subtipo luminal/HER2-*NOLUS* positivo y *NOLUS* negativo etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)
- Determinar la supervivencia cáncer específica del subtipo luminal/HER2-etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)
- Comparar la supervivencia cáncer específica del subtipo luminal/HER2-NOLUS positivo y NOLUS negativo etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)
- Determinar el porcentaje de pacientes que recibieron neoadyuvancia en etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)
- Analizar si las pacientes que recibieron neoadyuvancia presentaron respuesta patológica completa etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)
- Analizar el porcentaje de pacientes que recibieron terapia citotóxica en etapa temprana EC I-II (T1-2,N0-1)

E) Diseño del estudio

Estudio de cohorte, retrolectivo, observacional, analítico

MATERIAL Y MÉTODOS

A) Planeación y población del estudio

Se realizó un muestreo a conveniencia de la cohorte prospectiva del fondo de protección contra gastos catastróficos del seguro popular para cáncer de mama atendidas en el INCMNSZ durante el periodo de enero 2011 a junio 2019.

B) Recolección de datos

Se realizó una revisión retrospectiva en el expediente físico y/o electrónico para obtener variables demográficas, clínicas, de laboratorio, de patología, tratamiento y desenlaces. Para las variables de etapificación se realizó revisión directa de las imágenes de mastografía e ultrasonido de mama, tomografía axial computada y resonancia magnética del archivo radiológico a través del sistema PACS.

Criterios de inclusión:

1. Mujeres mayores a 18 años con diagnóstico histológico confirmado de carcinoma de mama.
2. Etapa clínica 0-IV
3. Expresión de receptores hormonales positiva por inmunohistoquímica >1%.
4. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el INCMNSZ.

Criterios de exclusión:

1. Sobreexpresión de HER2-neu por inmunohistoquímica y/o hibridación fluorescente in situ.
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento y seguimiento fuera del INCMNSZ.
3. Tumores de origen no epitelial.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes sin diagnóstico histológico confirmado.
2. Pacientes con información incompleta en el expediente físico y/o electrónico al diagnóstico y/o a la recaída.

C) Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas, clínicas y patológicas de la población, reportado como frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Las variables continuas fueron reportadas con medidas de tendencia central y dispersión, media y desviación estándar o mediana con valor mínimo y máximo de acuerdo a la distribución de normalidad de la variable. Se realizó análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier considerando $p = < 0.05$ como significativa. Se compararon los grupos con la prueba de log Rank. Se realizó un análisis univariado y multivariado para obtener factores pronósticos asociados a supervivencia. Se utilizó Xi cuadrada prueba exacta de Fisher para comparar variables. Se aplicó la siguiente fórmula: $NOLUS (0-100) = -0.44675 * ER\% - 0.28345 * PR\% + 0.2698 * Ki67\% + 73.02$ a la cohorte de pacientes para clasificar en grupos NOLUS alto y NOLUS bajo utilizando como punto de corte 51.38. Se utilizó para el análisis el Software IBM SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se revisaron 580 expedientes consecutivos de la cohorte prospectiva del fondo de protección contra gastos catastróficos del seguro popular para cáncer de mama atendidas en el INCMNSZ durante el periodo de enero 2011 a junio 2019.

El desgaste de cohorte se muestra en la **Figura 5** y se describe a continuación. Se analizaron 580 expedientes. Se excluyeron un total de 54 expedientes por criterios de eliminación. En 526 expedientes restantes se realizó el análisis de la etapa clínica anatómica. El porcentaje de pacientes de toda la cohorte con carcinoma *in situ* corresponde al 8.3% (45), etapa clínica I 29.8% (162), EC II 32% (174), EC III 7.4% (40) y etapa clínica IV en 19.3% (105).

Se excluyó a las pacientes con carcinoma in situ y enfermedad metastásica para evaluar los subtipos clasificados por inmunohistoquímica en enfermedad localizada (EC I a III) en 376 pacientes. De acuerdo a la clasificación de St Gallen el subtipo luminal representó 65.9% (248), triple negativo 17.7% (66) y con sobreexpresión de HER2 en 16.4% (61). Dentro del subgrupo HER2+, el subgrupo con RH+/HER2+ se presentó en 50%(30).

Para el análisis de la cohorte del objetivo principal excluimos al subgrupo con sobreexpresión de HER2+. 218 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para representar al subgrupo RH+/HER2-. Finalmente, se excluyeron 36 pacientes que perdieron seguimiento después de recibir el diagnóstico y/o el tratamiento quirúrgico en el INCMNSZ. De 182 pacientes restantes se excluyeron 7 pacientes con enfermedad localmente avanzada a las que no sería aplicable el modelo *NOLUS*. Figura 5-A.

Las características de 175 pacientes elegibles se muestra en la **Tabla 2**. Se aplicó la fórmula del modelo clínico *NOLUS* a 175 pacientes en etapa clínica temprana I-IIA. El grupo de pacientes con *NOLUS* bajo (<51.38) representó el 90.3% de la cohorte. 17 pacientes obtuvieron *NOLUS* alto (\geq 51.38) representando el 9.7%

de la cohorte. **Figura 6.** 102 pacientes cumplieron criterios para subtipo luminal A (58.3%) y 73 pacientes para luminal B (41.7%).

La media de edad al diagnóstico en las pacientes con *NOLUS* alto fue de 51 vs 58 años, sin presentar diferencia estadística entre los grupos ($p = <0.492$). No hubo diferencias en el estado hormonal pre, peri o postmenopausia de las pacientes entre el grupo *NOLUS* bajo y alto. El estado funcional evaluado por ECOG 0 a 1 representó a más del 98% de la cohorte predominando ECOG 1 en más del 50% de los casos ($p < 0.65$). Cuatro pacientes con ECOG 2 recibieron tratamiento endocrino inicial. Al 55.4% de las pacientes se realizó diagnóstico por sospecha durante autopalpación, el 40% por tamizaje, 2.3% durante exploración física por médico y 2.2% incidental. El 89.7% correspondieron a histología ductal. La mayoría de las pacientes presentaron tumores con grado histológico bajo a intermedio, G1 37.7%, G2 49.7% y solo 12.6% G3, sin diferencia estadística de acuerdo entre grupos *NOLUS*. No hay diferencias en el estadiaje inicial por TNM anatómico entre los grupos. La presentación más frecuente del tamaño tumoral al diagnóstico (cT) fue T1c en la mitad de cada grupo. ($p = < 0.890$). La enfermedad ganglionar cN1 se presentó entre el 12.7% en *NOLUS* bajo y en el 29.4% de los casos *NOLUS* alto. ($p = < 0.61$).

El 63%.9 de las pacientes con *NOLUS* bajo tiene enfermedad luminal A y 36.1% luminal B. El 5.9% de las pacientes con *NOLUS* alto tiene enfermedad luminal A vs 94.1% luminal B ($p = < 0.00$). Al realizar el TNM clínico pronóstico, tomando en cuenta el subtipo biológico y el grado tumoral, se mostraron diferencias entre los grupos. *NOLUS* bajo presentó en su mayoría EC I A 64.6%, seguido de EC I B 22.2% y 13.3% II A vs 41.2%, 11.8% y 47.1% respectivamente en *NOLUS* alto ($p = < 0.002$). Al realizar el TNM patológico encontramos diferencias entre los grupos *NOLUS*. La EC I A y I B conforman el 85.4% del grupo *NOLUS* bajo vs 43.8%, mientras que en el grupo *NOLUS* alto el 50% de los casos son etapa II vs 7.9% en *NOLUS* bajo. El TNM patológico mostró etapas más avanzadas en *NOLUS* alto mientras que en

NOLUS bajo disminuyó la etapa II. No hubo diferencias en ganglios patológicos entre los grupos.

Tratamiento. El 82.3% (144) de las pacientes recibió tratamiento quirúrgico como estrategia de tratamiento inicial, 17.7% (31) recibieron tratamiento sistémico inicial, 22 con quimioterapia y 9 basada en hormonoterapia. Ninguna paciente logró respuesta patológica completa. El 54.9% (79) de la cohorte recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante. El esquema de quimioterapia más utilizado fue TC (T, paclitaxel, C ciclofosfamida) en 41 pacientes.

El 95.4% recibió terapia endocrina. El 32% tamoxifeno y 57% inhibidor de aromatasa, 10 pacientes recibieron doble bloqueo hormonal y 1 paciente solo supresión de la función ovárica quirúrgica. 8 pacientes no recibieron terapia endocrina adyuvante, 2 de ellas por cirrosis hepática, en 6 pacientes se desconoce el motivo.

Desenlaces.

Con una mediana de seguimiento de 35.5 meses, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de toda la cohorte fue del 95.4%. **Figura 7a.** La supervivencia cáncer específica (SGCE) de toda la cohorte fue del 97.1% **Figura 7b.** La SLE para *NOLUS* bajo fue del 98.1% vs 70.6% *NOLUS* alto ($p = <0.005$). La SGCE para *NOLUS* bajo fue del 98.1% vs 88.2.% *NOLUS* alto ($p = <0.044$). **Figura 8 y 9.**

El 4.6% (8/175) presentó recaída. Se presentaron 7 recaídas locorregionales y 1 a distancia. Hubo diferencias significativas a la recaída, 1.9% *NOLUS* bajo vs 29.4% de recaída en *NOLUS* alto ($p = <0.001$). De igual forma el tipo de recaída a distancia sólo se presentó en *NOLUS* alto correspondiente al 5.9% de los pacientes dentro del grupo vs ninguna en *NOLUS* bajo ($p = <0.001$). La recaída locorregional se presentó en 23.5% del grupo *NOLUS* alto vs 1.9% con *NOLUS* bajo ($p < 0.00$). El 25% de las pacientes perdió la expresión de receptores hormonales a la recaída.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad clínica y biológicamente heterogénea. De acuerdo a 4 biomarcadores de patología puede clasificarse en 4 diferentes grupos. Esta clasificación basada en variables de patología se utiliza rutinariamente en la práctica clínica para seleccionar quimioterapia, terapia endocrina y anti-HER2, así como para incluir a las pacientes en ensayos clínicos. Sin embargo, es inexacta.

La evidencia se acumula para elucidar el valor clínico de la enfermedad no-luminal (HER2+ y basal) dentro del subgrupo RH+/HER2-. El porcentaje de pacientes reportado en la literatura ronda entre el 8 y 10%, aunque parece bajo, ese porcentaje implica aproximadamente a 18,500 mujeres diagnosticadas en 1 año en los Estados Unidos. Este porcentaje corresponde a 25 pacientes de alto riesgo en nuestra cohorte y a 180 pacientes de la cohorte reportada por el Instituto Nacional de Cancerología (N 1806 pacientes luminales).¹⁰³

Actualmente, no existen estudios que determinen la frecuencia del subgrupo no luminal en pacientes con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo en ausencia de plataformas genómicas en México. Por lo tanto, desconocemos si el pronóstico y los desenlaces oncológicos son distintos al resto de subtipos biológicos identificados por inmunohistoquímica. Aunque este subgrupo representa una minoría identificada por análisis de expresión génica, se presume tiene peores desenlaces, se asocia con resistencia a terapia endocrina y a una mayor quimiosensibilidad. Recientemente, *Pascual et al. y colaboradores* son los primeros en identificar y proponer el modelo *NOLUS* basado solo en variables de patología correlacionadas con plataforma genética PAM50, con la intención de identificar enfermedad no luminal dentro del subgrupo HR+/HER2 negativo y ser utilizado de forma rápida y sencilla en ausencia de acceso a plataformas genómicas. Los resultados de la aplicabilidad del modelo *NOLUS* en nuestra cohorte de 175 pacientes identificó al 9.7% como enfermedad no-luminal, similar a lo reportado en otras series.

El modelo *NOLUS* identificó enfermedad *no luminal* en 1/18 paciente con enfermedad luminal A (5.9%) y en 17/18 pacientes de pacientes con enfermedad luminal B (94.1%). La única paciente identificada como *no-luminal* por el modelo *NOLUS* alto dentro del subtipo luminal A tiene una SLE de 35 meses hasta este momento. El seguimiento de nuestra cohorte es corto ya que las recaídas por enfermedad luminal pueden presentarse 5 años después de completar la terapia endocrina adyuvante, 10 a 20 años posterior al diagnóstico. Todas las recaídas a distancia y la mayoría locorregionales (excepto 1 locorregional) de las pacientes identificadas como *no-luminal* en el modelo *NOLUS* alto pertenecen al subgrupo luminal B.

El análisis de supervivencia de las pacientes divididas por el modelo *NOLUS* mostró diferencias estadísticas significativas en supervivencia global cáncer específica y libre de enfermedad con peores desenlaces en el grupo *NOLUS* alto. Las pacientes *NOLUS* alto sugieren ser un subgrupo de peor pronóstico dentro del subgrupo luminal. Las diferencias estadísticas encontradas están relacionadas a la expresión de receptores hormonales, es decir *NOLUS* alto tienen menor expresión de estrógeno y progesterona vs *NOLUS* bajo.

El único indicador que sugiere enfermedad *no-luminal* es la ausencia de expresión del receptor de estrógeno ya que el 100% de las pacientes *NOLUS* bajo presentaron expresión del mismo. Algunas observaciones en nuestra cohorte son que todas las pacientes que presentaron recaída tenían Ki67 mayor a 15%. Las guías de St. Gallen 2019 actualmente recomiendan un valor promedio igual o mayor a 20% para identificar pacientes luminal A, sin embargo señalan que se debe realizar y tomar en cuenta la determinación promedio de la media de ki67 en cada centro para definir un corte mas certero. En 2017, Fernández-Martínez y colaboradores evaluaron 517 pacientes RH+/HER2 N0- con ki67 y PAM50, el 65% de las pacientes luminal A y ROR de bajo riesgo presentaron valores de ki67 entre 0-10%, sin embargo, las pacientes con ROR intermedio y alto con

valores de ki67 entre 0 y 10% fueron el 42.7% (con T<2cm) y 33.9% (con T>2cm), respectivamente. Reportaron que el valor óptimo de corte en pacientes luminal A y ROR de bajo riesgo es 14% y en ausencia de alguna herramienta validada recomiendan utilizar este corte. En el laboratorio de patología del INCMNSZ el promedio obtenido es del 15%.⁵⁴

El Consenso Mexicano de Colima 2019 de igual forma recomendó utilizar el corte de ki67 20% y recomiendan tomar en cuenta el grado histológico para clasificar a las pacientes.⁹⁹

Otra observación a la recaída es que los tumores de mama fueron mayores a 1cm (T1c,T2) y aunque el 50% (4/8) de las pacientes presentaron cN-0, 6 de 8 pacientes fueron pN1+. Las 6 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante y todas recibieron terapia endocrina por 5 años. 3 de las recaídas locales no recibieron RT adyuvante por cumplir criterios del estudio PRIME.

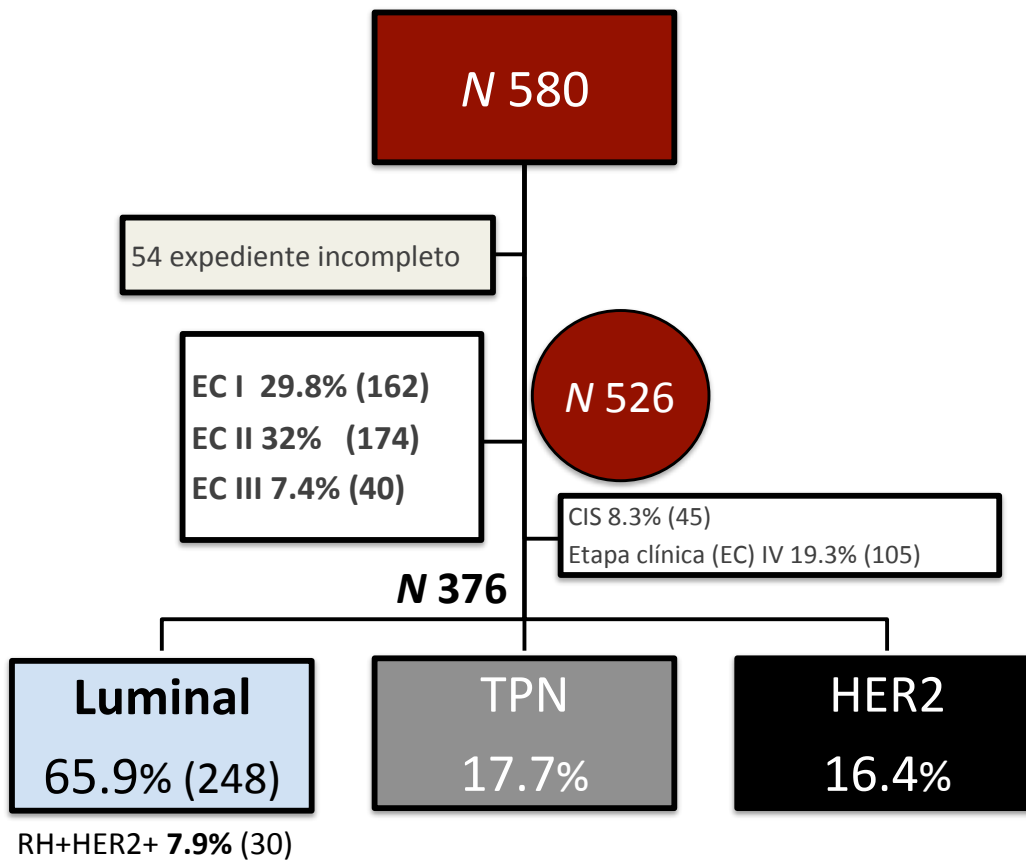
Es urgente la colaboración y la creación de herramientas clínicas pronósticas y predictivas evaluadas en ensayos clínicos para la mejor toma de decisiones de las pacientes con cáncer de mama temprano que podrían no requerir quimioterapia ya que en países en desarrollo la utilización de plataformas genómicas es mínima y el sobretratamiento con quimioterapia es la regla.

CONCLUSIÓN

La proporción de pacientes con enfermedad no luminal en cáncer de mama con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo basado en el modelo clínico *NOLUS* en nuestra cohorte es similar a la proporción reportada en la literatura (9.7%). En las pacientes que obtuvieron una calificación del modelo *NOLUS* alto se observaron peores desenlaces oncológicos en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia cáncer específica, la única paciente con recaída a distancia corresponde a este subgrupo. La información es insuficiente hasta ahora para conocer su valor predictivo.

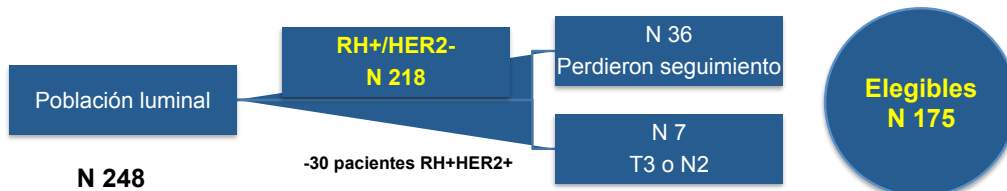
Figura 5.
Diagrama de flujo

Desgaste de cohorte



CIS: carcinoma in situ, RE receptor de estrógeno, RP receptor de progesterona, TPN triple negativo.

Figura 5-A.



El modelo patológico NOLUS se aplicó a 175 pacientes elegibles.

Figura 6. Subgrupo *no-luminal* identificado por el modelo NOLUS en cáncer de mama RH+/HER2-.

Subgrupo no luminal 9.7%

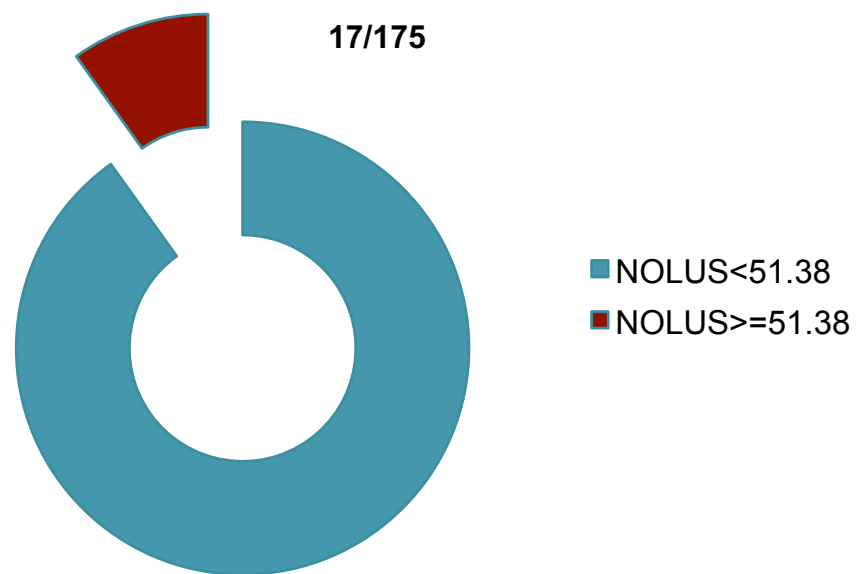
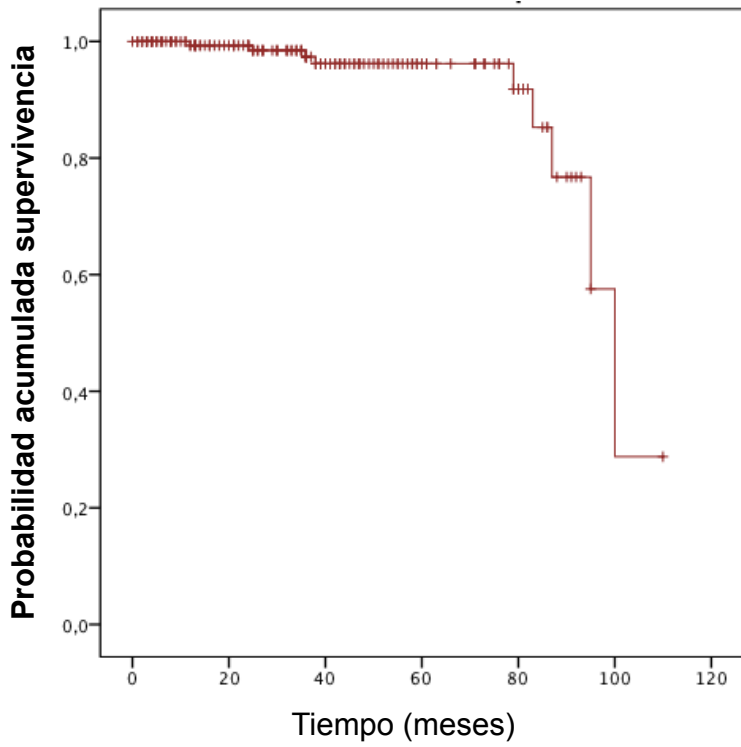


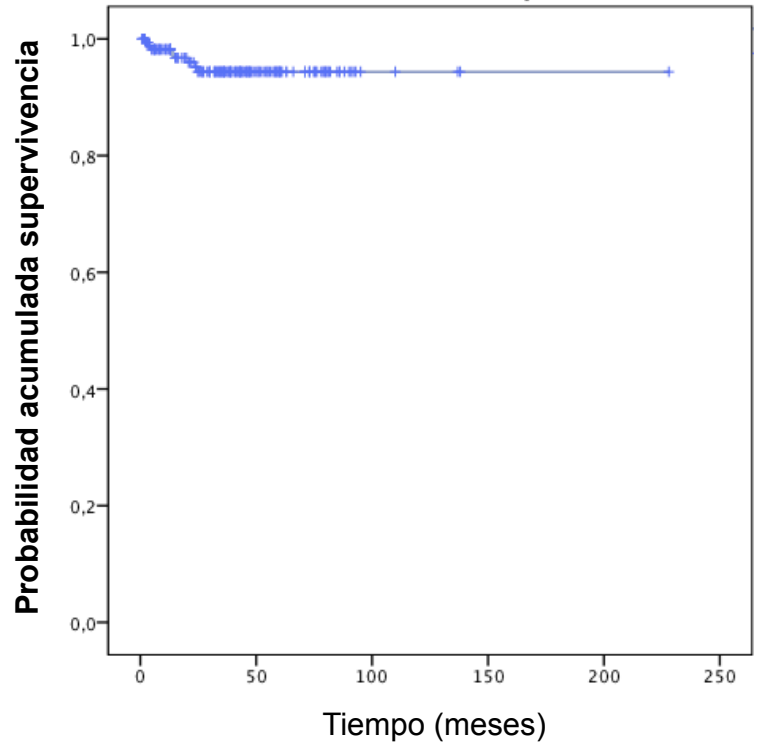
Figura 7

95.4%



a) Supervivencia libre de enfermedad

97.1%



b) Supervivencia cáncer específica

Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad por modelo *NOLUS*

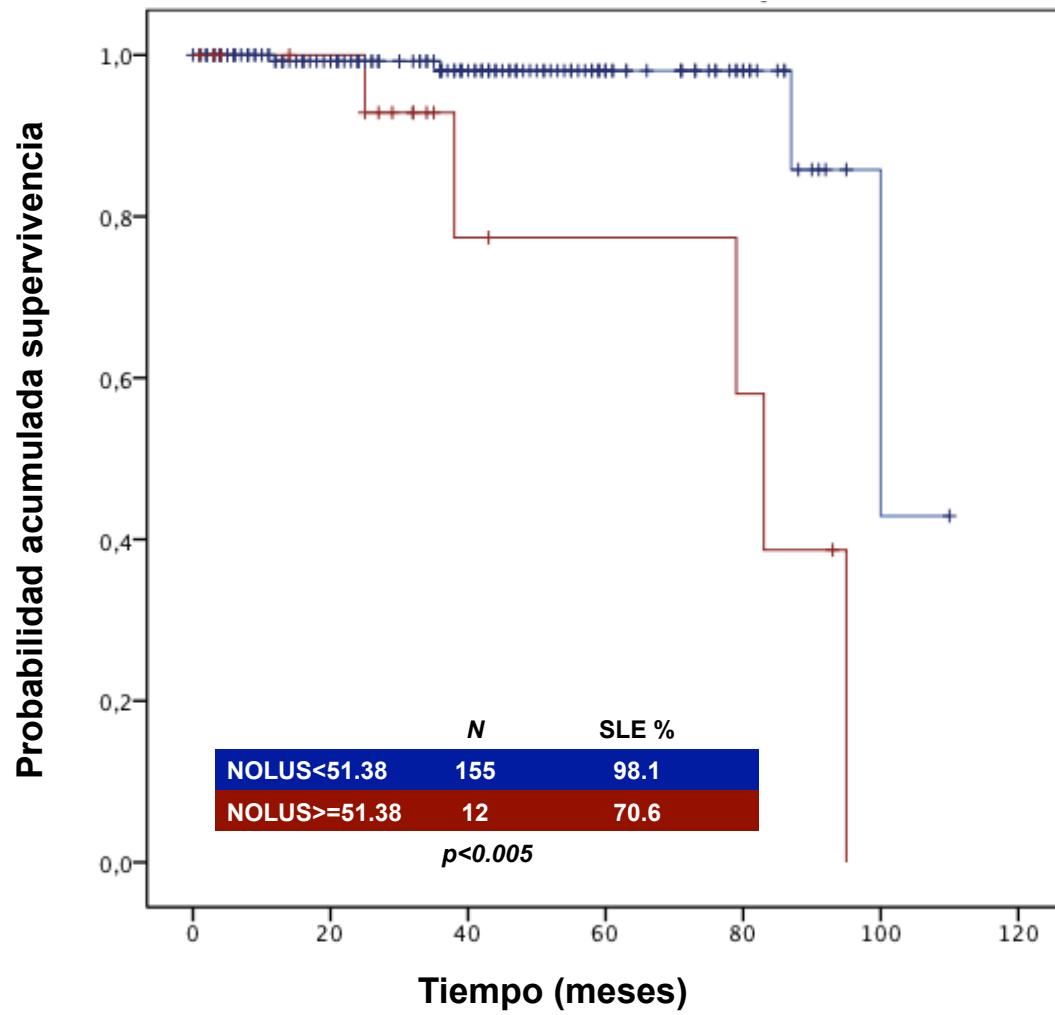


Figura 9. Supervivencia cáncer específica por modelo *NOLUS*

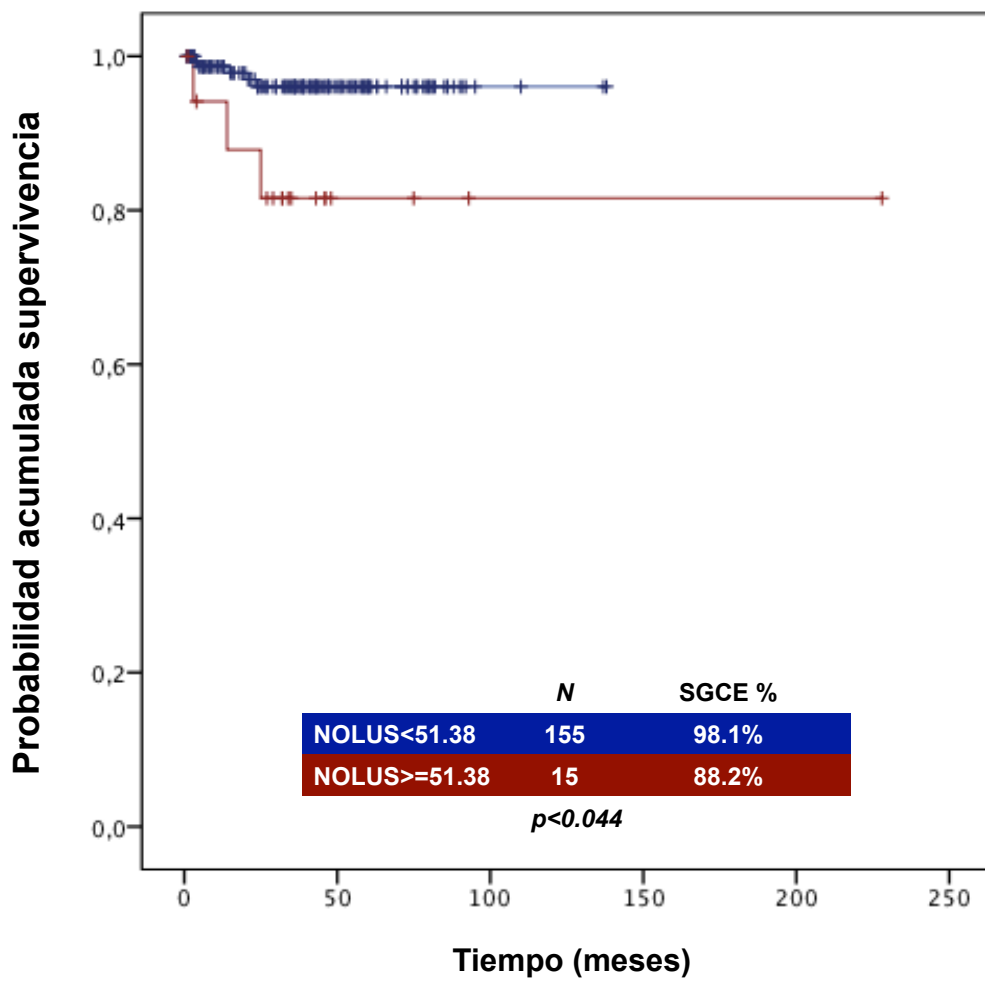


Tabla 2

Características	NOLUS bajo <51.38 (n 157)	NOLUS alto ≥51.38 (n 17)	valor de P
Edad dx (rango), años	58 (48-65)	51 (42-66)	.492
Estado hormonal			
Premenopausia	30.6% (48)	35.3% (6)	.949
Perimenopausia	4.5% (7)	5.9% (1)	
Postmenopausia	64.3% (101)	58.8% (10)	
ECOG			
0	39.7% (62)	41.2% (7)	.570
1	58.3% (91)	52.9% (9)	
2	1.9% (3)	0.6% (1)	
Tamaño cT			
TX	6.4% (10)	-	.890
T1a	1.3% (2)	-	
T1b	14.7% (13)	17.6% (3)	
T1c	48.1% (75)	52.9% (9)	
T2	28.3% (44)	29.4% (5)	
T3	1.3% (2)	-	
Estado ganglionar cN			
N0	87.3% (138)	70.6% (12)	.061
N1	12.7% (20)	29.4% (5)	
Etapas clínicas pronóstica			
I A	64.6% (102)	41.2% (7)	.002
I B	22.2% (35)	11.8% (2)	
II A	13.3% (21)	47.1% (8)	
Etapas clínicas patológica			
I A	77.5% (117)	37.5% (6)	.000
I B	7.9% (12)	6.3% (1)	
II A	6.6% (10)	31.3% (5)	
II B	1.3% (2)	18.8% (3)	
III A	1.3% (2)	-	
NA (neoady)	5.3% (8)	6.3% (1)	
-			
RH+pos			
Estrógeno	100% (158)	88.2% (15)	.000
Progesterona	90.5% (143)	58.8% (10)	
Grado histológico			
G1	38.6% (61)	29.4% (5)	.088
G2	50.6% (80)	42.2% (7)	
G3	10.8% (17)	29.4% (5)	
Tratamiento inicial			
Quirúrgico	82.2% (129)	82.4% (14)	.985
Neoadyuvante	17.8% (28)	17.6% (3)	
Tipo de cirugía			
Conservadora	70.9% (112)	52.9% (9)	.128
Mastectomía	29.1% (46)	47.1% (8)	
Radioterapia			
No	36.4% (55)	47.1% (8)	0.391
Si	63.6% (96)	52.9% (9)	

Bibliografía:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1)
2. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Octava revisión. México. Elsevier Masson Doyma. 2019
3. Organización Panamericana Sanitaria/Organización Mundial de la Salud. Situación de la salud en las Américas. Indicadores básicos 2014. Washington D.C. 2014.
4. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2015. Available at: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>.
5. Consejo Nacional de Población. Documento Metodológico: Proyecciones de la población de México 2010-2050. Consejo Nacional de Población, 2012.
6. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in the United States or European countries. *Cancer* 2001;91(4):863-868.
7. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist.* 2013; 18 Suppl: 26-34.
8. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Mora-Tiscareño A. Diagnóstico histopatológico y factores pronósticos en cancer infiltrante de la glándula mamaria. *Cancerología* 3 (2008): 7-17.
9. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(9):635.
10. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1619.
11. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1159.
12. Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist.* 2013; 18: 248-256.
13. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S. y cols. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Gineco Obstet Mex* 2016;84(8):498-506.
14. Mohar A, Nancy Reynoso, Cynthia Villarreal et al. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. Experiencia del Seguro Popular 2007-2013. *Rev Mex Mastol* 2015; 5 (1): 6-11

15. Giuliano A, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017 Mar 14. doi: 10.3322/caac.21393
16. F. Cardoso. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 00: 1–17, 2019.
17. Invasive Breast Cancer 2019, NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology.
18. Marchio C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. *Diagnostic Histopathology* 2008;14:202-213.
19. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast, IARC, Lyon. 2012. 240 p.
20. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52:67-81.
21. Charles M. Perou, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000. 406; 746-52.
22. Therese Sorlie, Charles M. Perou, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001. 98(18) 10869-74.
23. Parker JS et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol.* 2009; 27(8):1160.
24. Kwa M, et al. Clinical utility of gene-expression signatures in early stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017. 14:595–610.
25. Cejalvo JM, et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2018. 67:63–70.
26. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-Negative Breast Cancer in Hispanic Patients. High Prevalence, Poor Prognosis, and Association With Menopausal Status, Body Mass Index and Parity. *Cancer* 2011;117:3658–3669.
27. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz-Aziz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8):482-488.
28. Mohar A, Bargalló E, Ramírez MT, Lara F Beltrán-Ortega A. Recursos disponibles para el tratamiento del cáncer de mama en México. *Salud Pública Méx.* 2009; 51 (Supl 2): 263-26.
29. Rakha EA, Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3153.
30. Pinder SE, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1994 Jan;24(1):41-7.

31. Colleoni M et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927. Epub 2016 Jan 19.
32. Insa A, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;56(1):67.
33. Clark GM, et al. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(22):1343.
34. Purdie CA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2014 Feb;110(3):565-72. Epub 2013 Dec 03.
35. Thakkar JP, et al. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative. *Oncologist*. 2011;16(3):276. Epub 2011 Feb 21.
36. Carter CL, et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181.
37. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachqui M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150:389-394.
38. Rebollar-Vega R, Romero-Córdoba S, Rodríguez-Cuevas S, Maffuz-Aziz A, et al. Analysis of somatic DNA copy number alterations and frequency of breast cancer intrinsic subtypes from Mexican women. *Gene Expression Omnibus* Aug 31, 2018.
39. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21- Gene Expression Assay in Breast Cancer. *NEJM* 2018; 379:111-121.
40. Geyer CE, Tang G, Mamounas EP et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER-2-negative breast cancer. *Npj Breast Cancer* 2018;4:37.
41. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *NEJM* 2016;375:717-729.
42. Aranzazu Fernandez-Martinez, Tomas Pascual, et al. Limitations in predicting PAM50 intrinsic subtype and risk of relapse score with Ki67 in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 13), pp: 21930-21937.
43. Prat A, Brase J, Cheng Y, Nuciforo P, Paré L, Pascual T, et al. PAM50 intrinsic subtype in hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with exemestane (EXE) in combination with everolimus (EVE) or placebo (PBO): A correlative analysis of the phase III BOLERO-2 trial. *Eur J Cancer*. (2018) 92:S117-8.
44. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New Engl J Med*. (2016) 375:1925-36.
45. Finn R, Liu Y, Martin M, Rugo H, Dieras V, Im S, et al. "Abstract P2- 09-10: Comprehensive

- gene expression biomarker analysis of CDK 4/6 and endocrine pathways from the PALOMA-2 study". *Cancer Res.* (2018) 78. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-P2-09-10
46. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol.* (2012) 23:2866–73.
 47. Prat A, Cheang MC, Galvan P, Nuciforo P, Pare L, Adamo B, et al. Prognostic value of intrinsic subtypes in hormone receptor-positive metastatic breast cancer treated with letrozole with or without lapatinib. *JAMA Oncol.* (2016) 2:1287–94.
 48. Pascual T, Prat A, et al. A pathology-based combined model to identify PAM50 Non-luminal intrinsic disease in hormone receptor positive HER2-negative breast cancer. *Front Oncol* 26 2019; 303(9)1-9.
 49. Prat A, Ortega V, Villagrana P, Paré L, Galván P, Oliveira M, et al. Abstract P1- 09-09: efficacy and gene expression results from SOLTI1007 NEOERIBULIN phase II clinical trial in HER2-negative early breast cancer. *Cancer Res.* (2017) 77:P1-09-09. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P1-09-09.
 50. Martín M, Rodríguez-Lescure Á, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* (2008) 100:805–14.
 51. Martín M, Prat A, Rodríguez-Lescure Á, Caballero R, Ebbert MT, Munárriz B, et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* (2013) 138:457–66.
 52. Martín M, González-Rivera M, Morales S, De La Haba-Rodríguez J, González-Cortijo L, Manso L, et al. Prospective study of the impact of the Prosigna assay on adjuvant clinical decision-making in unselected patients with estrogen receptor positive, human epidermal growth factor receptor negative, node negative early-stage breast cancer. *Curr Med Res Opin.* (2015) 31:1129–37.
 53. Cejalvo JM, Martínez De Duenas E, Galvan P, García-Recio S, Burgues Gasion O, Pare L, et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res.* (2017) 77:2213–21.
 54. Fernández-Martínez A, Pascual T, Perrone G, Morales S, De La Haba J, González-Rivera M, et al. Limitations in predicting PAM50 intrinsic subtype and risk of relapse score with Ki67 in estrogen receptor- positive HER2-negative breast cancer. *Oncotarget.* (2017) 8:21930–7. doi: 10.18632/oncotarget.1574
 55. Larburu L, Pare L, Rezola R, Carrera M, Buch E, Gimenez J, et al. Abstract P4- 04-05: primary endocrine therapy (PETx) induces PAM50 intrinsic subtype migration with prognostic implications. *Cancer Res.* (2018) 78:P4-04-05.
 56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an

- overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
 58. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy among Patients with Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(3):322-329.
 59. Morante Z, Ruiz R, de la Cruz G, Namuche F, Mantilla R, Lumján MG, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcomes of triple negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2018.
 60. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD004421.
 61. De Laurentiis M, Cancellato G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
 62. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2353-2360.
 63. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671.
 64. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2676-2685.
 65. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
 66. 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;27:1177-1183.
 67. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
 68. 17. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer.

- J Natl Cancer Inst 2008;100:805-814.
69. 18. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.
 70. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
 71. Pagani O, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *NEJM* 2014;371:107-118.
 72. Francis PA, et al.; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. Suppression of Ovarian Function With Either Tamoxifen or Exemestane Compared With Tamoxifen Alone in Treating Premenopausal Women With Hormone-Responsive Breast Cancer (SOFT). *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):436-446. doi: 10.1056/NEJMoa1412379. Epub 2014 Dec 11.
 73. Davies C, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805-16. Erratum in: *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):804. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1884.
 74. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al.; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):122-137. doi: 10.1056/NEJMoa1803164. Epub 2018 Jun 4.
 75. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al: Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219.
 76. Blok EJ KJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al: Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: Results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst*. doi: 10.1093/jnci/djx134 [epub on January 1, 2018]
 77. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al: Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): A randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1502-1511.
 78. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, et al: Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): A multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial.
 79. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO

- Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018 Nov 19;JCO1801160.
80. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER-2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-244.
 81. Pérez EA, Romond E, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-3752.
 82. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C; de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Exp Rev Anticancer Ther* 2017;17(1):61-74. doi: 10.1080/14737140.2017.1264876.
 83. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER-2+ early breast cancer patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2015*; abstract S5-04.
 84. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491-4497.
 85. Jackisch C, Piccart MJ, Gelber RD, et al. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive early breast cancer – Final analysis. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2015*; abstract PD5-01.
 86. Pivot X, Romieu G, Debled M. et al 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER-2-positive early breast cancer (PHARE): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):741-748. Tolaney SM, et al. Adjuvant Paclitaxel and trastuzumab for node negative, HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(2):134-141.
 87. Network CGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. (2012) 490:61.
 88. Prat, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Annals of Oncol* 23: 2866–2873, 2012.
 89. Finn R, Liu Y, Martin M, Rugo H, Dieras V, Im S, et al. Abstract P2-09-10: Comprehensive gene expression biomarker analysis of CDK 4/6 and endocrine pathways from the PALOMA-2 study. *AACR*; 2018.
 90. Prat A, Galvan P, Jimenez B, Buckingham W, Jeiranian HA, Schaper C, et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clin Cancer Res*. 2016;22:560-6.
 91. Prat A, Fan C, Fernandez A, Hoadley KA, Martinello R, Vidal M, et al. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant

- chemotherapy. *BMC Med.* 2015;13:303.
92. M. Cheang, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *The Oncologist* 2015;20:474–482.
 93. Bargallo-Rocha J. E, et al. A study of the impact of the 21-gene breast cancer assay on the use of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer in a Mexican public hospital. *J Surg Oncol* 2015;111:203-207.
 94. Bargallo-Rocha J.E, et al. Cost-effectiveness of the 21-Gene Breast Cancer Assay in Mexico. *Adv Ther* 2015. 32:239-53.
 95. Kalinsky. *SABCS 2020. Abstr GS3-00.*
 96. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.*2011;29:4273–4278.
 97. Yeo B, Zabaglo L, Hills M, et al. Clinical utility of the IHC4+C score in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective decision impact study. *Br J Cancer.* 2015;113:390–395.
 98. Joseph A. Sparano, Michael R. Crager, Gong Tang, Steven Shak. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020, 00:1-9.
 99. Cárdenas-Sánchez J, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gac Mex Oncol.* 2018;18:141-231.
 100. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2341-2349. doi:10.1200/JCO.2015.63.5383
 101. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(3):573-583. doi:10.1007/s10549-017-4358-6
 102. Harbeck N, Gluz O, Kuemmel S, et al; West German Study Group. Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), Recurrence Score <26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: primary outcome results from the WSG-ADAPT HR+/HER2– trial. Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020; virtual.
 103. Mohar A, et al. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. Experiencia del Seguro Popular 2007-2013. *Rev Mex Mastol* 2015; 5 (1): 6-11.