

Asociando factores pronósticos con resultados clínicos en cáncer de mama localmente avanzado

Aportación original
Vol. 61
Núm. 1

Associating prognostic factors with clinical results in locally advanced breast cancer

Nicolás Ramírez-Torres^{1a}, Alfonso Reyes-López^{2b}, Marcelino Hernández-Valencia^{3c}

Resumen

Introducción: el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres.

Objetivo: identificar marcadores clínico-patológicos y moleculares como predictores de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA).

Material y métodos: estudio retrospectivo y observacional. Los factores clínico-patológicos y moleculares fueron evaluados en relación con la supervivencia global (SG) mediante la función de supervivencia, riesgo basal con suavizamiento y regresión de Cox.

Resultados: 126 pacientes fueron evaluadas. La SG a cinco años fue significativamente superior en pacientes con estadio clínico IIIA (87%; $p < 0.001$), tumor de grado 2 (81%; $p < 0.001$), ausencia de ganglios patológicos (ypN0: 90%; $p < 0.001$) y en el subtipo luminal A (88%; $p = 0.022$). El riesgo basal con suavizamiento exhibió un incremento en la tasa de mortalidad a los 50 meses para el subtipo luminal B/ HER2+ comparado con los otros subtipos. En el análisis multivariado, el estadio ypN2-3 (razón de riesgo [RR] = 7.3; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.2 a 23.9) y los subtipos HER2+ (RR = 7.8; IC 95%: 2 a 29.6) y triple negativo (RR= 5.4; IC 95%: 1.7 a 17.2) se asociaron con una pobre SG.

Conclusiones: la evaluación integral del marcador molecular y de los factores clínico-patológicos proporciona información predictiva y pronóstica más precisa. El estadio ganglionar y subtipo molecular son parámetros adecuados con un impacto pronóstico en la SG para las pacientes con CMLA.

Abstract

Background: Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women.

Objective: To identify clinico-pathological and molecular markers as predictors of survival in patients with locally advanced breast cancer (LABC).

Material and methods: Retrospective and observational study. The clinical factors of clinico-pathological and molecular predictors in relation with overall survival (OS) were assessed by the survival function, baseline hazard with smoothing and Cox regression.

Results: 126 patients were assessed. OS at five years was significantly superior in patients with clinical stage IIIA (87%; $p < 0.001$), grade 2 tumor (81%; $p < 0.001$), pathological node stage (ypN0: 90%; $p < .001$), low-risk Nottingham prognostic index (86%; $p < 0.001$) and luminal A subtype (88%; $p = 0.022$). Baseline hazard with smoothing exhibited an increase in the mortality rate at 50 months for the luminal B/ HER2+ subtype compared with other subtypes. The multivariate analysis ascertained that the stage ypN2-3 (hazard ratio [HR] = 7.3; 95% confidence interval [95% CI]: 2.2 to 23.9) and the HER2+ nonluminal (HR = 7.8; 95% CI: 2 to 29.6) and triple negative (HR = 5.4; 95% CI: 1.7 to 17.2) subtypes were associated with a poor OS.

Conclusions: The comprehensive evaluation of the molecular marker and clinico-pathological factors provides more accurate predictive and prognostic information. The nodal stage and molecular subtype are suitable clinical parameters on survival for LABC patients.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Ginecoobstetricia No. 3, Servicio de Ginecología Oncológica. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-1060-3900](https://orcid.org/0000-0002-1060-3900)^a, [0000-0002-6249-3678](https://orcid.org/0000-0002-6249-3678)^b, [0000-0001-9282-5955](https://orcid.org/0000-0001-9282-5955)^c

Palabras clave

Cáncer de Mama Localmente Avanzado
Factor Pronóstico
Supervivencia
Subtipo Molecular

Keywords

Locally Advanced Breast Cancer
Prognostic Factor
Survival
Molecular Subtype

Fecha de recibido: 14/07/2022

Fecha de aceptado: 23/08/2022

Comunicación con:

Nicolás Ramírez Torres

 nicolasestudio14@hotmail.com

 81 8029 1930

Cómo citar este artículo: Ramírez-Torres N, Reyes-López A, Hernández-Valencia M. Asociando factores pronósticos con resultados clínicos en cáncer de mama localmente avanzado. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(1):88-98.

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres.^{1,2,3,4,5} Una de las hipótesis que explica el aumento de la incidencia del cáncer de mama se debe en parte a los cambios en los hábitos alimenticios y en los patrones reproductivos, así como al aumento en la expectativa de vida, entre otros.^{1,4,5,6} En la mayoría de los países en desarrollo, la detección del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) es común en 40% o más, comparado con el 10-20% en países desarrollados.^{1,4,5,6,7,8,9,10}

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante en la incidencia y en la mortalidad. Para el año 2006 su tasa de mortalidad había rebasado la tasa de mortalidad del cáncer de cérvix^{1,4} y se había convertido en una de las principales causas de muerte y discapacidad en la mujer adulta.^{1,4,5} El retraso en el diagnóstico y la falta de acceso al tratamiento primario del cáncer de mama afectan primordialmente la supervivencia.^{1,4,5,8,9,10} Los factores clínicos y patológicos del CMLA son parámetros importantes que permiten evaluar la biología heterogénea de la enfermedad y son reconocidos por su valor pronóstico; entre ellos están los ganglios linfáticos (GLs), el tamaño del tumor, el estadio clínico (EC)^{6,7,8,11,12,13,14,15} y la invasión linfovascular (ILV).^{6,7,15} El receptor hormonal (RH) y el grado histológico (GH) son conocidos como predictores de respuesta a la terapia.^{2,11,13}

Los avances en las pruebas multigenes^{16,17} y estudios de inmunohistoquímica (IHQ) del receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RPg), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y del Ki67,^{2,3,15,18,19,20,21,22,23} así como de marcadores específicos (linfocitos infiltrantes del tumor, citoqueratinas, entre otros)^{18,19,20,21} nos ayudan a implementar enfoques terapéuticos dirigidos a los diferentes subtipos clínicos.

El propósito de este estudio fue evaluar la asociación de las características clínicas, patológicas y moleculares con resultados clínicos en pacientes con CMLA.

Material y métodos

Población de estudio

Este estudio analiza una cohorte descriptiva y retrospectiva de pacientes mexicanas con cáncer de mama en EC III tratadas de acuerdo con las normas institucionales estandarizadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza", perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro

Social (IMSS). Este hospital de referencia se especializa en el tratamiento del cáncer de mama. De un registro de 306 casos consecutivos, solamente fueron incluidas 126 pacientes con quimioterapia neoadyuvante (QN) con base observacional y longitudinal. Las pérdidas se debieron a cambios del esquema de QN, baja de la institución, entre otras causas. El estudio se llevo a cabo de 2009 a 2015.

Los criterios de selección, estudios de histología, de imagen y de IHQ, así como el manejo oncológico multidisciplinario (QN, cirugía definitiva y radioterapia) fueron descritos en estudios previos.^{14,15} Todas las pacientes recibieron QN a base de epirubicina y docetaxel secuencial sin trastuzumab neoadyuvante; ninguna paciente recibió quimioterapia adyuvante.^{14,15}

El estadio clínico y patológico del cáncer de mama se basa en la clasificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sexta edición.²⁴ La definición del T y N patológico posterior a la QN fueron asignados con los prefijos "y" and "p" como tumor patológico (ypT) y ganglio patológico (ypN).^{2,24}

Características clínicas, patológicas y moleculares

Las siguientes variables fueron registradas: edad de presentación, tamaño del tumor primario, GLs clínicos axilares, EC III (IIIA, IIIB y IIIC), tipo histológico, GH, ypT, ypN, ILV, RE, RPg, HER2 y subtipo molecular.

El GH se categorizó en grado 1 (G1), grado 2 (G2) y grado 3 (G3) con base en el sistema Scarff-Bloom-Richardson (SBR). El tamaño del tumor, el número de GLs y GH son usados para establecer el Índice pronóstico de Nottingham (IPN).²⁵

Clasificación molecular por IHQ

Para el propósito de este estudio, usamos la información de IHQ del RE, RPg y HER2. Se tomó en cuenta el GH (parámetro disponible) para diferenciar el grupo luminal (A o B) con perfil HER2-negativo como una alternativa para aproximar la clasificación molecular al no disponer de Ki-67 o de pruebas genómicas (*Oncotype Dx* o *MammaPrint*).

El estudio de IHQ se considera como un sustituto del estudio genómico y es reproducible.^{2,3,21,22,23,26,27} Los biomarcadores fueron categorizados como positivo (+) o negativo (-). El perfil de IHQ del subtipo molecular en nuestro estudio fue el siguiente:

- Subtipo luminal A (LA): tumor con RE+, RPg+, HER2-, G1-2.
- Subtipo luminal B HER2 negativo (LB/ HER2-): tumor con RE+, RPg+/-, HER2-, G3.
- Subtipo luminal B HER2 positivo (LB/ HER2+): tumor con RE+, RPg+/-, HER2+.
- Subtipo HER2 positivo (HER2+) no luminal: tumor con RE-, RPg-, HER2+.
- Subtipo triple negativo (TN): tumor con RE-, RPg-, HER2-.

Análisis estadístico

El objetivo principal fue evaluar la asociación de las variables clínicas, patológicas y moleculares con la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CMLA tratadas con QN.

Las variables cualitativas (clínicas, patológicas y moleculares) fueron reportadas como frecuencias absolutas y relativas. Estas se asociaron con el estado de supervivencia a partir del uso de las pruebas de chi cuadrada de Pearson o exacta de Fisher, según correspondiera.

Las funciones de supervivencia (SLE posoperatoria y SG) fueron estimadas usando el método de Kaplan-Meier. Los grupos fueron comparados con la prueba *log-rank*,^{28,29}; también se usaron funciones de riesgo acumulativo y de riesgo basal con suavizamiento.

Se llevaron a cabo varios modelos multivariados usando riesgos proporcionales de Cox³⁰ en función de las siguientes covariables: edad, estadio, histología, GH, RE, RPg, HER2, ypT, ypN y subtipo molecular. La razón de riesgo (RR) o *hazard ratio* (HR, por el acrónimo en inglés) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) fueron estimados. El supuesto de riesgos proporcionales fue evaluado con pruebas estadísticas y gráficamente;³⁰ el estudio fue revisado por el comité de ética del hospital y el consentimiento informado no fue necesario, dado que correspondió a un estudio retrospectivo.

Todas las pruebas fueron bilaterales con un nivel de significación del 5%, los límites del IC del HR que no incluyeran el valor nulo se consideraron estadísticamente significativos. La estadística descriptiva e inferencial, así como los gráficos fueron realizados usando STATA v14 (*College Station, TX*).

Resultados

Características basales y su relación con el grado tumoral

La relación de los factores clínico-patológicos con el estado de supervivencia de la paciente se observa en el cuadro I. La edad media de toda la cohorte fue de 50.9 (\pm 9.2) años, solamente el EC IIIB (44.1%; $p < 0.001$), tumor-

Cuadro I Características basales de acuerdo con la supervivencia de las pacientes

Característica clínico-patológica	Vivas	Muertas	p
	n = 91 (%)	n = 35 (%)	
Edad			
< 50 años	48 (73.8)	17 (26.2)	0.674
> 50 años	43 (70.5)	18 (29.5)	
Tamaño del tumor (cm)			
Mediana	7.0	8.5	0.002*
Rango intercuartílico	(6-8.5)	(7-10.5)	
Ganglio clínico			
cN1	45 (80.4)	11 (19.6)	0.068
cN2-3	46 (65.7)	24 (34.3)	
Estadio clínico (c)			
cIIIA	58 (86.6)	9 (13.4)	< 0.001
cIIIB-C	33 (55.9)	26 (44.1)	
Tipo histológico			
Ca ductal	49 (68.1)	23 (31.9)	Ref.
Ca lobular	33 (76.7)	10 (23.3)	0.318
Ca otro	9 (81.8)	2 (18.2)	0.354
Grado histológico			
Grado 2	64 (82.1)	14 (17.9)	0.002
Grado 3	27 (56.2)	21 (43.7)	
Invasión linfovascular			
Ausente	71 (79.8)	18 (20.2)	0.003
Presente	20 (54.1)	17 (45.9)	
Receptor de estrógeno			
Positivo	62 (74.7)	21 (25.3)	0.389
Negativo	29 (67.4)	14 (32.6)	
Receptor de progesterona			
Positivo	48 (75.0)	16 (25.0)	0.479
Negativo	43 (69.4)	19 (30.6)	
HER2			
Negativo	75 (74.3)	26 (25.7)	0.305
Positivo	16 (64.0)	9 (36.0)	
Subtipo molecular			
Luminal A	43 (84.3)	8 (15.7)	Ref.
Luminal B/ HER2-	10 (52.6)	9 (47.4)	0.005
Luminal B/ HER2+	9 (69.2)	4 (30.7)	0.213
HER2+	7 (58.0)	5 (42.0)	0.045
Triple negativo	22 (70.9)	9 (29.1)	0.148

Ca: carcinoma; Ref: referencia; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; (+): positivo; (-): negativo

*Se empleó U de Mann-Whitney

res de G3 (43.7%; $p = 0.002$) y la ILV presente (45.9%; $p = 0.003$) mostraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre ambos grupos (cuadro I). Con respecto al subtipo molecular, en el grupo de pacientes vivas predominó el tumor LA (84.3%) y el TN (70.9%).

En cambio, en el grupo de pacientes muertas los tumores LB/HER2- (47.4%; $p = 0.005$) y HER2+ (42%; $p = 0.045$) tuvieron una mayor frecuencia (cuadro I).

Análisis de supervivencia

Las curvas de SLE y SG según las características clínicas, patológicas y moleculares se ilustran en las figuras 1 y 2. Los factores asociados significativamente con una mejor SLE a cinco años fueron: EC IIIA de 81% ($p < 0.001$), tumor de G2 de 77% ($p < 0.001$), estadio ypN0 de 82% ($p < 0.001$), IPN de bajo riesgo de 78% ($p < 0.001$) y para el subtipo LA de 80% ($p = .016$) (figuras 1A a 1E).

Estos mismos factores se asociaron significativamente con una mayor SG a cinco años: estadio clínico IIIA de 87%

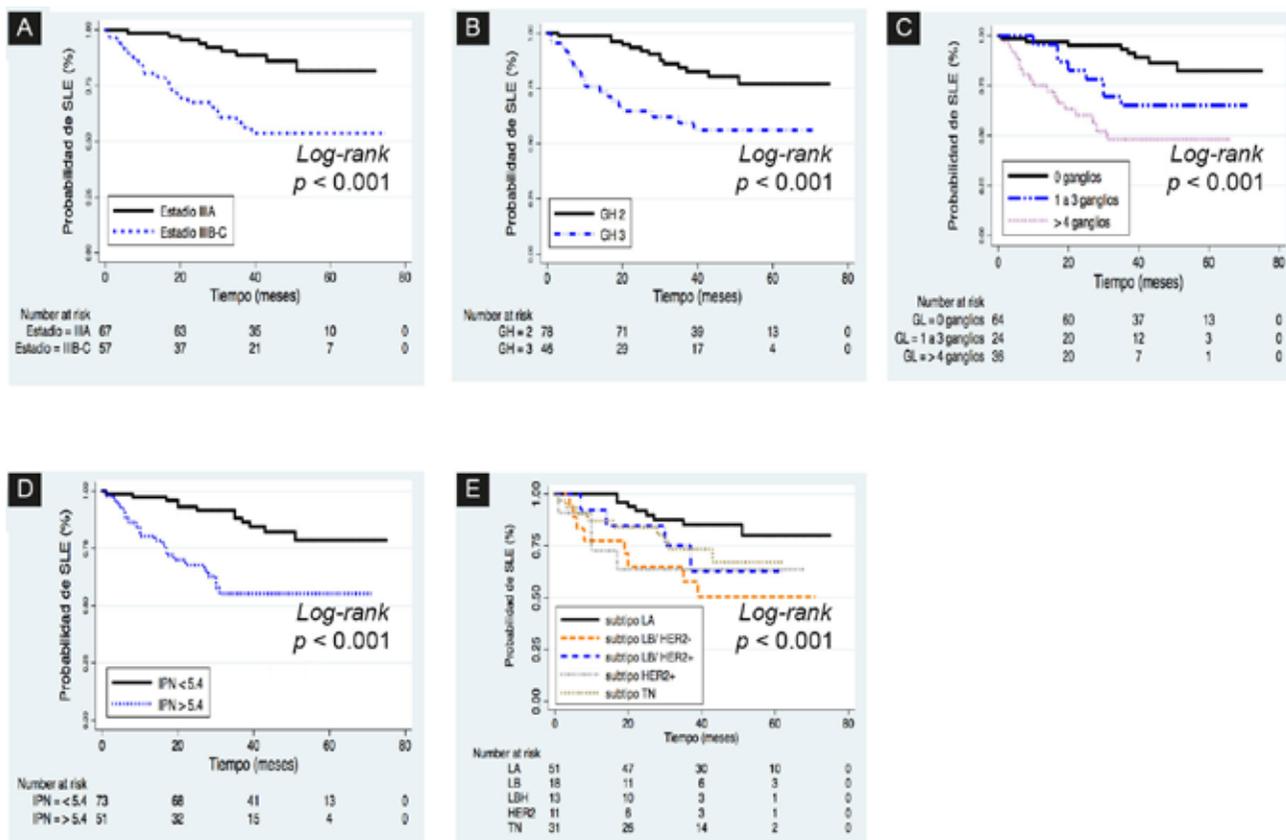
($p < .001$), tumor de grado 2 de 81% ($p < 0.001$), estadio ypN0 de 90% ($p < 0.001$) e IPN de bajo riesgo de 86% ($p < 0.001$) (figuras 2A a 2D). Los subtipos también mostraron diferencias significativas en la SG ($p = 0.022$): LA de 88%, LB/HER2- de 62%, LB/HER2+ de 44%, HER2+ de 51% y TN de 66% (figura 2E).

La función de riesgo basal con suavizamiento de acuerdo con el IPN con puntuación > 5.4 exhibió dos puntos críticos en la tasa de mortalidad, uno mínimo a los 30 meses y uno máximo a los 50 meses (figura 3A). De los subtipos moleculares, el subtipo LB/HER2+ exhibió un incremento en la tasa de mortalidad a los 50 meses comparado con los otros subtipos moleculares (figura 3B). Estos patrones de mortalidad no han sido descritos previamente en la población mexicana con CMLA.

Riesgo de muerte

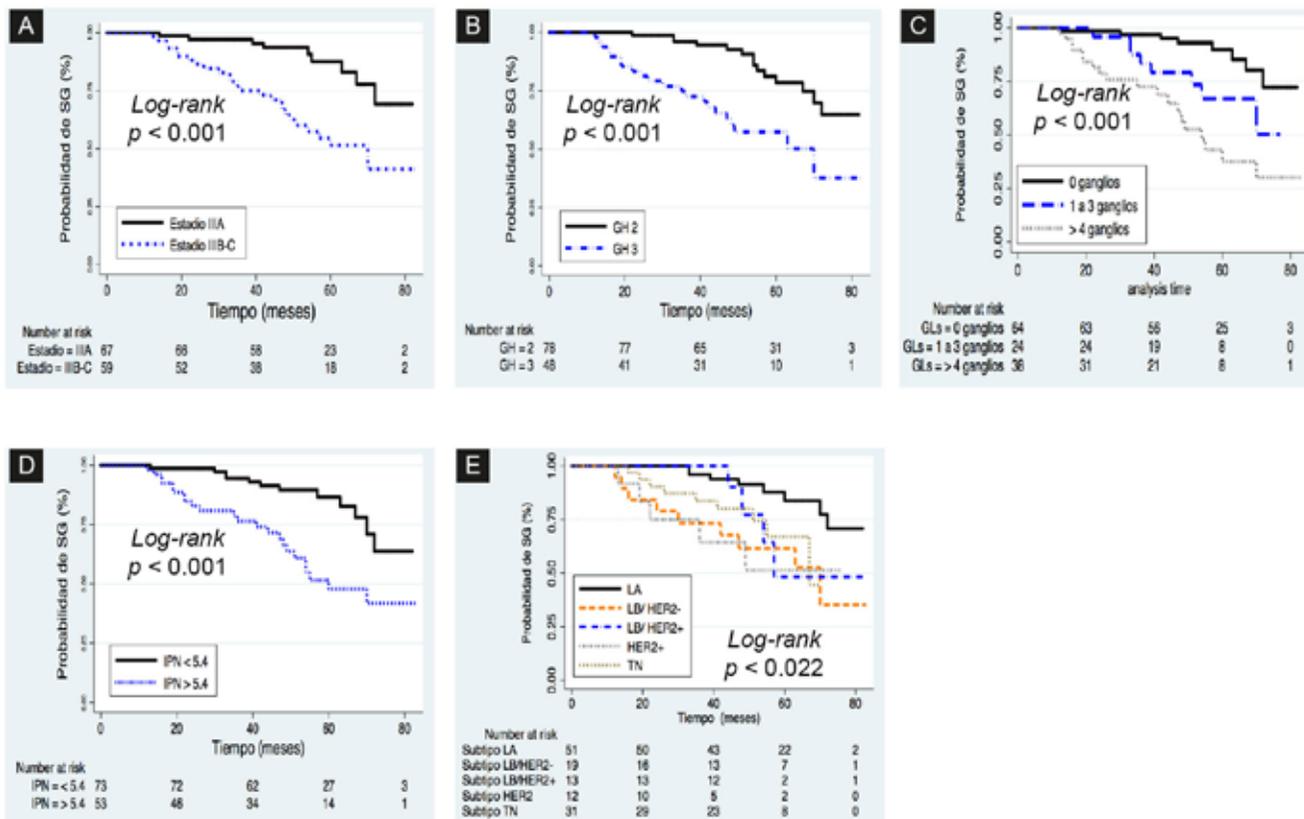
Un análisis multivariado determinó que el tumor de G3 (HR = 3.2, IC 95%: 1.2 a 8.4) y el estadio ypN2-3 (HR = 5.3, IC 95%: 1.7 a 16.6) fueron predictores significativos de una

Figura 1 Supervivencia libre de enfermedad (SLE) en diferentes factores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado



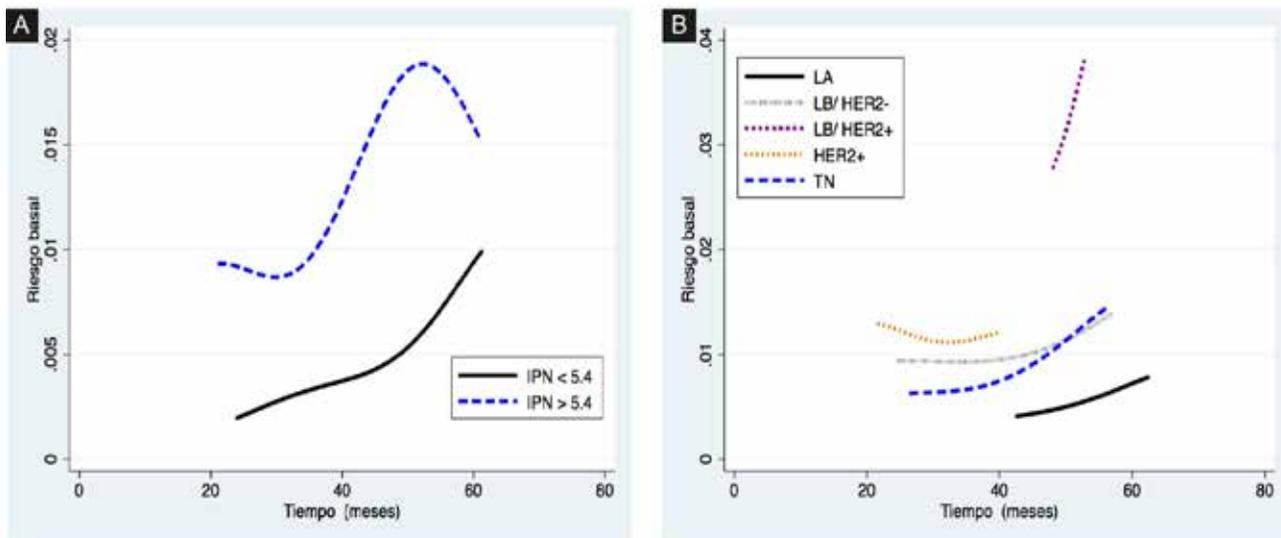
A) estadio clínico; B) grado histológico (GH); C) ganglios linfáticos (GLs); D) índice pronóstico de Nottingham (IPN); E) subtipo molecular: luminal A (LA), luminal B/HER2- (LB/HER2-), luminal B/HER2+ (LB/HER2+), HER2+ y triple negativo (TN)

Figura 2 Supervivencia global (SG) en diferentes factores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado



A) estadio clínico; B) grado histológico (GH); C) ganglios linfáticos (GLs); D) índice pronóstico de Nottingham (IPN); E) subtipo molecular: luminal A (LA), luminal B/HER2- (LB/HER2-), luminal B/HER2+ (LB/HER2+), HER2+ y triple negativo (TN)

Figura 3 Diferencias en la función de riesgo basal con suavizamiento dependiendo del (A) Índice pronóstico de Nottingham (IPN) y (B) del subtipo molecular



Subtipo molecular: luminal A (LA), luminal B/HER2- (LB/HER2-), luminal B/HER2+ (LB/HER2+), HER2+ y triple negativo (TN)

pobre SG. Al hacerse el ajuste adicional del subtipo molecular (modelo 2) sin tomar en cuenta marcadores de IHQ ni GH, el estadio ganglionar se mantuvo como el principal predictor independiente de la SG, al observar un incremento de cuatro y siete veces en el riesgo de muerte para los estadios ypN1 (HR = 4, IC 95%: 1.2 a 12.9) y ypN2-3 (HR = 7.3, IC 95%: 2.2 a 23.9), respectivamente, comparados con el estadio ypN0 (cuadro II).

Con respecto al subtipo molecular en la SG, los tumores no luminales (HER2+ y TN) comparados con los tumores LA incrementaron en casi ocho y cinco veces el riesgo de morir (HR = 7.8, IC 95%: 2 a 29.6 y HR = 5.4, IC 95%: 1.7 a 17.2, respectivamente). Las otras covariables analizadas no se asociaron a la SG (cuadro II).

Seguimiento

El tiempo medio de seguimiento de toda la cohorte fue de 67.5 meses (\pm 2.1); a lo largo del seguimiento se perdieron 30 casos (23.8%) y 63 (50%) fueron censurados al cierre de esta investigación. Se determinó una tasa de 6344 meses-persona (cuadro II).

De las 126 pacientes, 28 (22.2%) experimentaron una recurrencia sistémica, 19 (15%) una recurrencia sistémica más recurrencia locorregional y solo cuatro tuvieron recurrencia locorregional; un total de 35 (27.7%) pacientes han muerto.

Estas 35 pacientes desarrollaron enfermedad metastásica y los sitios anatómicos más afectados fueron los pulmones en 26 casos; siguieron 23 casos en huesos, 18 en GLs a distancia, nueve en sistema nervioso central y nueve en hígado.

De las 65 pacientes con uno o más ypN positivos, la mitad de los casos (50.7%) desarrollaron metástasis a distancia. Del grupo con ypN0 (n = 61), un subgrupo de 14 (22.9%) casos presentaron metástasis a distancia; todos los casos con enfermedad recurrente a distancia han muerto.

Discusión

Este trabajo destaca los resultados clínicos asociados al valor pronóstico de los marcadores clínicos, patológicos y moleculares en mujeres con CMLA; los datos se comparan con reportes de varios estudios locales.^{4,5,6,7,8,9,10} Las pacientes con estadios avanzados son tributarias de recibir QN.^{1,2,3,6,7,8,14,15} Sin embargo, no todas responden de la misma forma a esta y al tratamiento hormonal, por lo que es fundamental identificar marcadores tumorales que nos ayuden a predecir la respuesta a la QN.^{1,6,7,8,15} La mayoría de los indicadores de pronóstico permanecen sin cambios con el uso de QN.

De los factores clínicos, la edad es un fuerte predictor para la supervivencia;^{7,23,26,27,31,32,33} los extremos de la vida,

Cuadro II Análisis multivariado de los factores de pronóstico asociados a la SG en pacientes con cáncer de mama en EC III

Característica	Total/ muertes	Meses-mujer en riesgo*	Modelo multivariado 1		Modelo multivariado 2	
			HR [†]	IC 95% (ρ)	HR [‡]	IC del 95% (ρ)
Grado histológico						
Grado 2	78/14	4211	1			
Grado 3	48/21	2133	3.2	1.2 - 8.4 (0.013)		
Ganglio axilar (ypN)						
ypN0	61/8	3282	1		1	
ypN1	24/8	1267	3.0	0.9-10.1 (0.062)	4.0	1.2-12.9 (0.019)
ypN2-3	41/19	1795	5.3	1.7-16.6 (0.004)	7.3	2.2-23.9 (0.001)
Subtipo molecular						
Luminal A	51/8	2844			1	
LB/ HER2-	19/9	912			4.8	1.4-15.8 (0.010)
LB/ HER2+	13/4	668			4.2	1.1-16.6 (0.035)
HER2+	12/5	479			7.8	2.0- 29.6 (0.002)
Triple negativo	31/9	1442			5.4	1.7-17.2 (0.004)

SG: supervivencia global; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ypN: ganglio patológico; LB: luminal B; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

*Meses-mujer registrado a partir de la fecha del diagnóstico, seguimiento en meses

Modelo 1: HR[†] ajustado para edad, histología, ypT, ypN, grado, RE, RPg, HER2

Modelo 2: HR[‡] ajustado para edad, histología, ypT, ypN, subtipo molecular. Este modelo no incluye el RE, RPg, HER2 y grado para modelar sus datos

como la edad joven (< 40 años) y el grupo etario > 70 años son considerados por tener un pobre pronóstico.^{2,23,26,27,31,32,33} Las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienden a desarrollar características desfavorables: estadio avanzado, histologías más agresivas, tumores de G3 y enfermedad RE-, características que predominan en los subtipos más agresivos como en el TN y el HER2+.^{2,15,22,23,26,27,31,32,33}

El efecto de la edad joven parece variar en cada subtipo molecular.^{23,26,31,32,33} La QN en las pacientes jóvenes con CMLA parece obtener una mayor tasa de RPC, en particular los tumores con RH- (HER2+ y TN).^{2,3,18,26,27,31} En varios estudios se ha señalado que la edad joven determina un incremento de la mortalidad cuando no se logra obtener una RPC, particularmente en las mujeres con enfermedad luminal.^{2,3,23,26,27}

En nuestro análisis multivariado, la edad joven no fue un predictor independiente en la SG; el resultado coincide con otros estudios locales.^{7,8} En cambio, varios estudios reportan un efecto deletéreo en el grupo de edad joven.^{23,26,27,31,32,33}

El estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en la supervivencia de las pacientes con CMLA.^{1,2,3,6,22,24,31} La persistencia de la enfermedad ganglionar (1 o más GLs) a la QN predice la evolución de la enfermedad y la supervivencia es inversamente proporcional al número de GLs metastásicos.^{1,2,3,6,7,15,24,25,26,27}

Nuestros hallazgos determinaron que el estado ganglionar permaneció como el principal factor pronóstico independiente sin importar el subtipo molecular: a mayor estadio del ypN reduce significativamente la SG. Esta pobre asociación ha sido reportada en estudios locales^{6,7} y en otros estudios.^{2,3,18,23,26,27} Aunque la ausencia de la enfermedad ganglionar (ypN0) no garantiza una recidiva posterior como sucedió en nuestra cohorte.

El tamaño del tumor es el segundo indicador más importante, pues tiene implicación predictiva en la respuesta a la QN.^{2,6,7,8,12,15,18,21,22,23,24,25} La respuesta del tumor a la QN es más uniforme que la respuesta de los GLs; los tumores de gran tamaño (T3-T4) posterior a la QN pueden reducir su tamaño aproximadamente en más del 70% de los casos.^{3,15,18,21}

El cáncer de mama en estadio avanzado al momento del diagnóstico^{1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,20,21,22} y el retardo del tratamiento oportuno^{1,8,9,10} se asocian fuertemente con una menor SG. El estudio de Ángeles¹⁰ reportó variabilidad en la SG a cinco años para el CMLA (IIB en adelante) en los diferentes centros de salud pública con atención al cáncer: 71.2% para Secretaría de Salud, 70.5% para el IMSS,

78.9% para el ISSSTE y 65.5% para SEDENA. El estudio de Reynoso⁸ señaló una SG a cinco años de 78% para el EC III, los buenos resultados en ambos estudios parecen depender del acceso a las terapias oncológicas apropiadas.^{8,10} En contraste, el estudio de Flores⁷ señaló una pobre SG a cinco años de 44.2% y 47.5% para el EC IIIA y IIIB, respectivamente.

Nuestro análisis de la SG a cinco años fue de 87% y 54% para el EC IIIA y IIIB, respectivamente. El buen resultado se debe principalmente al tratamiento estandarizado de la QN y a la experiencia en tratar el cáncer de mama en nuestro hospital.^{14,15,22}

La invasión vascular peritumoral (IVP) extensa es un predictor desfavorable en la recurrencia temprana.^{6,7,34} Su presencia es más probable en mujeres con edad joven (35-50 años), estadio avanzado con G3, afección ganglionar extensa (> 4 ganglios) y en el subtipo LB/HER2-;³⁴ el subtipo LA tiene buen pronóstico, independientemente de la presencia de IVP extensa comparado con los otros subtipos.³⁴ En este estudio no se pudieron determinar hallazgos significativos entre los subtipos por el pequeño grupo registrado con IVP.

El grado SBR es un factor pronóstico importante para esta enfermedad;^{3,6,7,8,13,15,25} un alto GH se relaciona con una supervivencia reducida y también ha sido relacionado con los índices de Ki-67, que definen los tumores luminales (A y B).^{18,21,35,36} El grado ha sido integrado en el sistema del IPN²⁵ y ha sido tomado en cuenta en la clasificación molecular por IHQ.^{2,15,26,27} Nuestros hallazgos determinaron que las pacientes con tumor de G3 se asociaron con una pobre SG, como ha sido reportado en otros estudios.^{6,7,8}

El tipo histológico es un reconocido indicador de la supervivencia.^{6,7,8,15,37,38,39} Es común encontrar el carcinoma ductal infiltrante (CDI) en tumores con alta proliferación, como el TN y el HER2+, a menudo con mal pronóstico. Por su parte, el carcinoma lobular infiltrante (CLI) es común encontrarlo en los tumores luminales (A y B).^{14,15,37} En términos de respuesta a la QN, el CLI se asocia con menor RPC, comparado con el CDI.^{1,15,18,38,39} Las pacientes con CLI asociado a RPC tienen un beneficio en la supervivencia, sobretodo es visto en los subtipos HER2+ y TN.³⁸

Nuestro análisis multivariado determinó que el tipo histológico no fue un predictor independiente asociado a la SG, lo cual concuerda con otros estudios.^{6,7} En cambio, otros reportan un pobre pronóstico para el CDI frente al CLI.^{2,37,38,39}

El estado del RH es el principal predictor de respuesta a la terapia hormonal. Los tumores RE+/RPg+ predicen bajas tasas de RPC a la QN, pero una mejor supervivencia. Este

grupo se beneficia de la terapia endocrina que reduce el riesgo de recurrencia y de muerte.^{2,3,13,18,21,37} En el ensayo BIG 1-98, las mujeres posmenopáusicas en el subgrupo con CLI tratadas con letrozol frente al tamoxifeno tuvieron gran beneficio en la SLE al reducir en 66% el riesgo de recurrencia (HR = 0.34; IC 95%: 0.21 a 0.55) para los tumores LB y en 50% (HR = 0.50; IC 95%: 0.32 a 0.78) para los tumores LA.³⁷

La expresión positiva tanto del RE como del RPg, a menudo ocurre en los tumores luminales, sobretodo el subtipo LA es altamente hormonosensible hasta en 86%,^{2,3,15,18,21,22,36,37,38,39} pero ningún biomarcador puede decidir entre el tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa.³⁷ Por su parte, los tumores no luminales (TN hasta en un 80% y HER2+) están constituidos por tumores que no expresan el RE ni el RPg y son buenos predictores de la respuesta a la QN,^{2,3,11,18,21,22,36} pero se asocian con una mayor tasa de mortalidad.

En nuestro estudio, el tumor que expresa el RE predominó en 65.8% de los casos; en el análisis multivariado no se identificó un beneficio significativo en la SLE ni en la SG en las pacientes con tumor RE+, comparadas con aquellas sin expresión del RE.

La actividad proliferativa tumoral puede medirse con pruebas complementarias por IHQ^{3,7,20,21,22,23,35,40,41,42} a partir de varios biomarcadores: Ki67,^{3,18,35,36,40} BIK,⁴¹ gen supresor de TP53,^{6,42} linfocitos infiltrantes en el tumor,^{13,19} índice de grado genómico,¹⁷ PIK3CA,^{3,13,21,42} entre otros. En general, la alta proliferación indica un pobre pronóstico; el Ki67 a menudo es usado en la práctica clínica con un valor pronóstico controversial.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea por su diversidad morfológica y biológica. El apoyo de pruebas con IHQ ha generado información relevante para cada subtipo molecular y se han encontrado diferencias fundamentales en la incidencia, conducta biológica, sitios de metástasis y estrategias terapéuticas.^{2,3,11,15,16,17,18,19,20,21,22,23,26,27,35,36,37,38}

El desarrollo de terapias dirigidas endocrinas para pacientes con tumor RE+,^{16,17,18,19,20,21,37} así como el bloqueo dual con trastuzumab más pertuzumab como primera línea combinado con quimioterapia, TDM-1 puede ser usado como segunda línea para pacientes con sobreexpresión del oncogen *erb-B2*. Han mejorado los resultados en la SG,^{43,44,45} pero los pacientes con tumor triple negativo responden favorablemente con quimioterapia.^{2,21,22,23,26,27,45}

El método de IHQ es ampliamente usado para definir el subtipo biológico, pero la clasificación molecular por IHQ

no ha sido estandarizada, la subclasificación del tumor luminal permanece sin resolver al usar diferentes nomenclaturas,^{2,3,11,18,19,20,21,22,23,26,27,35} lo que dificulta comparar resultados. Los tumores LB con sobreexpresión del gen *HER2* son distintos de aquellos sin sobreexpresión del *HER2*.^{2,15,18,21,22,23,26,27,35} Aunque el método por IHQ es reproducible, debe ser ampliamente probado¹⁸ y estandarizado para mejorar la consistencia de la clasificación molecular por IHQ y su enfoque terapéutico.

En un estudio previo evaluamos la supervivencia de acuerdo con el subtipo molecular y la RPC. Las pacientes con tumor residual tras QN, sobre todo aquellas con tumores HER2+ ($p = 0.048$), LB/HER2+ ($p = 0.058$) y TN ($p = 0.065$) presentaron un peor pronóstico.²² Los resultados son consistentes con estudios que analizan el subtipo molecular.^{2,3,15,16,17,18,19,20,21,22,23,26,27,35,36,37,38} La información pronóstica de los múltiples factores es amplia, la sola evaluación del factor o asociación parcial puede generar información imprecisa. Por lo tanto, se recomienda utilizar pruebas multigénicas (*MammaPrint*: 70 genes, *Oncotype DX*: 21 genes, entre otras) con la finalidad de identificar grupos de buen y mal pronóstico para así saber quiénes pueden tener un beneficio con terapias específicas (quimioterapia, terapia hormonal o ambos)^{1,16,17,18,19,20,21,35} en pacientes con cáncer de mama temprano o con CMLA.

Los avances genómicos han mejorado el diagnóstico del cáncer de mama y el desarrollo de terapias dirigidas, así que la medicina de precisión ha impulsado una atención más individualizada.^{16,17,18,19,20,21,43,44,45,46,47,48} Por tanto, la clase molecular ha mejorado la información predictiva de la respuesta a la QN y pronóstica para cada subtipo molecular en pacientes con CMLA. El enfoque terapéutico óptimo para cada paciente depende del estadio del cáncer, el subtipo y la preferencia del centro oncológico.

Una de las barreras en la práctica clínica diaria estriba en que el acceso a las pruebas genómicas o de IHQ es limitado o estas no están disponibles en la mayoría de los hospitales oncológicos de Latinoamérica, lo que dificulta aplicar un plan terapéutico adecuado.^{8,9,10,15}

El estudio tiene limitaciones relacionadas con el diseño retropectivo, categorías imprecisas del subtipo (LB/HER2+ y TN) y la probabilidad del sesgo de selección de un solo centro oncológico de referencia de personas aseguradas en el IMSS.

La fortaleza radica en el tratamiento oncológico estandarizado y completo en la mayoría de las pacientes con CMLA,^{14,15,22} y en las pocas pérdidas en el control y tasa favorable de la SG para el EC III. El perfil epidemiológico, las características clínico-patológicas y los resultados de SG se

asemejan a lo reportado por otros estudios locales;^{4,6,7,8,9,10} los hallazgos de los subtipos moleculares en pacientes con CMLA son consistentes con los resultados de estudios clínicos que analizan el subtipo molecular por IHQ.^{2,3,23,26,27}

Nuestra investigación concluye que las pacientes con CMLA tienen un perfil histológico más agresivo, como la carga tumoral (EC IIB en adelante), un estadio ganglionar extenso (> 4 GLs), tumor de G3 y subtipos no luminales que se relacionan con mal pronóstico a pesar de una QN adecuada. Se confirma el valor pronóstico de pocos marcadores: el estadio ganglionar y el subtipo molecular son parámetros clínicos adecuados con un impacto pronóstico en la SG para las pacientes con CMLA.

Conclusión

El estudio destaca la evaluación integral del subtipo molecular junto con los marcadores clínicos y patológicos para establecer un pronóstico más preciso en las pacientes

con CMLA. La clasificación molecular permite desarrollar y adaptar estrategias terapéuticas dirigidas cuando el tumor exhibe el objetivo hasta que se encuentren marcadores predictores que permitan desarrollar novedosos esquemas terapéuticos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las pacientes por compartir su valiosa información, así como al CEESES del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" por el desarrollo metodológico y al bibliotecario Jorge Pérez por su apoyo técnico en la literatura médica.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Cárdenas-Sánchez J, Valle-Solís AAE, 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 Med Oncol*. 2018;18:141-231.
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15): 1796-1804. doi: 10.1200/JCO.2011. 38.8595
- Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):559-67. doi: 10.1007/s10549-018-4801-3
- Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Publica Mex*. 2009;51(Suppl 2):s335-44. doi: 10.1590/s0036-36342009000800026
- Shulman LN, Willett W, Sievers A, Knaul FM. Breast cancer in developing countries: opportunities for improved survival. *J Oncol*. 2010;2010:595167. doi: 10.1155/2010/ 595167
- Fernández-Sánchez M, Gamboa-Dominguez A, Uribe N, García-Ulloa AC, Flores-Estrada D, Candelaria M, et al. Predictores clínicos y patológicos de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante con antraciclina en el cáncer de mama localmente avanzado. *Med Oncol*. 2006;23(2):171-83. doi: 10.1385/MO:23:2:171
- Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Publica Mex*. 2008;50(2):119-25. doi: 10.1590/s0036-36342008000 200005
- Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Pérez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde MT, et al. Clinical and epidemiological profile of breast cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol*. 2017; 3(6):757-64. doi: 10.1200/JGO.2016.007377
- Villarreal-Garza C, Lopez-Martínez EA, Muñoz-Lozano JF, Unger-Saldaña K. Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2019;13: 894. doi: 10.3332/ecancer.2019.894
- Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E, Uscanga-Sánchez S, Mainero-Ratchelous F, Hernández-Ávila JE, et al. Effect of care-delivery delay on the survival of Mexican women with breast cancer. *Salud Publica Mex*. 2016;58(2):237-50. doi: 10. 21149/spm.v58i2.7793
- Howlander N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(6):619-26. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
- Asaoka M, Narui K, Suganuma N, Chishima T, Yamada A, Sugae S, et al. Clinical and pathological predictors of recurrence in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(12):2289-94. doi: 10.1016/j.ejso. 2019.08.001.
- Loibl S, von Minckwitz G, Untch M, Denkert C on behalf of the German Breast Group. Predictive factors for response to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Oncol Res Treat*. 2014; 37(10):563-8. doi: 10.1159/000367643.
- Ramírez-Torres N, Moctezuma-Meza C, Asbun-Bojalil J, Valenzuela-Martínez LA, Victoria-Ayala R, Ortiz-Rodríguez K, et al. Análisis de la efectividad del tratamiento neoadyuvante secuencial a fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama avanzado: resultados preliminares de respuesta tumoral. *Gac Mex Oncol*. 2015;14(1):3-12.

15. Ramírez-Torres N, Maycotte-González P, Rivas-Ruiz R. Evaluation of molecular classification by immunohistochemistry in advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel: clinical, pathological, therapeutic and prognostic differences. *Gac Mex Oncol.* 2018;17(1):12-23. doi: 10.24875/j.gamo.M18000156.
16. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
17. Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C, Saz-Parkinson Z, Quinn C, Langendam M, et al. ECIBC Contributor Group. Recommendations from the European Commission initiative on breast cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer.* 2021;124(9):1503-12. doi: 10.1038/s41416-020-01247-z.
18. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res.* 2015;5(10):2929-43. PMID: 26693050.
19. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40-50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
20. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-35. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023.
21. 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.* 2019;30(10):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
22. Ramírez-Torres N, Rivas-Ruiz R, García-García JJ. Molecular subtypes in advanced breast cancer respond differently to neoadjuvant chemotherapy: assessment of complete pathologic response and prognosis. *Gac Mex Oncol.* 2018;17(1):1-11. doi: 10.24875/j.gamo.M18000160.
23. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer.* 2019;144(6):1251-61. doi: 10.1002/ijc.31950.
24. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW, et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(15):1137-42. doi: 10.1093/jnci/dji206.
25. Chollet P, Amat S, Belembaogo E, Curé H, de Latour M, Dauplat J, et al. Is Nottingham prognostic index useful after induction chemotherapy in operable breast cancer? *Br J Cancer.* 2003;89(7):1185-91. doi: 10.1038/sj.bjc.6601258.
26. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, Untch M, Paepke S, Kümmel S, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(2):377-87. doi: 10.1007/s10549-015-3479-z.
27. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3308-14. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8013
28. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer.* 2003;89(3):431-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6601119.
29. Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Talavera JO. Clinical research XXI. From clinical judgment to survival analysis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(3):308-15.
30. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part III: Multivariate data analysis – choosing a model and assessing its adequacy and fit. *Br J Cancer.* 2003; 89(4):605-11. doi: 10.1038/sj.bjc.6601120.
31. Fredholm H, Magnusson K, Lindstrom LS, Garmo H, Fält SE, Lindman H, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(1):131-43. doi: 10.1007/s10549-016-3983-9.
32. Villarreal-Garza C, Mohar A, Bargallo-Rocha JE, Lasa-Gonsebatt F, Reynoso-Noverón N, Matus-Santos J, et al. Molecular subtypes and prognosis in young Mexican women with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(3):e95-e102. doi: 10.1016/j.clbc.2016.11.007.
33. Alvarez-Bañuelos MT, Segura-Jaramillo KA, Gómez-Rivera EDC, Alarcón-Rojas CA, Morales-Romero J, Sampieri CL, et al. Age under 30 years as a predictor of poor survival in a cohort of Mexican women with breast cancer. *Cancer Control.* 2021;28:107327 48211047408. doi: 10.1177/10732748211047408.
34. Munzone E, Bagnardi V, Rotmensz N, Sporchia A, Mazza M, Pruneri G, et al. Prognostic relevance of peritumoral vascular invasion in immunohistochemically defined subtypes of node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 146(3): 573-82. doi: 10.1007/s10549-014-3043-2.
35. Criscitiello C, Disalvatore D, De Laurentiis M, Gelao L, Fumagalli L, Locatelli M, et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B/ HER2 negative and node-positive breast cancer. *Breast.* 2014;23(1):69-75. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.007.
36. Maycotte-González P, Medina-Benítez D, Ramírez-Torres N, López-Muñoz E, Mendoza-García AV, Cortés-Hernández P, et al. Diagnóstico molecular del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y terapéuticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020; 58(Supl 1):S1-13. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000116.
37. Metzger FO, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2772-9. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8133.
38. Riba LA, Russell T, Alapati A, Davis RB, James TA. Characterizing response to neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular breast carcinoma. *J Surg Res.* 2019;233: 436-443. doi: 10.1016/j.jss.2018.08.011.
39. O'Connor DJ, Davey MG, Barkley LR, Kerin MJ. Differences in sensitivity to neoadjuvant chemotherapy among invasive lobular and ductal carcinoma of the breast and implications on surgery-A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2022;61:1-10. doi: 10.1016/j.breast.2021.11.017.
40. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Updated Rec-

- ommendations from the international Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/djaa201.
41. Cervantes-Díaz María TJ, Muñoz-Granados AJ, Velázquez-Velázquez CK, Olguín-Cruces VA, Ramírez-Torres N, Gutiérrez Osorio V, et al. BIK and GRP78 protein expression as possible markers of response to preoperative chemotherapy and survival in breast cancer. *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2021; 60(2):245-52. doi: 10.1016/j.tjog. 2021.01.003.
 42. Park JH, Ahn JH, Kim JE, Jung KH, Gong G, Lee HJ, et al. Predictive role of TP53, PIK3CA and MLL2 in ER+ HER2+ breast cancer: Biomarker analysis of Neo-ALL-IN [NCT 01275859]. *Anticancer Res.* 2020;40(10):5883-5893. doi: 10.21873/anticancer. 14608.
 43. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet.* 2017; 389(10087):2415-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(16) 32417-5.
 44. Cesca MG, Vian L, Cristóvão-Ferreira S, Pondé N, de Azambuja E. HER2-positive advanced breast cancer treatment in 2020. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102033. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102033.
 45. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. *JAMA.* 2019;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323.
 46. Greenwalt I, Zaza N, Das S, Li BD. Precision medicine and targeted therapies in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29(1):51-62. doi: 10.1016/j.soc. 2019.08.004.
 47. Kern R, Correa SC, Scandolaro TB, Carla da Silva J, Pires BR, Panis C. Current advances in the diagnosis and personalized treatment of breast cancer: lessons from tumor biology. *Per Med.* 2020;17(5):399-420. doi: 10.2217/pme-2020-0070.
 48. Yan J, Liu Z, Du S, Li J, Ma L, Li L. Diagnosis and treatment of breast cancer in the precision medicine era. *Methods Mol Biol.* 2020;2204:53-61. doi: 10.1007/978-1-0716-0904-0_5