



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**CORRELACIÓN ENTRE PREDICT V2.2 Y ONCOTYPE DX  
EN LA DECISIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE  
MAMA TEMPRANO: ANÁLISIS COSTO-UTILIDAD**

**T E S I S**

QUE PRESENTA:

**DRA. ESMERALDA ROMERO BAÑUELOS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

TUTOR DE TESIS:

**DR. JUAN ENRIQUE BARGALLO ROCHA**



CIUDAD UNIVERSITARIA CD. MX. 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



## AUTORIZACIONES

---

**DRA ESMERALDA ROMERO BAÑUELOS**  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCERLOGÍA  
AUTOR

---

**DR JUAN ENRIQUE BARGALLÓ ROCHA**  
JEFE DE SERVICIO TUMORES MAMARIOS  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCERLOGÍA  
ASESOR

---

**DR RAFAEL VÁZQUEZ ROMO**  
SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN MÉDICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCERLOGÍA

# ÍNDICE

## MARCO TEÓRICO

Introducción .....	4
Clasificación molecular .....	5
Estadificación .....	6
Tratamiento del cáncer de mama temprano .....	9
Cirugía primaria .....	9
Terapias adyuvantes .....	11
Decisión de tratamiento adyuvante .....	13
Modelos pronósticos: PREDICT V 2.2 .....	14
Firmas genómicas: ONCOTYPE .....	17
Impacto económico del tratamiento de cáncer de mama en México .....	20

<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>22</b>
---	-----------

<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
Objetivo general .....	22
Objetivos específicos .....	23

## MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio .....	24
Población de estudio .....	24
Tamaño de muestra .....	24
Criterios de inclusión .....	24
Criterios de exclusión .....	24
Criterios de eliminación .....	24
Metodología .....	26

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
-------------------------	-----------

<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>49</b>
------------------------	-----------

<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>51</b>
---------------------------	-----------

<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>52</b>
---------------------------	-----------

# MARCO TEÓRICO

## Introducción

La Sociedad Americana de Cáncer, define al cáncer de mama, como un grupo de enfermedades con características moleculares singulares, que se originan del tejido epitelial de la mama, pero que tienen diferente pronóstico, patrones de recurrencia y diseminación después de un tratamiento multidisciplinario. (1)(2)

En el reporte Globocan 2020, se registraron en el mundo 2 261 419 casos nuevos de cáncer de mama y 684 996 muertes, representando así, el primer lugar en incidencia y el cuarto en mortalidad, pero el primero en incidencia y mortalidad para las mujeres (3)

A pesar de que la incidencia resulta más frecuente en países desarrollados, la mortalidad continua teniendo mayor impacto en países tercer mundistas, lo que supone una relación directa con estilo de vida, educación y acceso a sistemas de salud. (4)

En México, para el 2020 por cáncer de mama se reportaron 29 929 casos nuevos y 7 931 muertes, con lo que representa el primer lugar en incidencia y mortalidad por ambos sexos. (3)

De los casos reportados en forma global, 75% corresponden al tipo invasor, y 25% al denominado carcinoma in situ, sin embargo en México, este porcentaje ocupa unicamente el 7%(5)(6)

## **Clasificación molecular**

Al tratarse de una enfermedad heterogénea, el carcinoma invasor de mama, se clasifica en subtipos moleculares, los cuales se determinan de forma indirecta mediante inmunohistoquímica con la evaluación de RE (receptores de estrógenos), RP (receptores de progesterona), HER2-neu o ERBB2 (receptor 2 de crecimiento epidérmico humano) y Ki-67 (índice de proliferación) (4)

Estos factores, se analizan en tejido tumoral y se reportan según lo establecido por la CAP (Sociedad Americana de Patólogos). Aunque las interpretaciones pueden variar dependiendo del patólogo y del laboratorio. En el carcinoma invasor, la expresión de al menos 1% de células con RE o RP, se toma como RE+ y/o RP+ según sea el caso. (6)

En cuanto al HER2-neu, este, puede ser medido por número de copias, usando técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH), cromogénica (CISH) o con plata (SISH), sencillas o duales. Se reporta como positivo si expresa en >10% de célula, >6 copias/célula o razón HER-17 >2 (7)(6), se debe buscar la amplificación del HER-2 en los casos que resulten indeterminados. (6)

La expresión de Ki67 de forma indirecta, refleja la velocidad de crecimiento tumoral, aunque existe debate en los puntos de corte. (2)

Se reconocen, de acuerdo al Consenso de colima 2020, por inmunohistoquímica, cuatro subtipos moleculares:

Receptores hormonales positivos, subdivididos en Luminal A y Luminal B, HER2-neu positivo y triples negativos. Que representan el 60%, 20%, 23% de todos los tumores de la mama respectivamente. (6)(2)

<b>TABLA 1. Subtipo molecular de acuerdo al consenso de Colima</b>	<b>Aproximación de inmunohistoquímica</b>
<b>Luminal A</b>	RE+, RP >20%, Ki67 <20%, GH 1 o 2 y HER2 -
<b>Luminal B</b>	RE+, RP <20%, Ki67 >20%, GH 3 y HER2 - HER2 +, RE+, RP+, Ki67 cualquier valor
<b>HER 2</b>	HER2 +, RE y RP-
<b>Triple negativo</b>	RE y RP-, HER2 -

Los tumores tipo Luminal A y B, motivo de estudio del presente trabajo, son los más frecuentes, y usualmente se consideran de bajo grado, con un excelente pronóstico siempre y cuando reciban el tratamiento adecuado (terapia hormonal +/-quimioterapia+/- radioterapia) (6)(2)(8)

### **Estadificación**

El sistema anatómico TNM, propuesto por la sociedad americana de cáncer, es un método para codificar la extensión de la enfermedad oncológica. Toma en cuenta el tamaño y extensión del tumor primario (T), la afección de ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M) (2)

Todas las pacientes con cáncer de mama deben ser asignadas a una etapa clínica y de ser posible una etapa pronostica y patológica, con la intención de estandarizar la nomenclatura y permitir la comparación de desenlaces, entre instituciones.(7)

La versión más reciente de este sistema, corresponde a la 8 edición de la AJCC, donde además del TNM, se toman en cuenta biomarcadores como: RE, RP,

HER2-neu y de ser posible, puntuaciones de pruebas genómicas como ONCOTYPE Dx, Mamamprint, Endopredict, PAM50 (Prosigna) y Breast cáncer índice (2)(9)

Además hace mención del análisis de los modelos predictores de riesgo disponibles, dentro de los cuales, solo Adjuvant Online y PREDICT-PLUS cumplieron con las herramientas de validación externa y niveles aceptables de exactitud predictiva, por lo que pueden ser utilizadas de forma segura. (2)(9)

A la estadificación actual se agregan prefijos de acuerdo al tipo de evaluación: c (clínico), p (patológico), yc (terapia neoadyuvante).(2)(7)

Este sistema de estadificación no toma en cuenta variedades histológicas como: sarcomas, tumores phyllodes y linfomas. (6)

Considerando que la clasificación clínica, que permite tomar decisiones iniciales de tratamiento, se describen en cáncer de mama: etapas insitu, tempranas, localmente avanzadas y metastásicas:

<b>TABLA 2. TNM AJCC 8 edición</b>			
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>EC</b>
<b>Carcinoma insitu</b>			
<b>TIS</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>0</b>
<b>Etapas tempranas</b>			
<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IA</b>



<b>T0</b>	N1mi	M0	IB
<b>T1</b>	N1	M0	IB
<b>T0</b>	N1	M0	IIA
<b>T1</b>	N1	M0	IIA
<b>T2</b>	N0	M0	IIA
<b>T2</b>	N1	M0	IIB
<b>T3</b>	N0	M0	IIB
<b>Etapas localmente avanzadas</b>			
<b>T0</b>	N2	M0	IIIA
<b>T1</b>	N2	M0	IIIA
<b>T2</b>	N2	M0	IIIA
<b>T3</b>	N1	M0	IIIA
<b>T3</b>	N2	M0	IIIA
<b>T4</b>	N0	M0	IIIB
<b>T4</b>	N1	M0	IIIB
<b>T4</b>	N2	M0	IIIB
<b>Cualquier T</b>	N3	M0	IIIC
<b>Etapas metastásica</b>			
<b>Cualquier T</b>	Cualquier N	M1	IV

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

Las opciones terapéuticas en esta etapa clínica son complejas y variadas, pero incluyen el tratamiento local, mediante cirugía, radioterapia o ambas, y el tratamiento sistémico con quimioterapia, terapia endócrina o su combinación.

(9)(1)

El tratamiento sistémico puede ser neoadyuvante o adyuvante, con el objetivo de reducir la probabilidad de recurrencia local y sistémica, tratar la enfermedad micromestásica, prolongar el periodo libre de enfermedad y aumentar la sobrevida global. (6)(10)

La necesidad de una o varias terapias, depende de factores pronósticos y predictivos del caso y de las preferencias de las pacientes (7).

Idealmente la coordinación en la secuencia de las distintas modalidades esta cargo de equipos multidisciplinarios en centros de referencia de alto volumen (150 casos por año) (9) (10)

Para fines del presente trabajo discutiremos a la cirugía como tratamiento primario, seguido de terapias adyuvantes.

### **Cirugía primaria**

Desde la publicación del NSABP B 04 quedó claro que la radicalidad quirúrgica no ofrece ventajas oncológicas y que el manejo del tumor primario y de la axila son conceptos que deben ser abordados de forma independiente. (11)

Referente al tumor primario, hoy día hasta 80% de las pacientes, se consideran candidatas a cirugía conservadora con alguna técnica oncoplastica de reconstrucción inmediata y siempre con marcaje de lecho tumoral para el planeamiento de radioterapia adyuvante (9)

La mastectomía y sus variantes (simple, preservadora de piel, preservadora de piel y pezón), se reservan para situaciones especiales como: cáncer

inflamatorio, mala relación mama-tumor, radioterapia no disponible o contraindicada y decisión personal de la paciente. (5)(9) Un tumor multicéntrico es ya una indicación relativa de mastectomía (9)

En el carcinoma invasor de mama, un margen quirúrgico negativo, se define como la ausencia de células tumorales en tinta (9)(6)

Por otro lado, para el conocimiento del estado ganglionar axilar clásicamente se recurría a la disección radical de axila (DRA), como manejo inicial. Hoy, sabemos de acuerdo a los resultados del NSABP B32, ICBG 2301 y AARTM 048, que la realización de ganglio centinela (GC) no es inferior a la DRA con tasas similares de sobrevida global en ganglios clínicamente negativos, por lo que la DRA inicial se reserva a ganglios clínicos positivos. (9)

Posterior al GC se recomienda completar con DRA incluyendo niveles I y II en pacientes en las que el GC de forma transoperatoria o en reporte definitivo resulte con tres o mas ganglios positivos. (6)

Estudios prospectivos como ACOSOG Z0011, NSABP B32, IBCSG 23-0131 y AMAROS, respaldan la recomendación de omitir la DRA en casos seleccionados si las pacientes serán llevadas a radioterapia adyuvante. (9)

## Terapias adyuvantes

### Tratamiento sistémico adyuvante

Desde el estudio clásico de Bonadonna, publicado en 1995 quedo claro el beneficio de tratamiento sistémico adyuvante en las pacientes con cáncer de mama. (12)

Actualmente la terapia sistémica se ofrece de acuerdo a las características histopatológicas del tumor primario, la clasificación por inmunohistoquímica, el estado ganglionar axilar y la edad de la paciente (5)

Deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia antes de seis semanas posterior al tratamiento quirúrgico, pues el retraso, impacta negativamente en la probabilidad de recurrencia y muerte (6)

### Hormonoterapia

Para tumores Luminal A y B la hormonoterapia adyuvante debe indicarse al menos por 5 años, con una reducción en la recurrencia del 10-50% dependiendo de la intensidad en la expresión de receptores hormonales. (6)

En este contexto el estado hormonal de las pacientes (pre menopáusicas-postmenopáusicas) resulta determinante en la elección del tratamiento. De forma general las mujeres pre menopáusicas son tratadas con Tamoxifeno, con o sin supresión ovárica dependiendo del riesgo clínico, mientras que las mujeres postmenopáusicas idealmente se tratan con Inhibidores de aromatasa. (5)

El BIG 1-98 fue un estudio de cuatro brazos que comparó el letrozol versus tamoxifeno (cualquier tratamiento recibido durante 5 años) y tratamientos

secuenciales con ambos agentes (2 años de un seguido de 3 años del otro) en mujeres posmenopáusicas. Los resultados a largo plazo de este estudio apuntan hacia una superioridad sostenida del inhibidor de la aromatasa en comparación con tamoxifeno: en términos de SLE (HR 0,91; IC del 95%, 0,81-1,01) después de una mediana de seguimiento de 12.6 años. (13)

### Quimioterapia

Se indica quimioterapia en tumores hormonales si existen: ganglios positivos, el tumor primario es >1cm o >3cm en histologías favorables o si se dispone de firma genómica que indique alto riesgo de recurrencia. (6)

Los esquemas recomendados se basan en la aplicación de Taxanos y Antraciclinas por 4 ciclos en un periodo de 12 semanas, con un beneficio absoluto de hasta el 15%. Sin embargo las preocupaciones en toxicidad derivadas del tratamiento incluyen: cardiotoxicidad, neuropatía, fatiga, alteraciones cognitivas, síndromes menopáusicos, insuficiencia ovárica, leucemia, entre otras (10)

Por lo que el beneficio absoluto debe ser balanceado con el riesgo de sobre tratamiento.

### Radioterapia adyuvante

Posterior a cirugía conservadora de mama la adición de RT reduce 15% probabilidad de recurrencia local y a distancia a 10 años y 4% mortalidad cáncer específica 15 años, un BOOST, adiciona un beneficio del 50% en pacientes de

alto riesgo. La radiación a región axilar, se considera con GC positivo y no debe realizarse de forma rutinaria posterior a DRA. (9)(6)

Se administran 5-6 semanas de radioterapia y el inicio de la terapia, debe ser en las primeras 8 semanas posteriores a cirugía conservadora, si no se indicará quimioterapia. Luego de cirugía y quimioterapia en el primer mes y no después de 7 meses de postquirúrgico. No hay restricciones para la administración de hormoterapia y radioterapia simultanea. (6)

### **Decisión de tratamiento adyuvante**

En 2004, el NSABP B-14 demostró que hasta 78% de pacientes RE+, con ganglios negativos, tratadas solo con tamoxifeno no presentaban recurrencia en 15 años posterior al diagnóstico. (14)(15)

Por su parte el NSABP B-24, publicado en el mismo año reporto que la adición de CMF a tamoxifeno, mejoraba la sobrevida libre de recurrencia en 87% (15)

Surgió entonces la necesidad de identificar al grupo de pacientes que realmente se beneficia del uso de quimioterapia (5)(16)

El pronóstico se define como la probabilidad o riesgo de que un resultado (como muertes, complicaciones, calidad de vida, dolor o regresión de la enfermedad) se desarrolle durante un tiempo específico. (17)

Tradicionalmente para el calculo del pronóstico oncológico en pacientes con cáncer de mama, se emplearon factores clínico patológicos (tamaño tumoral, edad de la paciente, grado tumoral, subtipo molecular, estado ganglionar) que

fundamentaron la creación de herramientas matemáticas como NPI (Nottingham prognostic index) (18)

A pesar de que las características clínicas y patológicas aportan información, es ampliamente aceptado, que es inadecuado considerarlas como estándar en la toma de decisiones, sobre todo en la era de la medicina personalizada. En los últimos años se han desarrollado y validado calculadoras de riesgo genético que no solo aportan información pronóstica, si no que además predicen la respuesta a un tratamiento específico (quimioterapia), con lo que es posible tomar decisiones acertadas en términos de riesgo-beneficio. (19)

Las tendencia actual busca crear calculadoras que combinen factores clínico-patológicos además del riesgo genómico, sin embargo, aún están en proceso de validación. (16)

### **Modelos pronósticos**

Se describen en la literatura mas de 58 modelos pronósticos, los predictores más utilizados incluyen: estado ganglionar, tamaño del tumor, grado del tumor, edad al diagnóstico, y estado del receptor de estrógeno (ER). Los modelos se presentan como fórmulas de regresión, herramientas en línea, árboles de decisión, nomogramas y tablas de puntuaciones. (19)

De todos los modelos disponibles, los más validados son NPI, Adjuvant online y PREDICT. Estos dos últimos estiman el posible tiempo de supervivencia, y cuentan con la validación necesaria para ser recomendados por la AJCC en su 8ed. (2)(19)

Se han realizado estudios comparativos entre los modelos disponibles, sin demostrar superioridad entre uno u otro. (10)(17)

La principal ventaja de estas calculadoras radica en que se encuentran disponibles de forma gratuita.

En recientes fechas, la pagina web de la calculadora Adjuvant online <https://www.adjuvantonline.com>, se encuentra desactivada, por lo que centraremos nuestra atención en PREDICT v2.2.

### PREDICT V 2.2

Es una herramienta que ayuda a mostrar cómo los tratamientos para el cáncer de mama después de la cirugía primaria pueden mejorar las tasas de supervivencia, fue desarrollado en Reino Unido por la universidad de Cambridge. Las estimaciones se basan en un ajuste del modelo de regresión de riesgos y la calculadora esta disponible de forma gratuita en línea: <https://breast.predict.nhs.uk> (2)(20)

El modelo original (v1.0) se derivó del registro de información de cáncer de 5.694 mujeres tratadas en Anglia Oriental, Reino Unido entre 1999 y 2003, con un mediana de la duración del seguimiento de 5.6 años. Los modelos de mortalidad por cáncer de mama para tumores ER positivos y ER negativos se construyeron utilizando riesgos proporcionales de Cox, ajustados por factores de pronóstico conocidos y modo de detección (sintomático versus estudios de detección). Las estimaciones de supervivencia para una paciente individual se basan en la comorbilidad promedio de las mujeres con cáncer de mama de una edad similar.(20)



PREDICT fue validado originalmente usando un conjunto de datos de más de 5000 pacientes con cáncer de mama de la West Midlands Cancer Intelligence Unit también diagnosticadas durante 1999-2003 y seguidas durante una mediana de 4.8 años. Se validó además usando un conjunto de datos de British Columbia que se había utilizado previamente para una validación de Adjuvant Online. PREDICT v1.0 proporcionó estimaciones de supervivencia generales y específicas de cáncer de mama que fueron, como mínimo, tan precisas como las estimaciones de Adjuvant. (21)

La versión PREDICT v1.2, también llamado PREDICT +, agregó el estado de HER2 como predictor en la primera versión PREDICT v1.1. La versión PREDICT v1.3 agregó Ki67, mientras que la versión v2. 2 incluye la terapia hormonal extendida. (17)(20)

En las futuras versiones se pretende incluir: estado de RP, periodo libre de recurrencia, beneficio de adición en RT, además de cálculo de efectos adversos derivados del tratamiento sistémico. (20)

Actualmente la unidad de tumores mamarios del Reino Unido, interpreta los resultados de PREDICT para toma de decisiones en adición de QT, de la siguiente manera:

<b>Tabla 3. Beneficio de QT según PREDICT v2.2</b>	
<b>Beneficio adicional con quimioterapia</b>	
<b>&lt;3%</b>	quimioterapia no recomendada
<b>3-5%</b>	recomendación discutida
<b>&gt;5%</b>	quimioterapia recomendada

La indicación de QT con un beneficio de 3-5%, interpretado como riesgo intermedio, queda a discreción del médico tratante, pero se acepta que en un 50% de ocasiones, la QT será omitida. (20)

### **Firmas genómicas**

Las pruebas de expresión genética, se consideran un apoyo en la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante, tienen la ventaja de ser reproducibles y están validadas en tumores RE/RP +, HER2-, estadios clínicos I, II. (2)

De las firmas descritas, en México están disponibles: Oncotype, Mamaprint, Endopredict y PAM50 (6), en el INCAN se cuenta únicamente con Oncotype, por lo que nos enfocamos en su descripción:

#### **ONCOTYPE**

Es una prueba de 21 genes con valor predictivo y pronóstico. Esta indicada idealmente en tumores de 1.1 a 5cm, o de 0.5 a 1cm con alguna característica desfavorable: moderado o pobremente diferenciado, invasión linfovascular.(15)

Genera un puntaje de recurrencia RS (recurrence score) que va del 0 al 100. (15)

Su utilidad clínica tomo relevancia posterior a los resultados del TAILORx un estudio prospectivo aleatorizado fase III, que reclutó a 6 711 mujeres, el objetivo principal del estudio fue demostrar la no inferioridad del tratamiento endocrino solo frente al combinación de quimioterapia y tratamiento endocrino en términos

de iDFS, con un margen superior del 32,2% (HR = 1,322) aceptado por no inferioridad. Después de una mediana de seguimiento de 90 meses, la no inferioridad se demostró en el tratamiento endocrino solo (tasa de SSEi: 83,3% con tratamiento endocrino frente al 84,3% con quimioterapia más endocrino tratamiento, HR 1,08; IC del 95%, 0,94-1,24). No se observó diferencia de SG entre ambos grupos (93,9% con tratamiento endocrino vs 93,8% con quimioterapia más tratamiento endocrino). Estos resultados han tenido un gran impacto en la práctica clínica, demostrando que la quimioterapia se puede omitir con seguridad un grupo de pacientes, evitando posibles toxicidades. (22)

En el contexto de ganglios positivos: el estudio RxPONDER, un estudio aleatorizado que incluyó 5015 pacientes con cáncer de mama en estadio II / III, con uno a tres ganglios afectados, tenía como objetivo determinar qué pacientes se beneficiarían de quimioterapia y cuáles podrían evitarla con seguridad. En diciembre 2020 se publicaron los resultados pre eliminares, donde no se observó que las mujeres posmenopáusicas con resultados de Recurrence Score de 0 a 25 no mostraran beneficio con la adición de quimioterapia y por tanto pueden evitar los efectos secundarios asociados del tratamiento. Es importante destacar que no se observó ningún beneficio independientemente del número de ganglios afectados, el grado del tumor o el tamaño. (23)

Los primeros resultados también demostraron, después de una mediana de cinco años de seguimiento, las mujeres pre menopáusicas con resultados de Recurrence Score de 0 a 25 tenían un beneficio de quimioterapia

estadísticamente significativo, con una mejora promedio en las tasas de recurrencia a distancia a los 5 años de 3 %. Aproximadamente el 85% de las mujeres con enfermedad con ganglios positivos tienen resultados en la puntuación de recurrencia de 0 a 25. (23)

Se acepta según los resultados de los ensayos mencionados, el uso de quimioterapia adyuvante, basado en RS como se indica:

<b>Tabla 4. Beneficio de QT según RS</b>	
Puntaje ONCOTYPE RS 0-100	
<b>Ganglios negativos</b>	<p>&gt;50 años</p> <p>0-25 NO QT</p> <p>26-100 BA QT 15%</p> <p>&lt;50 años</p> <p>0-15 NO QT</p> <p>16-20 BA QT 1.6%</p> <p>21-25 BA QT 6.5%</p> <p>26-100 BA QT 15%</p>
<b>Ganglios positivos 1-3 ganglios</b>	<p>&lt;25</p> <p>Pre menopáusicas</p> <p>Beneficio de QT: disminución del 46% SLR y 53% mortalidad. BA QT 1.3%</p> <p>Postmenopáusicas</p> <p>No beneficio de QT</p>

Tomando en cuenta el resultado del RS se ha demostrado una reducción de hasta 30% en la indicación de esquemas de QT. (24)

## **Impacto económico del tratamiento de cáncer de mama en México**

En el México y en el mundo el tratamiento del cáncer de mama, continua siendo un problema de salud pública. (5)

Específicamente en América Latina, se espera un incremento en el número de casos de hasta el 60% para el 2030. El incremento de casos en México llega hasta 26.1 casos por cada 1000,000 mujeres mayores de 25 años. (6)

Se sabe que más de la mitad de casos, en países de tercer mundo se diagnostican en etapas clínicas III y IV, siendo la edad promedio de diagnóstico, los 52 años, lo que significa un impacto económico derivado del tratamiento per se y la pérdida de hasta 21 años de vida saludable (2), (6)

Sin embargo, el desgaste del sistema de salud en el país referente al cáncer de mama, no solo se explica por diagnóstico tardío (6). En México, 60-90% de las pacientes diagnosticadas en etapas tempranas, tratadas con cirugía primaria, serán enviadas a quimioterapia, a pesar de que el beneficio no sea claro en todos los casos. Un abuso en la indicación de quimioterapia, deriva costos en términos de efectos adversos y consumo de recursos. (24)

En 2015, Bargallo probó que si se cuenta con resultado de ONCOTYPE, de acuerdo al RS la decisión en la indicación de tratamiento adyuvante evita QT hasta en 27% de casos. (24)

En el mismo año, este mismo grupo de estudio demostró que aproximadamente el 66% de pacientes consideradas a quimioterapia, antes de conocer el

resultado de RS finalmente recibieron solo terapia hormonal después de considerar los resultados. Además, aproximadamente el 10% de las previamente asignadas a la terapia hormonal sola cambiaron su recomendación para agregar quimioterapia. Esta asignación de terapia optimizada condujo a una mejora de la esperanza de vida media en 0,068 años por paciente y a un aumento de los costes directo en 1707 MXN [129 dólares estadounidenses (USD) de 2011] por paciente en comparación con la atención habitual. Esto se equipara a una relación costo-efectividad incremental (ICER) de MXN 25,244 (USD 1914) por año de vida ganado (25)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el Instituto Nacional de Cancerología la decisión del tratamiento adyuvante en cáncer de mama posterior al procedimiento quirúrgico primario en etapas tempranas, recae en el consenso tomado en la unidad funcional de tumores mamarios.

Donde se consideran factores clínicos y patológicos con ayuda de herramientas como PREDICT v2.2, y en ocasiones el resultado de RS calculado por ONCOTYPE.

El acceso a ONCOTYPE esta restringido por el costo económico que representa, asumiendo que resulta más rentable la utilización de herramientas gratuitas como PREDICT v2.2 que el gasto que implica la firma ONCOTYPE.

Consideramos oportuno evaluar en términos de costo-utilidad la correlación entre el uso de ONCOTYPE y PREDICT v2.2 para la toma de decisiones de tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Buscar la correlación entre el calculo de PREDICT v2.2 y el resultado de RS-OCOTYPE.

### **Objetivos específicos**

- Identificar si existe un grupo de pacientes, que se beneficie en base a PREDICT v2.2, de la obtención de RS-OCOTYPE para la decisión de tratamiento adyuvante.
- Identificar el valor para la institución del uso de ONCOTYPE o su omisión en la decisión de tratamiento adyuvante.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio**

Por el área de estudio: Clínico

Por el diseño: Descriptivo

Por la maniobra de intervención: No experimental

Por el seguimiento en la temporalidad: Cohorte retrospectivo

Por el tipo de recolección de datos: Retrospectivo.

### **Población de estudio**

Pacientes del Instituto nacional de cancerología con diagnóstico de cáncer de mama temprano, tratadas de Febrero 2011 a Febrero 2021.

### **Tamaño de muestra**

No fue necesario toma una muestra probabilística ya que se incluyeron en el estudio la totalidad de pacientes de la población de estudio.

### **Criterios de inclusión**

- Mujeres de entre 18-85 años
- Histologías correspondientes a cáncer de mama ductal, lobulillar o mixto.
- Estadios clínicos IA, IB, IIA, IIB
- Subtipo molecular Luminal A y Luminal B (receptores hormonales positivos y HER2 negativo).
- Resultado de RS-Oncotype, disponible en expediente

- Información clínica completa para calculo de PREDICT v2.2.

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes no sesionadas en unidad funcional de adyuvancia.
- Pacientes no sometidas a evaluación ganglionar (ganglio centinela o disección axilar)
- Pacientes que recibieron neoadyuvancia.
- Pacientes con cáncer de mama recurrente, o con antecedente de un segundo primario.

### **Criterios de Eliminación**

- Pacientes con resultado de RS-ONCOTYPE no concluyente-insuficiente
- Pacientes que posterior a la obtención de RS-ONCOTYPE resultaron triple negativo o HER2 positivo.

## METODOLOGÍA

Se buscaron en el sistema INCANET del INCAN, las características clínico-patológicas de las pacientes de la población de estudio, además del resultado de RS y se creó una base de datos en programa EXCEL.

Para interpretar correctamente los resultados, la población se dividió en dos grupos: Ganglios positivos y ganglios negativos, estos grupos se subdividieron tomando en cuenta el estado hormonal: Pre menopáusicas, postmenopáusicas.

Para cada uno de los subgrupos (ganglios positivos y negativos) se realizó un análisis descriptivo.

Los gráficos de dispersión de correlación entre resultados (riesgo bajo, intermedio y alto) de PREDICT y RS-ONCOTYPE fueron analizados utilizando el coeficiente de correlación de Spearman.

Se definió el algoritmo de tratamiento (HT o HT+QT) dependiendo de los resultados de RS-ONCOTYPE o PREDICT, en ganglios positivos y negativos, de acuerdo a los siguientes puntos de corte:

*PREDICT v2.2 (Beneficio adicional por uso de quimioterapia).*

- Riesgo bajo: <3%: Hormonoterapia
- **Riesgo intermedio >3-5%: 50% Hormonoterapia + Quimioterapia**
- **Riesgo alto >5%: Quimioterapia+ Hormonoterapia**

*ONCOTYPE: (RS)*

PREMENOPAUSICAS: Ganglios negativos

- Riesgo bajo: 0-15: Hormonoterapia
- **Riesgo intermedio: 16-25: Hormonoterapia + Quimioterapia**
- **Riesgo alto: > o igual a 26: Hormonoterapia + Quimioterapia**

POSTMENOPAUSICAS: Ganglios negativos

- Riesgo bajo: 0-10: Hormonoterapia
- Riesgo intermedio: 11-25: Hormonoterapia
- **Riesgo alto: > o igual a 26: Hormonoterapia + Quimioterapia**

PREMENOPAUSICAS: Ganglios positivos.

- Riesgo bajo: 0-10: Hormonoterapia
- **Riesgo intermedio: 11-25: Hormonoterapia + Quimioterapia**
- **Riesgo alto: > o igual a 26: Hormonoterapia + Quimioterapia**

POSTMENOPAUSICAS: Ganglios positivos

- Riesgo bajo: 0-15: Hormonoterapia
- Riesgo intermedio: 16-25: Hormonoterapia
- **Riesgo alto: > o igual a 26: Hormonoterapia + Quimioterapia**

La correlación en toma de decisión de tratamiento adyuvante, se expreso con coeficiente kappa.

Los costos promedios utilizados para el análisis, se definieron de acuerdo al estudio de Bargallo 2015, considerando costos INCAN, se expresaron en pesos mexicanos (25):

- Oncotype test: 42871 MXM
- Hormoterapia por año: 5972 MXM
- Esquema de quimioterapia: 154133 MXM
- Costo promedio de la progresión/recurrencia: 404907 MXM
- Costo promedio de los eventos adversos de la quimioterapia por esquema 14013.87 MXM

El análisis de costos, por paciente, se realizo según el siguiente cálculo:

Costos si se cuenta con Oncotype

		Tratamiento Oncotype	
		HT	HT-QT
Tratamiento Predict	HT	Oncotype Hormonoterapia	Oncotype Horomoterapia Esquema de quimioterapia Efectos de quimioterapia
	HT-QT	Oncotype Hormonoterapia	Oncotype Hormonoterapia Esquema de quimioterapia Efectos de quimioterapia

Costos si no se cuenta con Oncotype

		Tratamiento Oncotype	
		HT	HT-QT
Tratamiento Predict	HT	Hormonoterapia	Hormonoterapia Progresión- recurrencia
	HT-QT	Hormonoterapia Esquema de quimioterapia Efectos de quimioterapia	Hormonoterapia Esquema de quimioterapia Efectos de quimioterapia

## RESULTADOS

Se encontraron 521 pacientes que cumplían con criterios de inclusión. Posterior a la aplicación de criterios de exclusión y eliminación, se incluyeron 419 pacientes para el análisis de datos.

241 pacientes se reportaron con ganglios positivos y 178 con ganglios negativos. Las características demográficas en medias y medianas de ambos grupos se describen a continuación:

**Tabla 5 Características demográficas de la población**

	Ganglios axilares				Total			
	Positivos		n	Negativos		n		
n			241			178	419	
Edad al diagnóstico	52.85 años		(34-85)	53.66 años		(30-85)		
Tipo histológico	Ductal	23%	203	Ductal	83.1%	148		
	Lobulillar	1.8%	16	Lobulillar	5.6%	10		
	Mixto	27.3%	22	Mixto	11.2%	20		
Tamaño tumoral	10.51mm		(5-80)	24.61mm		(5-74)		
Estadio clínico	EC IA	2.1%	20	EC IA	38.8%	69		
	EC IB	0.3%	4	EC IB	0%	0		
	EC IIA	13.9%	24	EC IIA	53.9%	96		
	EC IIB	10.5%	93	EC IIB	7.3%	13		
Grado histológico	1	14.5%	35	1	21.3%	38		
	2	63.9%	154	2	58.4%	104		
	3	21.57%	52	3	19.7%	35		
Núm. de ganglios positivos	1.37		(1-3)	*				
Estado hormonal	Pre menopáusicas		52.7%	127	Pre menopáusicas		44.9%	80
	Postmenopáusicas		47.3%	114	Postmenopáusicas		55.1%	98

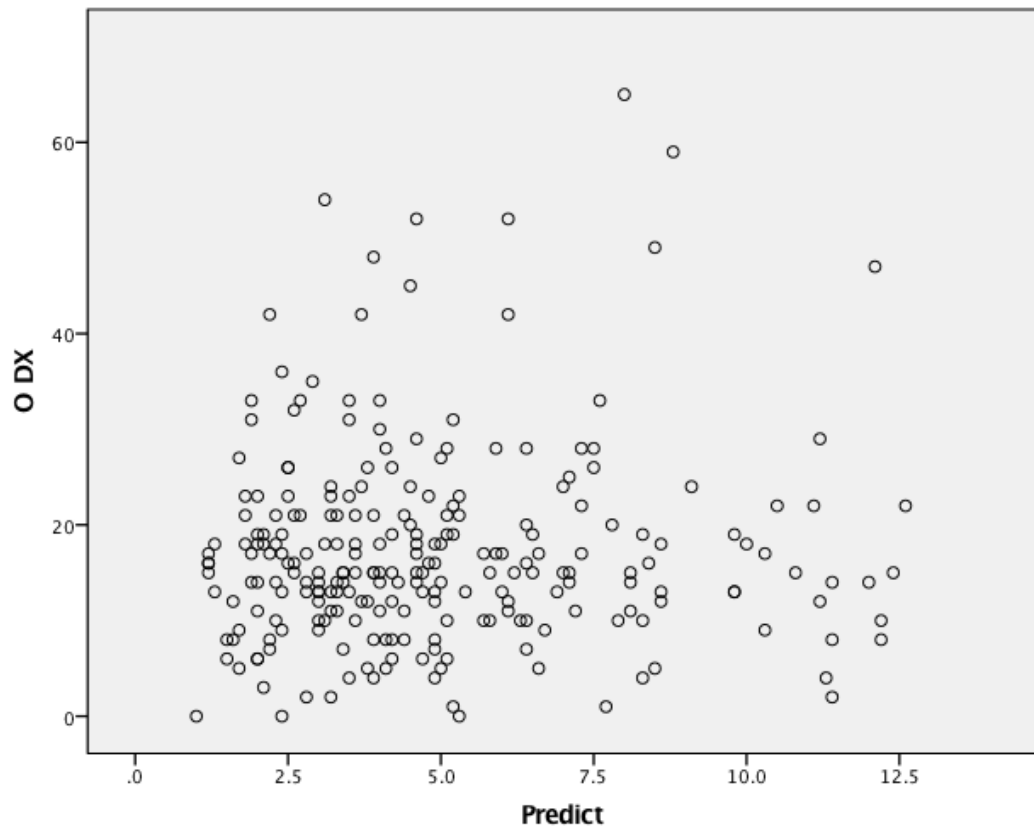
## GANGLIOS POSTIVOS

Riesgo Predict /Riesgo RS Ganglios positivos

		Riesgo oncoctype			Total
		Bajo	Intermedio	Alto	
Riesgo Predict	Bajo	40	53	5	98
	% Riesgo Predict	40.8%	54.1%	5.1%	100.0%
	% Riesgo oncoctype	50.0%	43.4%	12.8%	40.7%
	% Total	16.6%	22.0%	2.1%	40.7%
Intermedio		30	38	12	80
	% Riesgo Predict	37.5%	47.5%	15.0%	100.0%
	% Riesgo oncoctype	37.5%	31.1%	30.8%	33.2%
	% Total	12.4%	15.8%	5.0%	33.2%
Alto		10	31	22	63
	% Riesgo Predict	15.9%	49.2%	34.9%	100.0%
	% Riesgo oncoctype	12.5%	25.4%	56.4%	26.1%
	% Total	4.1%	12.9%	9.1%	26.1%
Total		80	122	39	241
	% Riesgo Predict	33.2%	50.6%	16.2%	100.0%
	% Riesgo oncoctype	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	33.2%	50.6%	16.2%	100.0%



Gráfica de dispersión: Predict \* RS-Oncotype Ganglios positivos



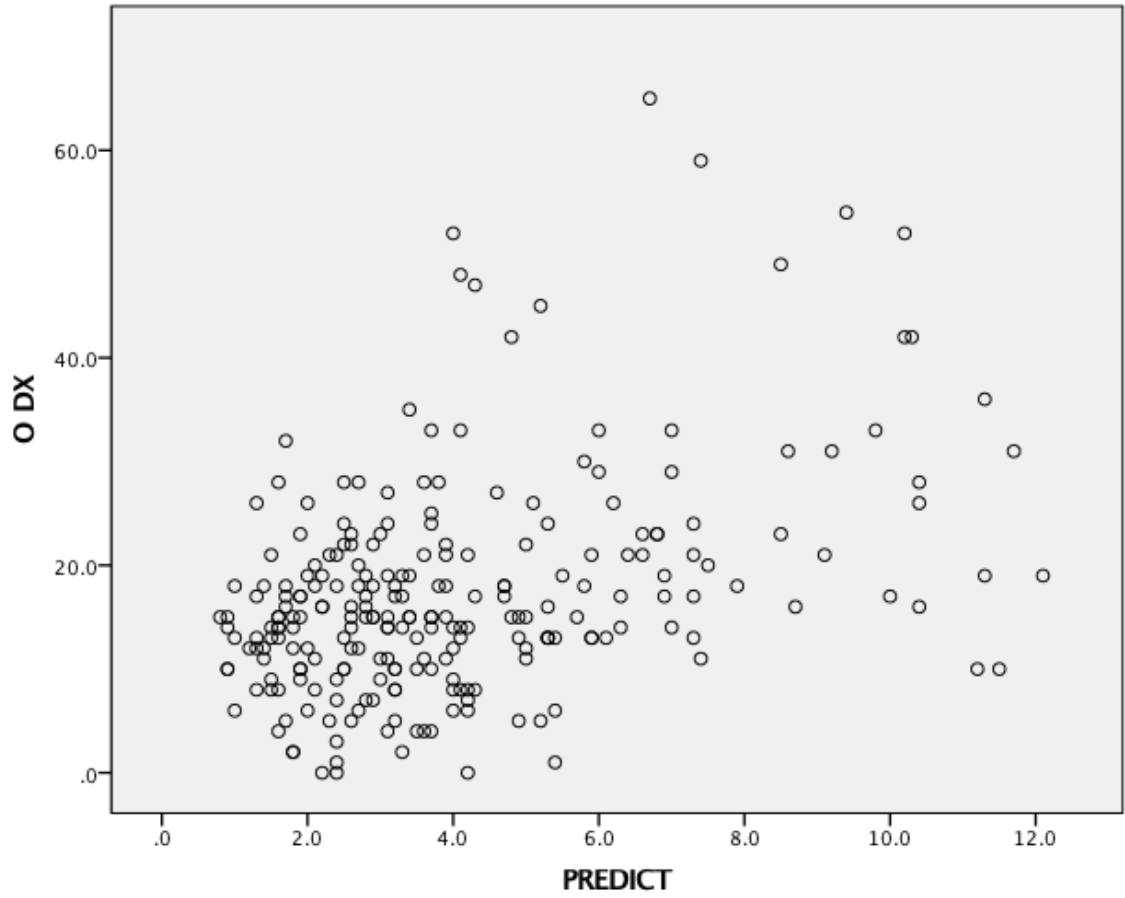
Spearman  $r = 0.015$  ( $p = 0.8$ )

## RIESGO POR ESTADO HORMONAL

### PREMENOPAUSICAS

#### RO \* RP PREMENOPAUSICAS GANGLIOS POSITIVOS

		Riesgo Predict			Total
		Bajo	Intermedio	Alto	
Riesgo	Bajo	13	8	3	24
Oncotype	% RO	54.2%	33.3%	12.5%	100.0%
	% RP	24.5%	19.5%	9.1%	18.9%
	% Total	10.2%	6.3%	2.4%	18.9%
	Intermedio	38	27	21	86
	% RO	44.2%	31.4%	24.4%	100.0%
	% RP	71.7%	65.9%	63.6%	67.7%
	% Total	29.9%	21.3%	16.5%	67.7%
	Alto	2	6	9	17
	% RO	11.8%	35.3%	52.9%	100.0%
	% RP	3.8%	14.6%	27.3%	13.4%
	% Total	1.6%	4.7%	7.1%	13.4%
Total		53	41	33	127
	% RO	41.7%	32.3%	26.0%	100.0%
	% RP	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	41.7%	32.3%	26.0%	100.0%

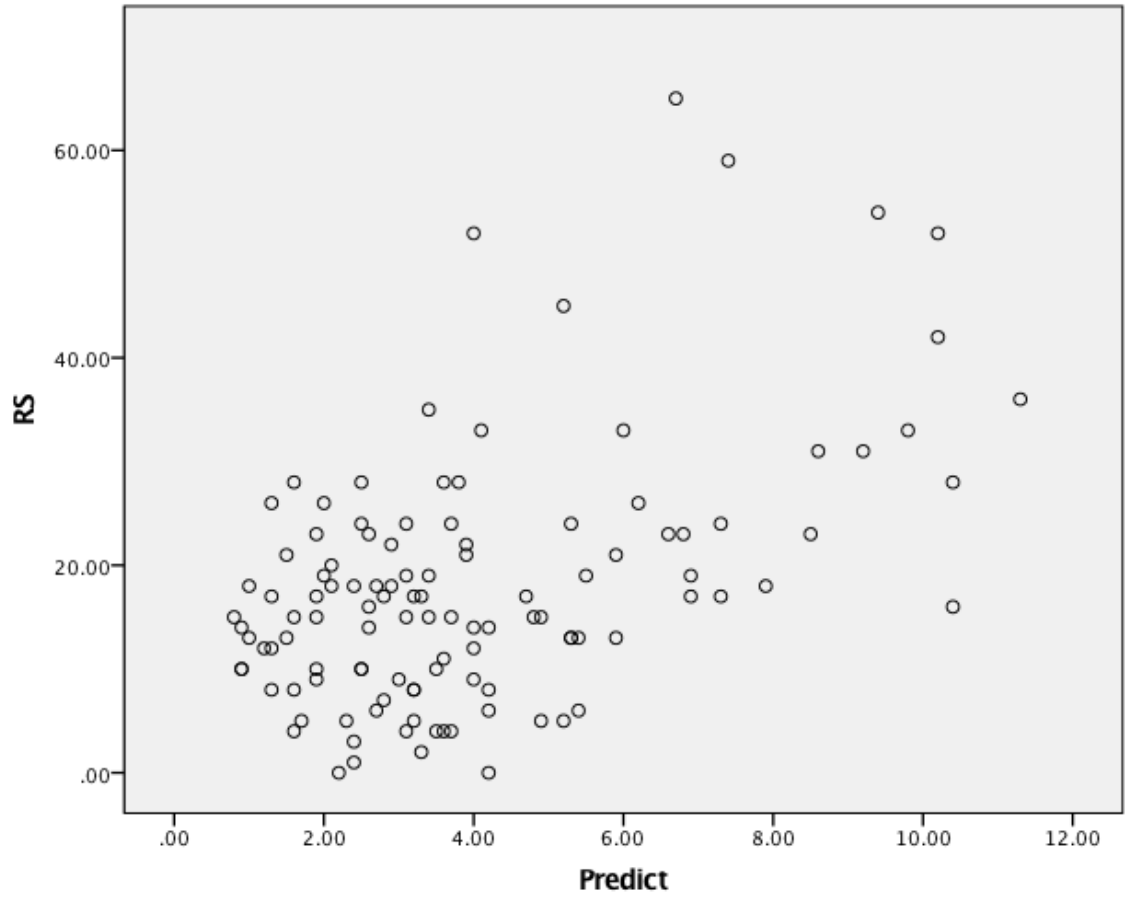


Spearman  $r = 0.268$  ( $p = 0.02$ )

**POSTMENOPAUSICAS**

**RP \* RO Crosstabulation POSTMENOPAUSICAS GANGLIOS  
POSITIVOS**

		Riesgo Oncotype			Total
		Bajo	Intermedio	Alto	
Riesgo Predict	Bajo	27	15	3	45
	% RP	60.0%	33.3%	6.7%	100.0%
	% RO	48.2%	41.7%	13.6%	39.5%
	% Total	23.7%	13.2%	2.6%	39.5%
	Intermedio	22	11	6	39
	% RP	56.4%	28.2%	15.4%	100.0%
	% RO	39.3%	30.6%	27.3%	34.2%
	% Total	19.3%	9.6%	5.3%	34.2%
	Alto	7	10	13	30
	% RP	23.3%	33.3%	43.3%	100.0%
	% RO	12.5%	27.8%	59.1%	26.3%
	% Total	6.1%	8.8%	11.4%	26.3%
Total		56	36	22	114
	% RP	49.1%	31.6%	19.3%	100.0%
	% RO	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	49.1%	31.6%	19.3%	100.0%



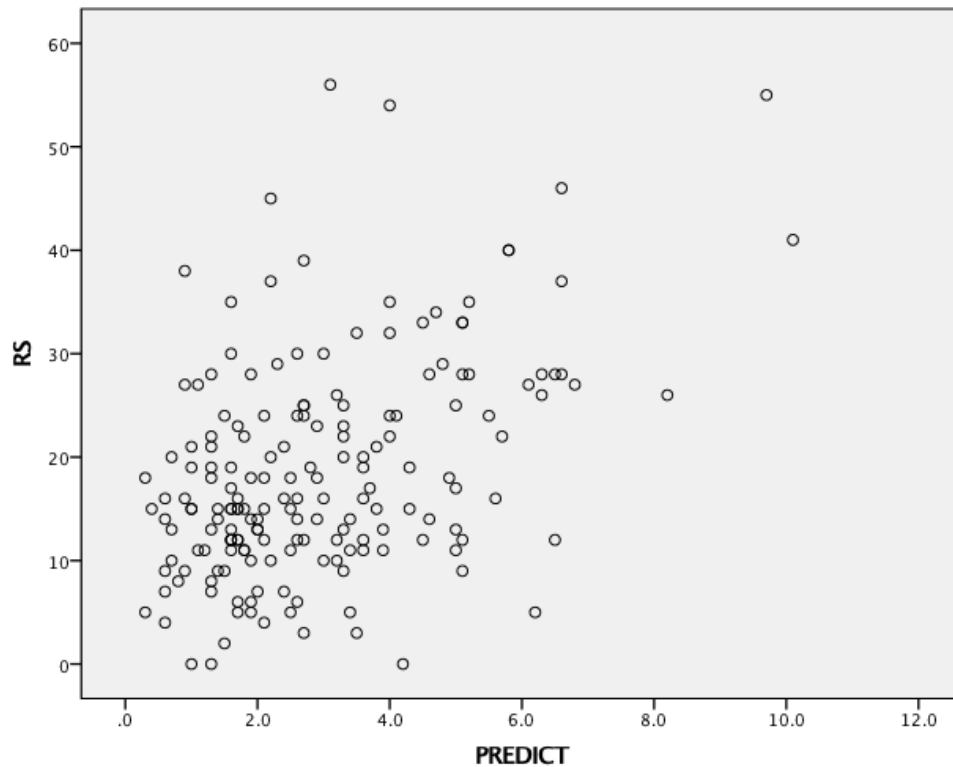
Spearman  $r = 0.337$  ( $p = 0.00$ )

## GANGLIOS NEGATIVOS

Riesgo Predict /Riesgo RS Ganglios negativos

		Riesgo RS			Total
		Bajo	Intermedio	Alto	
Riesgo Predict	Bajo	49	46	13	108
	%	27.5%	25.8%	7.3%	60.1%
	Intermedio	11	24	10	45
	%	6.2%	13.5%	5.6%	25.3%
	Alto	4	3	18	25
	%	2.2%	1.7%	10.1%	14.0%
Total		64	73	41	178
		36.0%	41.0%	23.0%	100.0%

Gráfica de dispersión Predict \* RS-Oncotype Ganglios negativos



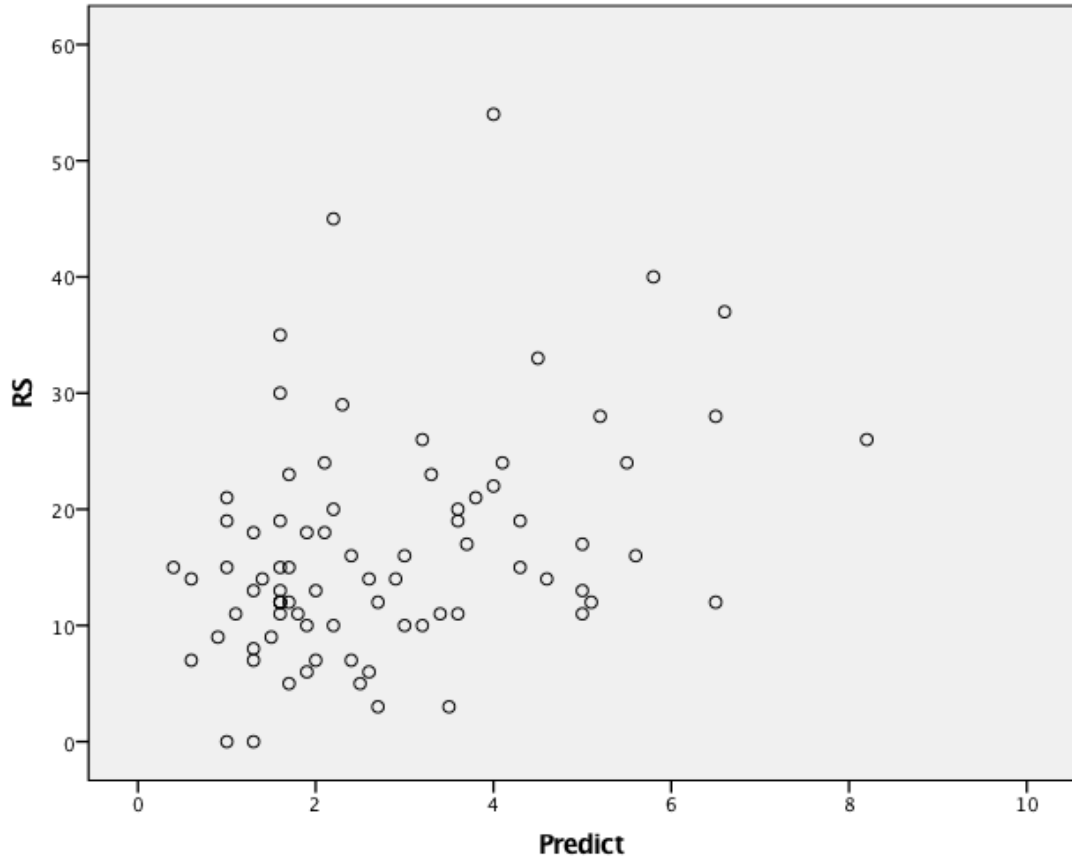
Spearman  $r = 0.370$  ( $p = 0.000$ )

## RIESGO POR ESTADO HORMONAL

### PREMENOPAUSICAS

#### RP \* RO PREMENOPAUSICAS GANGLIOS NEGATIVOS

		RO			Total
		Bajo	Intermedio	Alto	
RP	Bajo	36	11	4	51
	% RP	70.6%	21.6%	7.8%	100.0%
	% RO	78.3%	50.0%	33.3%	63.7%
	% Total	45.0%	13.8%	5.0%	63.7%
	Intermedio	8	9	3	20
	% RP	40.0%	45.0%	15.0%	100.0%
	% RO	17.4%	40.9%	25.0%	25.0%
	% Total	10.0%	11.3%	3.8%	25.0%
	Alto	2	2	5	9
	% RP	22.2%	22.2%	55.6%	100.0%
	% RO	4.3%	9.1%	41.7%	11.3%
	% Total	2.5%	2.5%	6.3%	11.3%
Total	46	22	12	80	
% RP	57.5%	27.5%	15.0%	100.0%	
% RO	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
% Total	57.5%	27.5%	15.0%	100.0%	



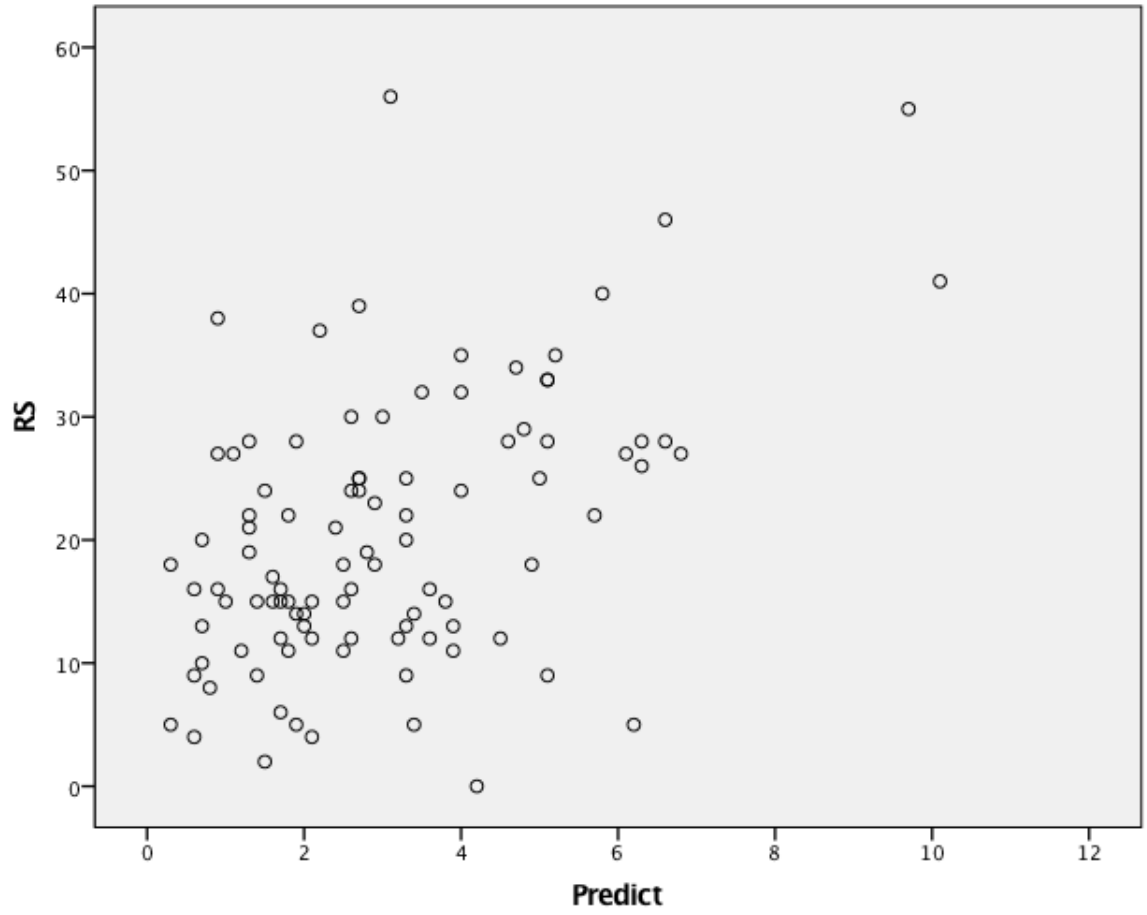
Spearman  $r = 0.395$  ( $p = 0.000$ )



## POSTMENOPAUSICAS

### RP \* RO POSTMENOPAUSICAS GANGLIOS NEGATIVOS

		RO			Total
		Bajo	Intermedio	Alto	
RP	Bajo	13	35	9	57
	% RP	22.8%	61.4%	15.8%	100.0%
	% RO	72.2%	68.6%	31.0%	58.2%
	% Total	13.3%	35.7%	9.2%	58.2%
	Intermedio	3	15	7	25
	% RP	12.0%	60.0%	28.0%	100.0%
	% RO	16.7%	29.4%	24.1%	25.5%
	% Total	3.1%	15.3%	7.1%	25.5%
	Alto	2	1	13	16
	% RP	12.5%	6.3%	81.3%	100.0%
	% RO	11.1%	2.0%	44.8%	16.3%
	% Total	2.0%	1.0%	13.3%	16.3%
Total		18	51	29	98
% RP		18.4%	52.0%	29.6%	100.0%
% RO		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
% Total		18.4%	52.0%	29.6%	100.0%



Spearman  $r = 0.377$  ( $p = 0.000$ )

**DECISIÓN TERAPEUTICA  
GANGLIOS NEGATIVOS**

**Tratamiento Predict \* Tratamiento Oncotype GANGLIOS NEGATIVOS**

		Tratamiento Oncotype		Total
		HT	HT-QT	
Tratamiento Predict	HT	84	24	108
	% TXP	77.8%	22.2%	100.0%
	% TxO	73.0%	38.1%	60.7%
	% Total	47.2%	13.5%	60.7%
	HT-QT	31	39	70
	% TXP	44.3%	55.7%	100.0%
	% TxO	27.0%	61.9%	39.3%
	% Total	17.4%	21.9%	39.3%
	Total	115	63	178
% TXP	64.6%	35.4%	100.0%	
% TxO	100.0%	100.0%	100.0%	
% of Total	64.6%	35.4%	100.0%	

Correlación 69.1% Kappa 0.341

## PREMENOPAUSICAS

### Tratamiento Predict-Oncotype PREMENOPAUSICAS GANGLIOS NEGATIVOS

		HT-QT		Total
		HT	2.00	
TxP	HT	36	15	51
	% TxP	70.6%	29.4%	100.0%
	% TxO	78.3%	44.1%	63.7%
	% Total	45.0%	18.8%	63.7%
HT-QT		10	19	29
	% TxP	34.5%	65.5%	100.0%
	% TxO	21.7%	55.9%	36.3%
	% Total	12.5%	23.8%	36.3%
Total		46	34	80
	% TxP	57.5%	42.5%	100.0%
	% TxO	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	57.5%	42.5%	100.0%

Correlación 68.8% Kappa 0.348

## POSTMENOPAUSICAS

### Tratamiento Predict-Oncotype POSTMENOPAUSICAS GANGLIOS NEGATIVOS

		Tratamiento Oncotype		Total
		HT	HT-QT	
Tratamiento	HT	48	9	57
Predict	% TxP	84.2%	15.8%	100.0%
	% TxO	69.6%	31.0%	58.2%
	% Total	49.0%	9.2%	58.2%
	HT-QT	21	20	41
Total	% TxP	51.2%	48.8%	100.0%
	% TxO	30.4%	69.0%	41.8%
	% Total	21.4%	20.4%	41.8%
	% TxP	70.4%	29.6%	100.0%
Total	% TxO	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	70.4%	29.6%	100.0%

Correlación 69.4% Kappa 0.344

## GANGLIOS POSITIVOS

### Tratamiento Predict \* Tratamiento Oncotype GANGLIOS POSITIVOS

		Tratamiento Oncotype		Total
		HT	HT-QT	
Tratamiento Predict	HT	42	56	98
	% TxP	42.9%	57.1%	100.0%
	% TxO	46.2%	37.3%	40.7%
	% Total	17.4%	23.2%	40.7%
	HT-QT	49	94	143
	% TxP	34.3%	65.7%	100.0%
	% TxO	53.8%	62.7%	59.3%
% Total	20.3%	39.0%	59.3%	
Total		91	150	241
	% TxP	37.8%	62.2%	100.0%
	% TxO	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	37.8%	62.2%	100.0%

Correlación 56.4% Kappa 0.087

## PREMENOPAUSICAS

### Tratamiento Predict-Oncotype PREMENOPAUSICAS GANGLIOS POSITIVOS

		Tratamiento Oncotype		Total
		HT	HT-QT	
Tratamiento Predict	HT	13	40	53
	% TxP	24.5%	75.5%	100.0%
	% TxO	54.2%	38.8%	41.7%
	% Total	10.2%	31.5%	41.7%
	HT-QT	11	63	74
	% TxP	14.9%	85.1%	100.0%
	% TxO	45.8%	61.2%	58.3%
% Total	8.7%	49.6%	58.3%	
Total		24	103	127
	% TxP	18.9%	81.1%	100.0%
	% TxO	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	18.9%	81.1%	100.0%

Correlación 59.8% Kappa 0.105

## POSTMENOPAUSICAS

### Tratamiento Predict-Oncotype POSTMENOPAUSICAS GANGLIOS POSITIVOS

		Tratamiento Oncotype		Total
		HT	HT-QT	
Tratamiento Predict	HT	42	3	45
	% TxP	93.3%	6.7%	100.0%
	% TxO	46.2%	13.0%	39.5%
	% Total	36.8%	2.6%	39.5%
	HT-QT	49	20	69
	% TxP	71.0%	29.0%	100.0%
	% TxO	53.8%	87.0%	60.5%
% Total	43.0%	17.5%	60.5%	
Total		91	23	114
	% TxP	79.8%	20.2%	100.0%
	% TxO	100.0%	100.0%	100.0%
	% Total	79.8%	20.2%	100.0%

Correlación 54.3% Kappa 0.189



Costos si se cuenta con Oncotype (calculado por paciente)

		Tratamiento Oncotype	
		HT	HT-QT
	HT		
Tratamiento Predict	Oncotype	42871	42871
	Horomoterapia	5972	5972
	Esquema de QT		154133
	Efectos de quimioterapia		14013
	Total	48843	216989
	HT-QT		
Tratamiento Predict	Oncotype	42871	42871
	Hormonoterapia	5972	5972
	Esquema de QT		154133
	Efectos de quimioterapia		14013
	Total	48843	216989

\*Los costos se expresan en pesos mexicanos MXM

Costos si no se cuenta con Oncotype (calculado por paciente)

		Tratamiento Oncotype	
		HT	HT-QT
	HT		
Tratamiento Predict	Hormonoterapia	5972	5972
	Progresión-recurrencia		404907
	Total	5972	410879
	HT-QT		
Tratamiento Predict	Hormonoterapia	5972	5972
	Esquema de QT	154133	154133
	Efectos de quimioterapia	14013	14013
	Total	174118	174118

\*Los costos se expresan en pesos mexicanos MXM

## DISCUSIÓN

A pesar del costo de ONCOTYPE, considerado como elevado para algunos centros de atención oncológica. Varios estudios realizados en Europa, América del Norte, América Latina y Asia han respaldado la rentabilidad de la firma genética, con la descripción de diferentes modalidades para interpretar "el costo" de utilizar Oncotype DX. (25)(26)(27)(28).

En 2015, un estudio realizado en el INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA se demostró que la asignación de adyuvancia optimizada mejora la esperanza de vida media en 0,068 años por paciente, con una relación costo-efectividad incremental (ICER) de MXN 25,244 (USD 1914) por año de vida ganado (25)

Nuestro estudio, en términos mas prácticos, demuestra que resulta mas costoso omitir quimioterapia en una paciente, en la que estaría indicada, al no contar con una firma genética como ONCOTYPE (410879 MXM) vs invertir en ONCOTYPE (216989 MXM) e indicar quimioterapia de forma efectiva. En el otro polo de la situación, al no contar con firma genética, indicar quimioterapia como sobre tratamiento cuando no se ofrece un beneficio claro resulta en costos elevados (174118 MXM) vs invertir en la firma y ahorrar un esquema no necesario (48843 MXM).

Es evidente que pensado en este sentido, lo ideal seria predecir al grupo de pacientes que pueden omitir de forma segura el costo de ONCOTYPE siendo asignadas al tratamiento ideal, ya sea HT o QT sin impacto en su pronostico oncológico. (10) (17)(19).

Dentro de los modelos matemáticos disponibles, PREDICT V2.2, ya validado y recomendado por la AJCC se ha propuesto como una alternativa rentable, sobre todo por su gratuidad (2) (19) (20)

Existen trabajos, que buscan la correlación entre los resultados de PREDICT V2.2 y ONCOTYPE. Hillyar encontró una correlación calculada por Spearman de  $r=0.34$  ( $p=0.0193$ ), similar a lo reportado en nuestro grupo de ganglios negativos  $r=0.268$  ( $p=0.02$ ), a pesar de que en este mismo trabajo su mejor correlación la reportan en riesgo bajo-bajo con  $r=0.76$ , su población de estudio es heterogénea, por lo que lo consideramos poco válido (29)

Goldvaser, al dicotomizar los riesgos clínicos y genéticos en bajo y intermedio-alto riesgo reporta una concordancia del 75% con un  $K=0.284$ , nuevamente con población heterogénea. A diferencia de nuestro estudio en donde, las poblaciones están divididas de acuerdo a su comportamiento clínico, mostrando la mayor correlación en el grupo de ganglios negativos, postmenopausicas Correlación 69.4% Kappa 0.344.

## **CONCLUSIONES**

En la decisión de tratamiento adyuvante, contar con herramientas pronósticas, resulta imperativo.

El acceso a firmas genómicas, no puede estar limitado por el costo que representan. La aplicación de calculadoras de riesgo gratuitas como PREDICT v2.2 no reemplazan la utilidad de ONCOTYPE en la toma de decisiones, aunque pudieran considerarse de forma segura para pacientes de bajo riesgo, ganglios negativos.

Las principales limitantes de este estudio, radican en su naturaleza retrospectiva, y en que se tomaron en cuenta costos desactualizados, al ser los únicos disponibles en la literatura.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Labrèche F, Goldberg MS, Hashim D, Weiderpass E. Breast cancer. *Occup Cancers*. 2020;4:17–38.
2. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth Edi. Mahul B. Amin, MD F, editor.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. International Agency for Research on Cancer 2020. *Glob Cancer Obs Cancer Today* [Internet]. 2020;419:1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
4. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10286):1750–69. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
5. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9472):1727–41.
6. Cárdenas-Sánchez J, Erazo Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gac Mex Oncol*. 2019;18(3):141–231.
7. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer Breast Cancer. *J R Soc Med* [Internet]. 2016;70(8):515–7. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
8. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018;23(5):556–65.
9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(8):1194–220. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
10. Caparica R, Brandão M, Piccart M. Systemic treatment of patients with early breast cancer: recent updates and state of the art. *Breast* [Internet]. 2019;48:S7–20. Available

from: [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(19\)31115-4](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(19)31115-4)

11. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347(8):567–75.
12. Bonnadona Gianni. Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer — The Results of 20 Years of Follow-up. *neww Engl J Med.* 1995;332(14):1–6.
13. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlertsen B, De Azambuja E, et al. Adjuvant letrozole and tamoxifen alone or sequentially for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Long-term follow-up of the BiG 1-98 trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(2):105–14.
14. Fisher PB, Jeong JH, Bryant PJ, Anderson S, Dignam J, Fisher PER, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: Long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet.* 2004;364(9437):858–68.
15. Markopoulos C, Hyams DM, Gomez HL, Harries M, Nakamura S, Traina T, et al. Multigene assays in early breast cancer: Insights from recent phase 3 studies. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2020;46(4):656–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.10.019>
16. Sparano JA, Crager MR, Tang G, Gray RJ, Stemmer SM, Shak S. 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.* 2021;39(6):557–64.
17. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: A systematic review. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1–18.
18. Oakman C, Bessi S, Zafarana E, Galardi F, Biganzoli L, Di Leo A. Recent advances in systemic therapy. New diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2009;11(2).

19. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2018;52:56–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.08.010>
20. NHS. Predict Breast [Internet]. University of Cambridge. 2020. Available from: <https://breast.predict.nhs.uk/about/technical/publications>
21. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2011;37(5):411–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2011.02.001>
22. McVeigh TP, Kerin MJ. Clinical use of the oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther.* 2017;9:393–400.
23. RxPONDER Study Shows Postmenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer May Be Able to Avoid Chemotherapy - The ASCO Post.
24. Bargallo JE, Lara F, Shaw-Dulin Ro, Perez-Sánchez V, Villarreal-Garza C, Maldonado-Martinez H, 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(2):203–7.
25. Bargalló-Rocha JE, Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Vázquez-Romo R, Villarreal-Garza C, Martínez-Said H, et al. Cost-Effectiveness of the 21-Gene Breast Cancer Assay in Mexico. *Adv Ther.* 2015;32(3):239–53.
26. Lamond NWD, Skedgel C, Rayson D, Lethbridge L, Younis T. Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1115–23.
27. Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Cost-Effectiveness Analysis of Recurrence Score-Guided Treatment Using a 21-Gene Assay in Early Breast Cancer. *Oncologist.* 2010;15(5):457–65.
28. Yamauchi H, Nakagawa C, Yamashige S, Takei H, Yagata H, Yoshida A, et al. Societal

- cost-effectiveness analysis of the 21-gene assay in estrogen-receptor-positive, lymph-node-negative early-stage breast cancer in Japan. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):1–9.
29. Hillyar C, Rizki H, Abbassi O, Miles-Dua S, Clayton G, Gandamihardja T, et al. Correlation between Oncotype DX, PREDICT and the Nottingham Prognostic Index: Implications for the management of early breast cancer. *Cureus.* 2020;12(4):1–13.