

Firmas genéticas para cáncer de mama, utilidad clínica y aplicaciones terapéuticas

Víctor Manuel Vargas-Aguilar,^a
 Karina Arroyo-Álvarez^b

Gene's expression profile for breast cancer, clinical and therapeutic approach

The genes assay provides a clearer picture of individual tumor biology, hormonal- receptor and proliferation. Triple negative breast cancer have high proliferation index and no prognostic with this test. The first generation of gene assay (OncotypeDX, MammaPrint) predice recurrence at 5 years. The next generation (Prosigna, Endopredict) have better prognosis value for recurrence and predictive of early relapse. There are no useful genetic tests for tumors hormonal- negative with pronostic and predictive value. The recent expansion of high- performance technology platforms including tumor DNA, circulating RNA and micro RNA sequencing offer new opportunities to build predictive models.

Keywords

Breast Neoplasms
 Chemotherapy, Adjuvant
 Oncogenes

Palabras clave

Neoplasias de la Mama
 Quimioterapia Adyuvante
 Oncogenes

Recibido: 12/07/2016

Aceptado: 19/10/2016

Los médicos que participan en el manejo del cáncer de mama toman en cuenta varias características clínicas y moleculares del tumor, además de las preferencias y comorbilidades de la paciente, para formular recomendaciones terapéuticas, ya que este cáncer se considera de los potencialmente curables. Algunas características clínico-patológicas, incluyendo tamaño tumoral, estado ganglionar e invasión linfovascular son factores de riesgo asociados con el pronóstico, mientras que otros como grado histológico, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, receptor del factor de 2 crecimiento epidérmico humano (HER2) y tasa de proliferación se asocian tanto con el pronóstico y la modalidad terapéutica (figura 1).¹ El grado histológico bajo, los receptores hormonales-positivos y el HER2-negativo se consideran de buen pronóstico en pacientes tratados con cirugía y terapia endocrina adyuvante, tienen baja sensibilidad a la quimioterapia y no demuestran mucho beneficio. Por el contrario, los tumores de alto grado histológico, con alto índice de proliferación, receptores hormonales-negativos o HER-positivos se asocian con peor pronóstico, sin embargo tienen mayor sensibilidad a la quimioterapia, la cual se demuestra por un alta tasa de respuesta patológica completa con tratamiento neoadyuvante, y mayor beneficio con tratamiento adyuvante en comparación con los tumores de bajo grado.

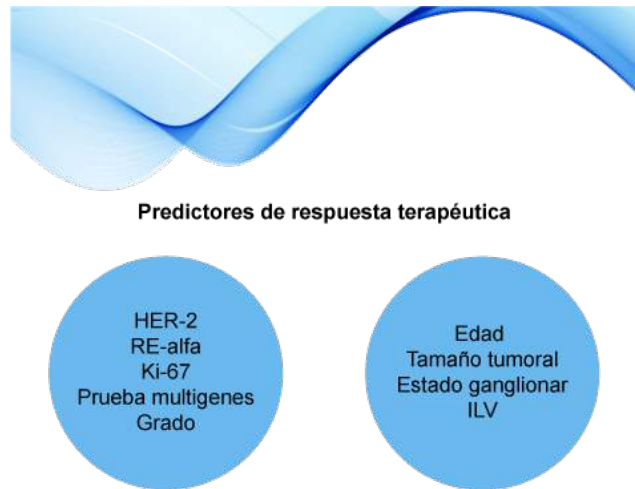


Figura 1 La relación entre las firmas de múltiples genes, los factores pronósticos y predictivos en CaMa. El RE, HER2, ILV, RP

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 17, Servicio de Planificación Familiar. Ciudad de México, México

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, Servicio de Medicina Fetal. Ciudad de México, México

Comunicación con: Víctor Manuel Vargas Aguilar
 Teléfono: (52) 5527 3356
 Correo electrónico: v_vargas_aguilar@hotmail.com

Las firmas genéticas cuantifican receptores hormonales y genes de proliferación, combinando modelos de predicción multivariados. Tumores hormono-negativos tienen mayor proliferación y el valor pronóstico es limitado. La primera generación de firmas de pronóstico (Oncotype DX, MammaPrint, Índice de grado genómico) predicen recurrencia a 5 años. Las pruebas subsecuentes (Prosigna, EndoPredict, Índice de Cáncer de Mama) poseen mejor valor pronóstico para recurrencia y son predictivas de recaída temprana.

No existen pruebas genéticas pronósticas útiles para tumores hormono-negativos, ni predictores de respuesta al tratamiento. La reciente expansión de las plataformas tecnológicas de alto rendimiento incluyendo la secuenciación de bajo costo de DNA derivado del tumor y RNA circulante y la cuantificación rápida fiable de microARN ofrecen nuevas oportunidades para construir modelos de predicción.

Existen marcadores predictivos y pronósticos que tienen características variables que pueden ser independientes unas de otras; por ejemplo, el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante, el HER2 tiene diferentes valores según el subtipo molecular, la tasa de proliferación medida por la expresión de Ki67 y el grado histológico alto tienen mayor valor predictivo de respuesta a la quimioterapia, en comparación con los tumores triples negativos u hormonales-positivos; los hormonales-negativos tienen una mayor tasa de proliferación y el tamaño tumoral determina la posibilidad de afección, o no, a ganglios linfáticos (N+), los diferentes marcadores representan diferentes tipos de distribuciones y se cuantifican con exactitud variable.² La edad y el tamaño tumoral representan variables continuas que se aproximan a una distribución normal. La expresión de receptores de estrógenos y progesterona o los niveles de mRNA son variables continuas con distribución bimodal. El grado histológico y el estado ganglionar son variables de tipo nominal, mientras que los resultados de amplificación del gen HER2 se utilizan como variable binaria. La cuantificación de RE, RP y HER2 está estandarizada, con mejor reproducibilidad en los últimos años; el grado histológico y el Ki67 tiene solo una modesta concordancia; las medidas del tamaño tumoral se tienden a agrupar en números enteros con un decimal.³

Cuando varios factores independientes son parcialmente medidos con exactitud variable sobre diferentes escalas se asocian con un resultado no satisfactorio, las predicciones más precisas solo se alcanzan por modelos de predicción multivariada. Esto justifica los esfuerzos para construir modelos multivariados de pronóstico como Adjuvant Online (Adjuvant! Inc., San Antonio, TX, EEUU) y predictores de múltiples genes.⁴ Los factores predictivos obtenidos de firmas de múltiples genes tienen la ventaja de utilizar la información de las variables mediante un análisis más preciso y una estricta captura de información; es decir, la actividad de receptores hormonales o la proliferación son evaluados a través de un grupo de genes en lugar de pruebas inmunohistoquímicas solas.⁵ El potencial de identificar e incorporar nuevas variables moleculares en el modelo tienen limitaciones, una de ellas es no incorporar factores pronósticos de riesgo anatómico-patológicos, como tamaño tumoral y el estado ganglionar, que no tienen contraste molecular y no son capturados por firmas genéticas desarrolladas.⁶

Existen nuevos genes pronósticos relacionados con la proliferación o señalización de receptores hormonales, pero

cuando se incluyen en la prueba multigénica, su contribución a la predicción de resultados es modesta;⁷ existe un creciente consenso de que las firmas genéticas “MultiGenes” de pronóstico proporcionan información estandarizada y con conexión a variables patológicas pronósticas, incluyendo tamaño tumoral, estado ganglionar y grado histológico.⁸ Las pruebas predictivas de múltiples genes están avaladas, y su información ayuda a tomar decisiones terapéuticas acerca del manejo sistémico del cáncer de mama con receptores hormonales-positivos; las pruebas clínicamente disponibles son: IHC4, Oncotype, EndoPredict, Prosigna-PAM50, MapQuant Dx, The Breast Cancer Index.

Identificación de firmas

Ensayo IHC4

Prueba genética sencilla basada en un análisis genético multivariado, a través de la cual se calcula una puntuación de riesgo de recurrencia por un algoritmo, y se obtiene información semicuantitativa de las tinciones inmunohistoquímicas de los receptores de estrógenos, progesterona, HER-2 y Ki67 en bloques de parafina de biopsias tumorales.⁹ La obtención de los datos para el análisis es binaria (hormonales-positivo vs. hormonales-negativo, Ki67 bajo vs. Ki67 alto, etc.) para crear 16 grupos distintos de tumores y utilizar una fórmula matemática para la expresión los valores semicuantitativos, obteniendo una única puntuación de riesgo.¹⁰

Prosigna-PAM50

En septiembre de 2013, la FDA (Food and Drug Administration) y la Unión Europea aprobaron una segunda firma de pronóstico (Prosigna; Nanostring Technologies, Seattle, WA, EEUU); que es un kit de diagnóstico que utiliza la tecnología Nanostring para cuantificar la expresión de ARNm de 50 genes utilizados en el algoritmo de clasificación molecular PAM50 y una serie de genes de mantenimiento (que se utilizan para la normalización), así como controles positivos y negativos en los tejidos fijados

en parafina para calcular un riesgo de puntuación de recurrencia.¹¹ El puntaje obtenido informa el riesgo de recurrencia de la enfermedad, y puede orientar sin precisión el subtipo molecular del cáncer sin necesidad de tinciones inmunohistoquímicas, aunque estas no deben omitirse; asimismo, puede valorar el periodo libre de enfermedad en pacientes con tumores hormonales-positivos y ganglios metastásicos (N1y N2) que se benefician del tratamiento hormonal adyuvante exclusivamente.¹²

Ensayo Oncotype DX

Actualmente, Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA, EEUU) es la prueba pronóstica más ampliamente utilizada para cáncer de mama con receptores hormonales-positivos; utiliza las mediciones de expresión de 16 genes relacionados con el cáncer y cinco genes de limpieza para calcular una puntuación de recurrencia de 0 a 100, que se pueden clasificar en: bajo riesgo (puntuación < 18), de riesgo intermedio (puntuación de 18 a 30) o riesgo alto (puntuación \geq 31).¹³ Los pacientes con alto riesgo se benefician de la quimioterapia adyuvante, en comparación con los de bajo riesgo; la prueba TAILORx tiene utilidad de demostrar el beneficio de la quimioterapia en pacientes con riesgo intermedio de recurrencia por Oncotype DX (es decir, la puntuación de recurrencia de 11 a 25).¹⁴ El modelo multivariado Nottingham toma información de los resultados de inmunohistoquímica, tamaño tumoral y expresión de Ki-67 para predecir la categoría de puntuación de recurrencia, prediciendo en un 96 a 10%.¹⁵

Índice de grado genómico

El índice de grado genómico (MapQuant Dx, Ipsogen, Francia) está basado en micromatrices que miden la expresión de 97 genes para asignar un grado molecular.^{16,17} La prueba puede reclasificar los tumores de mama con receptores hormonales-positivos y grado intermedio histológico en grado molecular alto o bajo, con un pronóstico significativamente diferente.¹⁸

Índice de cáncer de mama

El Breast Cancer Index (BioTheranostics, San Diego, CA, EEUU) es un ensayo basado en rT-PCR (transcripción reversa de reacción de cadena de polimerasa) para predecir el riesgo de recurrencia a distancia en pacientes con cáncer de mama hormonal-positivo y ganglios negativos; incluye dos biomarcadores independientes, la relación HOXB13:IL17BR y un índice de calidad molecular de cinco genes, que consisten principalmente de los genes relacionados con la proliferación.¹⁹ Mediante este método se obtiene una puntuación para predecir el riesgo de recurrencia a distancia, que puede ser temprana (< 5 años) o tardía (> 5 años) y también informa de la probabilidad de beneficio de la terapia endocrina extendida;²⁰ identifica pacientes (35 a 45%) que están en alto riesgo de recidivas tardías y que pueden ser considerados candidatos óptimos para el tratamiento adyuvante sistémico.

Ensayo EndoPredict

La prueba EndoPredict (Sividon Diagnostics GmbH, Köln, Alemania) es un ensayo basado en rT-PCR (transcripción reversa de reacción de cadena de polimerasa), mide la expresión de los ocho genes del cáncer y tres genes de control para estratificar a los pacientes con cáncer de mama y los receptores hormonales-positivos en un bajo o alto riesgo de recurrencia si son tratados con terapia endocrina adyuvante sola.²¹ La puntuación EndoPredict también se ha combinado con el estado ganglionar y el tamaño tumoral para calcular una puntuación global de los riesgos, denominado Epcin;²² también identifica pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales-positivos que están en riesgo de recurrencia tardía.²³

Concordancia de asignación de riesgos por diferentes pruebas

El advenimiento de múltiples pruebas diferentes disponibles con el mismo propósito plantea inevitablemente la cuestión de la concordancia en la asignación de riesgo; la predicción del riesgo discordante frecuentemente se produce cuando diferentes pruebas de pronóstico se aplican en el mismo caso. Cuando seis firmas genómicas, incluyendo PAM50 y Oncotype DX, fueron probadas en las mismas pacientes, cada prueba tenía un valor pronóstico significativo, pero las asignaciones de riesgo individuales eran a menudo discordantes.⁶

Cuando la clasificación molecular con PAM50 se comparó con las categorías de riesgo Oncotype DX en cáncer de mama de tipo luminal, 70% eran de bajo riesgo y el resto de riesgo intermedio por Oncotype DX. Entre los tumores luminales B, 33% eran de alto riesgo y 48% de riesgo intermedio por Oncotype DX. El 90% de los casos de alto riesgo por Oncotype DX fueron clasificados como luminal B y el 83% de casos de bajo riesgo fueron luminal A. Es importante destacar que la mitad de los cánceres de puntuación de recurrencia intermedia se reclasificó como bajo riesgo por PAM50.^{24,25}

Otro análisis de seis firmas de pronóstico aplicadas a los mismos casos también demostró una correlación moderada solo para la predicción de los resultados (kappa de Cohen osciló de 0.236 a 0.701);⁵ donde hubo altas tasas de discordancia para las categorías de riesgo Oncotype DX y PAM50; el 30% de casos de alto riesgo con PAM50 fueron reclasificados como de bajo riesgo por Oncotype DX.²⁶

Predicción del beneficio de la quimioterapia

Es posible predecir la sensibilidad general de la quimioterapia mediante la captura de los marcadores relacionados con la proliferación. La sensibilidad más alta de quimioterapia se refleja en las tasas de respuesta

patológica completa superiores. El análisis de biomarcadores (NSABP B-20 y SWOG 8814) ha demostrado que la quimioterapia adyuvante mejora el periodo libre de enfermedad solo en cáncer de mama con receptores hormonales-positivos con alta puntuación de recurrencia, mientras que no se observó beneficio, o este era mínimo, en pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio, respectivamente.^{18,27} La explicación de esta variedad de la sensibilidad a la quimioterapia es la naturaleza multifactorial tumoral; el desarrollo empírico de modelos de predicción asume que se comparten características moleculares que son comunes en la mayoría de casos, pero existen pocas características moleculares que están asociadas con la respuesta individual a la quimioterapia;²⁷ la expresión génica de los perfiles tumorales, así como de secuenciación de próxima generación indican que cada cáncer de mama contiene un número variable y gran variedad de anomalías genómicas.

Esto sugiere que cada cáncer es sensible o resistente a un tratamiento particular en su propia manera; o sea, una vía biológica particular que contribuye a la sensibilidad a la quimioterapia afectada a través de muchos mecanismos diferentes, incluyendo mutaciones, amplificaciones, deleciones, regulación epigenética, microARN, y así sucesivamente, a muchos niveles diferentes a lo largo de la vía. El creciente reconocimiento intratumoral de la heterogeneidad celular y genómica aumenta aún más la complejidad.

Recomendaciones actuales en la práctica

clínica

Las firmas genéticas se han utilizado aún cuando no habían demostrado un verdadero beneficio, se realizó una evaluación de 50 estudios, uno aleatorizado y 18 prospectivos y retrospectivos, en los cuales valoraron la utilidad en la práctica y que por recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología se han autorizado Oncotype DX, EndoPredict, PAM50, Breast Cancer Index y plasminógeno activador de uroquinasa y activador inhibidor de plasminógeno tipo 1; los receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2 son los marcadores mínimos necesarios, para que junto con el estadio de la enfermedad, comorbilidades y petición de la paciente puede definirse el tratamiento.²⁸

Oncotype DX está autorizado para decidir el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios negativos, receptores hormonales-positivos y HER2 negativo.^{29,30} EndoPredict y PAM 50 tiene las mismas indicaciones y recomendaciones,³¹ ninguna de estas pruebas está recomendada para tumores triple negativos. Mamaprint e IHC4 no se recomiendan para decidir el uso de quimioterapia adyuvante.^{32,33} Breast Cancer Index es aceptado para su utilización, sin embargo, con menor evidencia que Oncotype DX.³⁴ El plasminógeno activador de uroquinasa y el activador inhibidor de plasminógeno tipo 1 están indicados con baja recomendación.³⁵

Conclusiones

Las múltiples firmas de genes como marcadores pronóstico y la necesidad de modelos de predicción multivariadas representan un avance en el tratamiento de cáncer de mama, se obtienen combinaciones variables de pronóstico individual al tratamiento sistémico con quimioterapia, la estadificación clínica tumoral, el estado ganglionar y clasificación de las metástasis son factores pronósticos que también individualizan el tratamiento, prácticamente todos los casos de cáncer de mama con receptores hormonales-positivos reciben hormonoterapia adyuvante y solo se beneficiarían de quimioterapia las pacientes con alto riesgo.

La primera generación de predictores de pronóstico de múltiples genes fue desarrollado mediante la comparación de los datos de expresión de genes de los pacientes que recibieron, o no, quimioterapia y tuvieron recurrencia. Posteriormente, al subclasificar los tumores, se inició la identificación de los genes relacionados con receptores hormonales y marcadores de proliferación, como los dos procesos moleculares más poderosos asociados a recurrencia. El receptor de estrógenos tiene amplias funciones de transcripción y de proliferación de células, pese a ello, requiere la expresión coordinada de cientos de genes diferentes.

Las distintas variables pronósticas para cáncer de mama receptor hormonal-positivo explican la existencia de diferentes firmas genéticas pronósticas. Puesto que cada modelo usa diferentes conjuntos de genes, cuando varios modelos se aplican a un mismo conjunto de validación independiente, se identifican cohortes de bajo riesgo y de alto riesgo, pero también tienden a mostrar una discordancia considerable (del 20 al 30%) en la asignación de riesgos intermedios; no existen marcadores moleculares que están asociados con el tamaño tumoral y el estado ganglionar, que son dos factores pronósticos anatomopatológicos importantes, los modelos multivariados pronósticos clínicos tales como Adjuvant Online tienen adecuada utilidad a bajo costo y con interpretación clínica.

Las pruebas moleculares conservan su valor discriminador de pronóstico, independientemente de los factores de riesgo anatomo-patológicos, sin embargo la decisión terapéutica se encuentra determinada tanto por características moleculares y anatomopatológicas, porque el tamaño tumoral y el estado ganglionar representan variables pronósticas independientes. Las pacientes con cáncer de mama de bajo riesgo molecular con características anatomopatológicas de alto riesgo (por ejemplo múltiples N+) no pueden obtener beneficio de las firmas genéticas.

También han surgido nuevas e importantes áreas de investigación para mejorar la predicción más precisa de las recidivas finales en cáncer de mama hormono-positivo. La importancia clínica de esto es que alrededor del 50% de todas las recidivas del cáncer de mama hormono-positivo se desarrollan después de 5 años, y la tasa de recidivas finales se reduce mediante la terapia endocrina adyuvante continuada. Otro de los retos al pronóstico es identificar pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, hormono-positivos (puntuación de recurrencia alta o clase molecular

luminal B), o aquellos con riesgo intermedio que no se benefician del tratamiento con quimioterapia adyuvante.³⁶ Una de las observaciones más desconcertantes en la investigación de biomarcadores de cáncer de mama ha sido la dificultad para identificar marcadores moleculares de pronóstico en el grupo de bajo riesgo que podría beneficiarse de quimioterapia, o aquellas de grupo intermedio o alto en los que pudiera omitirse la quimioterapia.

Las recomendaciones actuales sobre el uso de las firmas orientan sobre cuáles son las más indicadas para cada grupo de pacientes, sin embargo se debe ajustar su utilidad en la población que se está estudiando, así como los recursos

financieros que se tienen; la opinión de la paciente acerca de los riesgos y beneficios de la quimioterapia adyuvante y sobre el uso de las firmas genéticas, son de igual forma importantes para determinar el tratamiento.

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 que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(8):790-800.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-5312.
- Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4273-4278.
- Jankowitz RC, Cooper K, Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, Li H, et al. Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(5):1.
- Iwamoto T, Lee JS, Bianchini G, Hubbard RE, Young E, Matsuoka J, et al. First generation prognostic gene signatures for breast cancer predict both survival and chemotherapy sensitivity and identify overlapping patient populations. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(1):155-164.
- Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol.* 2012;23:2866-2873.
- Bianchini G, Qi Y, Alvarez RH, Iwamoto T, Coutant C, Ibrahim NK, et al. Molecular anatomy of breast cancer stroma and its prognostic value in estrogen receptor-positive and negative cancers. *J Clin Oncol.* 2010;28(28):4316-4323.
- Hess KR, Wei C, Qi Y, Iwamoto T, Symmans WF, Pusztai L. Lack of sufficiently strong informative features limits the potential of gene expression analysis as predictive tool for many clinical classification problems. *BMC Bioinformatics.* 2011;12:463.
- Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):295-302.
- Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, van de Vijver MJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):655-661.
- Mittempergher L, de Ronde JJ, Nieuwland M, Kerkhoven RM, Simon I, Rutgers EJ, et al. Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh frozen matched tissue. *PLoS One.* 2011;6(2):e17163.
- Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2002;347(25):1999-2009.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-2826.
- Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer.* 2013;133(4):929-936.
- Klein ME, Dabbs DJ, Shuai Y, Brufsky AM, Jankowitz R, Puhalla SL, et al. Prediction of the Oncotype DX recurrence score: use of pathology-generated equations derived by linear regression analysis. *Mod Pathol.* 2013;26:658-64.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8418-8423.
- Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(4):262-272.
- Toussaint J, Sieuwerts AM, Haibe-Kains B, Desmedt C, Rouas G, Harris AL, et al. Improvement of the clinical applicability of the Genomic Grade Index through a qRT-PCR test performed on frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *BMC Genomics.* 2009;10:424.
- Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, Wang W, Carney E, Durbecq V, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2601-8.
- Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1067-76.
- Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors.

- Clin Cancer Res. 2011;17(18):6012-20.
22. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(3):640-7.
 23. Muller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer KJ, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, et al. The EndoPredict gene-expression assay in clinical practice-performance and impact on clinical decisions. *PLoS One.* 2013;8(6):e68252.
 24. Kelly CM, Bernard PS, Krishnamurthy S, Wang B, Ebbert MT, Bastien RR, et al. Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX(R)) and the PAM50 breast cancer intrinsic Classifier in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncologist.* 2012;17(4):492-8.
 25. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31:2783-90.
 26. Shivers S, Clark L, Esposito N, Howard N, King J, Acs G, et al. Direct comparison of risk classification between MammaPrint[®], Oncotype DX[®] and MammoStrat[®] assays in patients with early stage breast cancer [abstract]. *Cancer Res.* 2013;73(24 Suppl):6.
 27. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3726-34.
 28. Harris LN, Ismaila N, MShane LM, Andre F, Collyar DE. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *L Clin Oncol.* 2016;34:1134.
 29. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Croning M, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-26.
 30. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Croning M, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-3734, 2006.
 31. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, Ravdin P, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55-65.
 32. Knauer M, Cardoso F, Wesseling J, Bedard PL, Linn SC, Rutgers EJT, et al. Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. *Br J Cancer.* 2010;103(12):1788-1793.
 33. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2783-2790.
 34. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4196-4205.
 35. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision-making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2013;49(8):1825-1835.
 36. Hatzis C, Pusztai L, Valero V, Booser DJ, Esserman L, Lluch A, et al. A genomic predictor of response and survival following taxane-anthracycline chemotherapy for invasive breast cancer. *JAMA.* 2011;305(18):1873-81.

Cómo citar este artículo:

Vargas-Aguilar VM, Arroyo-Alvarez K. Firmas genéticas para cáncer de mama, utilidad clínica y aplicaciones terapéuticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(2):180-5.