

Diagnóstico molecular del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y terapéuticas

Molecular diagnosis of breast cancer: prognostic and therapeutic implications

Paola Maycotte^{1*}, David Medina-Benítez², Nicolás Ramírez-Torres³, Eunice López-Muñoz⁴, Aurelio Valentín Mendoza-García⁵, Paulina Cortés-Hernández⁶ y Maricruz Anaya-Ruiz⁶

Resumen

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en la mujer. En México, a partir del año 2006, esta enfermedad se ha convertido en la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Se estima que la incidencia y mortalidad seguirán aumentando debido al envejecimiento poblacional, a los cambios en los patrones reproductivos, a una mayor prevalencia de los factores de riesgo y a los problemas para el acceso inmediato a la atención médica, teniendo como consecuencia retrasos para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno. Estos últimos parecen ser los factores más importantes por mejorar en los países en desarrollo para tratar de disminuir la alta incidencia y mortalidad asociadas a la enfermedad. En años recientes, se ha generado un gran interés sobre la heterogeneidad del cáncer de mama y se anticipa que la aplicación de nuevas tecnologías pueda mejorar nuestra comprensión de cada uno de los subtipos de la enfermedad y lograr así un beneficio para las pacientes a corto plazo. Esta revisión pretende recopilar información actualizada sobre los avances en diagnósticos moleculares y terapéuticos, así como en la comprensión de la biología de la enfermedad.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Clasificación del Tumor; Terapéutica; Epidemiología Molecular

Abstract

Breast cancer is the most frequent type of cancer in women in the world. In Mexico, since 2006, this disease has become the leading cancer-related cause of death in women. It is estimated that incidence and mortality will continue to rise due to population aging, to changes in reproductive patterns, to a higher prevalence of risk factors and to limited access to medical care, resulting in delayed early diagnosis and timely treatment. The latter factors are the ones to improve in developing countries to decrease the high incidence and mortality associated with this disease. Recently, there is a great interest regarding breast cancer heterogeneity, and it is anticipated that the application of new technologies will improve our comprehension of this disease and will be reflected in a benefit for patients in the short term. Here, we review updated information on molecular diagnosis and therapeutics, as well as recent highlights in the biology of breast cancer.

Keywords: Breast Neoplasms; Neoplasm Grading; Therapeutics; Molecular Epidemiology

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Laboratorio de Biología Celular. Atlixco, Puebla; ²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria, Facultad de Ciencias Químicas, Posgrado en Ciencias Químicas. Puebla, Puebla; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Servicio de Ginecología Oncológica. Ciudad de México; ⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"; Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Ciudad de México; ⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho"; Hospital de Especialidades, Departamento de Anatomía Patológica. Puebla, Puebla; ⁶Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Laboratorio de Biología Celular. Atlixco, Puebla. México

Correspondencia:

*Paola Maycotte
E-mail: bisbenzimida@gmail.com
2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21/03/2019

Fecha de aceptación: 13/01/2020 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 1:S62-74

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000116

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

Introducción

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial.¹ De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el cáncer de mama se ubica como la tercera causa de mortalidad por cáncer en mujeres de 30 a 59 años de edad, sólo después de los tumores malignos del aparato digestivo y de los tumores de los órganos genitales femeninos, que incluyen cáncer de ovario y cérvix.² Por lo que, por órgano, el cáncer de mama sigue siendo la neoplasia causante de un mayor número de muertes en la población femenina en México,¹ siendo que las tasas de mortalidad por esta enfermedad se han incrementado en los últimos años, llegando a 16 defunciones por cada 100 000 mujeres de 20 años y más en el 2016.²

Estudios recientes sugieren que la detección temprana del cáncer de mama ha permitido una reducción en la mortalidad por esta enfermedad. Sin embargo, únicamente del 5 al 10% de los casos en México se diagnostican en etapas tempranas, cuando la probabilidad de supervivencia es mucho más alta si se aplica el tratamiento adecuado.³ Por el contrario, se calcula que en la mayoría de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en México (más del 80% de los nuevos diagnósticos), el diagnóstico ocurre en etapa localmente avanzada o con metástasis, la cual sigue considerándose una enfermedad incurable con una esperanza de supervivencia de 2-3 años y con una supervivencia a 5 años de solo el 25%.⁴ Lo anterior contrasta con lo que sucede en países desarrollados donde más del 70% de las pacientes se diagnostican en etapas tempranas y donde, a pesar de haber una mayor incidencia de la enfermedad, existe una menor tasa de mortandad.⁵ Este retraso en la detección implica una menor supervivencia para las pacientes, además de generar un incremento en los costos de la atención médica por requerir estudios y tratamientos más complicados y costosos. Por todo lo anterior, el cáncer de mama constituye un reto importante para los sistemas de salud en México y resalta la importancia de la identificación de factores de riesgo, así como la detección temprana para un tratamiento oportuno de la enfermedad.

Factores de riesgo asociados al cáncer de mama

Se han descrito diversos factores asociados a un incremento de riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Se conocen factores modificables (sobrepeso u obesidad, sedentarismo, alcoholismo y tratamientos hormonales) y no modificables (sexo, edad, mutaciones o historia familiar de cáncer de mama, lesiones proliferativas en la mama, alta densidad mamaria, antecedente de radiación a tórax, y componentes de la historia ginecoobstétrica).^{6,7,8} En el **cuadro I** se desglosan y comparan estos factores con su contribución al riesgo de cáncer de mama. Los factores de riesgo modificables (en gris dentro del cuadro), en general, tienen una contribución menor que los no modificables.

Algunos de estos factores de riesgo afectan de forma distinta a los subtipos de cáncer de mama y también a las mujeres premenopáusicas frente a las posmenopáusicas. También, es importante hacer notar que alrededor del 60-70% de las mujeres que padezcan cáncer de mama no tendrán la mayoría de estos factores de riesgo, ya que ser mujer basta como factor de riesgo para esta enfermedad.^{6,7,8} Además, los factores de riesgo que más se han asociado al desarrollo de esta enfermedad están presentes en una proporción pequeña de la población. A pesar de esto, evaluar el riesgo global de cada paciente es útil para decidir cuándo iniciar el tamizaje para un diagnóstico oportuno.

Otros factores para los que se ha sugerido asociación con cáncer de mama, pero que aún se encuentran en estudio, son: exposición a pesticidas y contaminantes ambientales, uso de algunos anticonceptivos hormonales, uso frecuente de tintes para cabello y alaciados permanentes, alteraciones del ritmo circadiano, incluyendo trabajar en turno nocturno, exposición a ftalatos y otros disruptores endócrinos, así como algunos aspectos de la dieta.^{7,9}

En cuanto a los factores genéticos, alrededor del 10 al 15% de los casos de cáncer de mama corresponden a la forma hereditaria.⁵ Diversos genes confieren riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama, siendo las mutaciones en los genes *BRCA* las más prevalentes y penetrantes. Otros genes de riesgo moderado y alto incluyen: *TP53/p53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*, *CHEK2*, *PALB2* y *ATM*, entre otros.¹⁰

También existe evidencia de diferencias importantes en la biología de los tumores de cáncer de mama entre diversos grupos poblacionales. Como ejemplo, en las mujeres afroamericanas, el cáncer de mama triple negativo (TN) tiene el doble de prevalencia que en mujeres de ascendencia europea.¹¹ En mujeres hispanas se ha reportado mayor prevalencia de tumores receptor de estrógenos negativos (RE-) y una alta

Cuadro I. Riesgo relativo de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de mama

Factor de riesgo	Incremento en el riesgo*	Recomendaciones
Factores que aumentan el riesgo > 5 veces		
Ser mujer	El cáncer de mama es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres (RR = 100 para mujeres vs hombres) ^{6,7,8}	Mujeres de 40 a 69 años deben recibir mastografía anual o bianual de tamizaje para favorecer el diagnóstico oportuno de cáncer de mama ^{6,7,8}
Edad	El riesgo aumenta con la edad, de forma pronunciada hasta los 60-65 años y menos pronunciada hasta los 75 años Las mayores de 65 años tienen RR = 5.8 en comparación con las menores de 65* ^{6,7,8}	
Lesiones mamarias proliferativas no invasivas	Carcinoma lobulillar o ductal in situ, RR = 16.4-17.3 Hiperplasia con atipia sin/con historia familiar de Ca mama, RR = 5.3-11 Proliferación sin/con atipia, RR = 2.5-5 (RR respecto a mujeres sin lesión proliferativa) Estas lesiones suben el riesgo de Ca en la misma mama y en la contralateral ^{6,7,8,12}	Tratamiento conservador y/o vigilancia suelen ser suficientes, pero la decisión debe considerar el riesgo global de cada paciente ^{6,7,8,12}
Mutaciones en <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	65% de las portadoras de mutación en <i>BRCA1</i> y 45% en <i>BRCA2</i> desarrollan Ca de mama antes de los 70 años; comparado con 7% de las no portadoras (RR de 6.4 a 9.3) El riesgo es mayor entre los 30 y 50 años para portadoras <i>BRCA1</i> y entre los 40 y 60 para <i>BRCA2</i> Las mutaciones también aumentan el riesgo de Ca de ovario y de un segundo tumor mamario. Estas mutaciones son infrecuentes (≈ 1:100-200 en hispanos) Mutaciones en <i>BRCA1</i> se asocian con Ca triple negativo ^{9,13}	Considerar búsqueda de mutaciones en familiares de portadoras; o si hay historia familiar de Ca de mama, ovario, páncreas y/o próstata; en especial si el Ca fue agresivo y/o inició a edad temprana Referir portadoras a especialista para discutir opciones ^{9,13}
Cáncer de mama previo	RR ≈ 6.8, más riesgo si fue a temprana edad o si el cáncer fue negativo a receptores hormonales El cáncer más común en las sobrevivientes de Ca de mama es un segundo cáncer mamario El 5% de las mujeres con Ca de mama reciben diagnóstico de un segundo Ca de mama en los 8 años posteriores al diagnóstico inicial, y 14% lo reciben en 25 años ^{7,9}	Las sobrevivientes de Ca de mama deben continuar tamizaje anual con mastografías a menos de que hayan recibido mastectomía bilateral ^{7,9}
Altas dosis de radiación a tórax (por ejemplo: por tratamiento de linfoma)	Radiación como tratamiento de linfoma de Hodgkin antes de los 30 años, RR = 4.7 a 7 El riesgo es mayor si se recibió radiación a menor edad y a mayores dosis, si han pasado más de 15 años o si se combinó con quimioterapia. No se ha encontrado aumento del riesgo de Ca mama si se recibió radiación después de los 40 años ^{6,7,9}	Iniciar tamizaje anual, 5-10 años tras recibir radiación. Si es < 30 años tamizar con exámenes clínicos mamarios. A partir de los 30, agregar mastografía o MRI ^{6,7,9}
Factores que al menos duplican el riesgo (RR = 2-5)		
Alta densidad mamaria	Muy alta vs. muy baja densidad mamaria, RR = 4-5 (pocas mujeres se ubican en estas categorías extremas de densidad). Mamas heterogéneamente densas (50-75% de densidad) vs mamas no densas o de densidad promedio, RR = 2.1-2.9 ^{7,9,14}	Alta densidad mamaria puede ocultar lesiones; considerar tamizaje con mastografía digital, tomosíntesis o MRI ^{7,9,14}
Familiares con cáncer de mama	El riesgo depende del número, grado y edad de los familiares al presentar cáncer. 2 o más familiares en primer grado, RR = 3.6-5 Un familiar en primer grado que inició antes de: menopausia, RR = 3.3; si inició después de menopausia, RR = 1.8 Un familiar en segundo grado, RR = 1.5 (vs. mujeres sin historia familiar de ca mama) Algunas de estas familias son portadoras de mutaciones en <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> u otro gen ^{6,9,13}	Iniciar tamizaje con mastografía o RMN, 10 años antes de la edad a la que fue diagnosticado el familiar más joven; pero no antes de los 25-30 años ^{6,9,13}

(Continúa)

Cuadro 1. Riesgo relativo de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de mama (Continuación)

Factor de riesgo	Incremento en el riesgo*	Recomendaciones
Factores que aumentan el riesgo sin llegar a duplicarlo		
Nuliparidad o paridad tardía	RR = 1.5-1.9, comparado con mujeres con primer hijo antes de los 30 años Asociado a subtipo Luminal, cáncer ER+ ^{6,7,15}	Tomar en cuenta al evaluar el riesgo personal de Ca de mama ^{6,7,15}
Fluoroscopia de repetición	RR 1.6 Radiografías de tórax, mastografías o viaje aéreo, no aumentan el riesgo ^{6,9}	
Menarca temprana o menopausia tardía	Menarca < 12 años vs. > 15 años, RR 1.2-1.3 Menopausia > 55 años vs. < 45 años, RR1.2-1.5 ^{6,7} Mayor número de años entre menarca y primer nacimiento asociado a mayor riesgo en cáncer ER+ que incrementa con el número de años ¹⁵	
Sobrepeso/ obesidad †	Sobrepeso RR = 1.2-1.5 Obesidad RR = 1.2-1.7 Cada 5 kg/m ² extra aumentan el riesgo ≈ 2% en especial si el peso se ganó en la edad adulta o tras la menopausia Aumenta sobre todo el riesgo de cáncer ER+ / luminal en postmenopausia ^{6,7,9,15}	Mantener peso y dieta saludables (IMC: 18.5 a 25 kg/m ²) Hacer ejercicio, idealmente 150 minutos por semana ^{6,7,9}
Uso de hormonales †	Uso actual o reciente de terapia hormonal de reemplazo con estrógeno y progesterona por 2-5 años, RR = 1.3. Asociado a tumores luminales ¹⁵ Uso reciente de la mayoría*** de los anticonceptivos hormonales, RR = 1.2-1.3; en especial con el uso prolongado Estos riesgos disminuyen o se eliminan tras varios años de no-uso Exposición a dietilestilbestrol, RR = 1.2 ^{6,7,9}	Evitar o minimizar terapia hormonal de reemplazo en climaterio Considerar el riesgo global de Ca de mama al decidir métodos anticonceptivos ^{6,7,9}
Alcohol y tabaco †	2 tragos al día vs no alcohol, RR = 1.2-1.5 El riesgo aumenta 7% por trago extra al día (de consumo habitual), o con inicio a temprana edad Tabaquismo activo o pasivo RR = 1.1-1.2; aumenta si se ha fumado por más de 20 años con inicio temprano ^{6,7,8} Consumo de alcohol asociado a mayor riesgo de cáncer luminal que incrementa con el número de bebidas alcohólicas al día ¹⁵	No fumar y limitar consumo de alcohol a un trago (15 g de alcohol) o menos por día en mujeres. Esto es importante desde la adolescencia. ⁶⁻⁸
No haber dado lactancia materna †	Cada 12 meses de lactancia, disminuyen el riesgo de cáncer de mama en 4% (RR = 0.04) ^{7,8}	Favorecer la lactancia materna que aporta beneficios a la mujer, al hijo y al ambiente ^{7,8}
Raza	Este cáncer se presenta en todas las razas y todos los países; aunque es más frecuente en mujeres caucásicas. En EEUU las hispanas y asiáticas tienen menor incidencia que las razas negras y caucásicas, a todas las edades ^{7,9}	Tomar en cuenta la raza al evaluar el riesgo personal de cáncer de mama ^{7,9}

RR: Riesgos relativos.

*Los riesgos relativos han sido calculados a partir de datos de otros países, principalmente EEUU. Estos riesgos relativos son para mujeres y, a menos de que se especifique otra cosa, son respecto a mujeres sin la condición

**La media de edad al diagnóstico parece ser menor en México que en Estados Unidos

***Algunas mini-píldoras anticonceptivas que no contienen estrógenos sino únicamente progestágenos, podrían no aumentar el riesgo. Todos los demás anticonceptivos orales, aumentan el riesgo inmediato de cáncer de mama. Hay poca información para saber si anticonceptivos como el anillo vaginal hormonal, el parche, los dispositivos intrauterinos con hormonas o los inyectables de progestágenos, afectan el riesgo de cáncer de mama

Algunos factores de riesgo se consideran modificables, aunque la lactancia materna será no modificable si ya pasó la edad reproductiva. La nuliparidad o edad al primer embarazo se tratan como factores no modificables por la complejidad de las decisiones reproductivas. †Factores modificables.

proporción de tumores positivos al receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+), así como mayor frecuencia de cáncer TN que en mujeres

blancas no hispanas, con resultados variables dependiendo del estudio.¹⁰ Por lo tanto, será importante identificar los factores de riesgo específicos, así como la

incidencia de cada uno de los subtipos de cáncer de mama para cada una de las poblaciones.

Diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer de mama

El diagnóstico se realiza mediante evaluación clínica, estudios de imagen y biopsia, los cuales ayudan a la estadificación de la enfermedad, proporcionando información pronóstica y selección del tratamiento. De acuerdo con la NOM-041-SSA2-2011 y con el Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario,^{8,16} que establecen los procedimientos para la vigilancia epidemiológica, prevención, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer de mama en México, la estadificación por el sistema TNM consta de una parte clínica (pruebas previas a la cirugía) y una patológica (después de la cirugía). En este sistema, la T se refiere al tamaño y localización del tumor y los valores pueden ir desde X (no puede evaluarse), 0 (carcinoma *in situ*) a I-IV (estadificación de acuerdo al tamaño del tumor). La N se refiere a los nódulos linfáticos y los valores pueden ser X (no puede evaluarse) o de 0-3 si están comprometidos los nódulos regionales. La M se refiere a la metástasis y los valores son de X (no puede evaluarse), 0 (sin evidencia clínica de metástasis) o 1 (presencia de metástasis). Esta clasificación establece cuatro estadios de acuerdo con la extensión de la enfermedad.^{8,16}

El tratamiento del cáncer de mama integra un manejo locorregional (cirugía y radioterapia), y un tratamiento sistémico, que incluye quimioterapia, terapia endócrina o terapia dirigida a blancos moleculares. La cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia ha demostrado ofrecer los mismos porcentajes de supervivencia global (SG) que la mastectomía.¹⁷ La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado comúnmente en nuestro país en los estadios II y III.¹⁸ La resección quirúrgica incluye la totalidad del tejido y piel mamaria, así como la disección de los niveles ganglionares I y II.¹⁷

El estudio del ganglio centinela permite evaluar el grado de invasión ganglionar durante la cirugía. Esta técnica se basa en el orden del drenaje de los ganglios linfáticos utilizando marcadores radioactivos y/o tinciones azules (isosulfan o azul de metileno), los cuales se inyectan directamente en la mama o en la piel de la mama. Los primeros ganglios (1 a 4) que se tiñen son removidos y evaluados para la presencia de metástasis, ya que se presume que estos ganglios son los primeros sitios hacia donde se disemina la enfermedad. Si no hay evidencia de metástasis en los ganglios

centinela, existe una probabilidad menor al 10% de haber desarrollado metástasis, indicando que no hay necesidad de extirpar más tejido ganglionar.^{18,19} Los factores de pronóstico permiten al médico definir la terapia oncológica y establecer parámetros que permiten evaluar la historia natural de la neoplasia, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG de las pacientes. En el **cuadro II** se muestran los factores que proporcionan información relevante para el manejo de la paciente y que se usan de manera rutinaria en la práctica clínica.²⁰

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en términos de respuesta terapéutica, patrones de diseminación y pronóstico de las pacientes. El análisis por inmunohistoquímica (IHQ) del tumor permite evaluar el estado de los receptores RE, de progesterona (RPG) y del HER2. El tumor positivo a receptores hormonales (RE+, RPG+) es el más frecuente (60-70%) en los cánceres de mama y muestra una respuesta altamente eficaz a la terapia hormonal. El tratamiento endócrino por excelencia en la enfermedad RE+ es el tamoxifeno y se considera como una de las terapias dirigidas más exitosas que existen en la actualidad.²⁰ En las mujeres posmenopáusicas, el tratamiento endócrino de primera línea son los inhibidores de la aromataza de tercera generación: anastrozol, letrozol y exemestano, ya que la única fuente de estrógenos es la conversión de precursores de andrógenos como la testosterona y la androstendiona a estradiol o estrona vía la enzima aromataza.²¹ Solo el 30% de las pacientes que reciben terapia endócrina de primera línea con enfermedad metastásica logran una regresión completa, sin embargo una proporción importante de pacientes adquieren resistencia a la terapia endócrina.²¹

Los tumores HER2+ corresponden al 10-15% de los cánceres de mama y responden con éxito a las terapias dirigidas contra este receptor. Finalmente, los tumores TN representan alrededor del 20% de los tumores de cáncer de mama, no tienen terapia dirigida y muestran mayor probabilidad de enfermedad recurrente y muerte, por lo que es imperativo encontrar una terapia que pueda mejorar la expectativa de vida de estas pacientes.²²

La terapia dirigida ha demostrado ser muy efectiva. Por ejemplo, una mujer con diagnóstico de cáncer de mama en etapa II tiene un riesgo de recurrencia del 60%, sin embargo, si el tumor es RE+ y es tratado con quimioterapia más terapia endócrina adyuvante, el riesgo residual es menor al 25%; si el tumor es HER2+ y es tratado con quimioterapia más terapia anti-HER2 adyuvante, el riesgo también se reduce a menos del

Cuadro II. Factores de pronóstico de uso clínico en cáncer de mama²⁰

Marcador	Interpretación
Edad	Mujeres < 40 y > 80 años de edad tienen peor pronóstico (menor SLE y SG)
Tamaño tumoral, invasión ganglionar y estadio clínico	Mayor tamaño tumoral y mayor número de ganglios metastásicos (mayor estadio clínico de acuerdo a la clasificación TNM), se asocian con peor pronóstico (mayor recurrencia y menor SLE y SG)
Grado histológico	Mayor grado histológico se asocia con reducción de la supervivencia a 10 años
Tipo histológico	El carcinoma mucinoso, tubular y medular tienen mejor pronóstico (mayor SLE y SG) en comparación con el carcinoma ductal e inflamatorio
Permeación linfovascular	Mayor invasión linfovascular se asocia con mayor riesgo de recurrencia
Receptor de estrógenos	RE+ se asocia con incremento en el 8-10% de la SLE y con alta probabilidad de beneficiarse de terapia endócrina
Receptor de progesterona	RPg- se asocia con menor SLE
Receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano	HER2+ se asocia con reducción en la SG y con alta probabilidad de beneficiarse de terapia con Trastuzumab
Proteína p53	Altos niveles de p53 asociados con menor SG
Proteína Ki-67	Altos niveles de Ki-67 asociados con menor SG y menor SLE
Ploidía del DNA y fracción en la fase S	Aneuploidía del DNA asociada con menor SLE

RE: Receptor de estrógenos; RPg: Receptor de progesterona; HER2: Receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SG: Supervivencia global.

25%; por último, si el tumor es TN y es tratado con quimioterapia, el riesgo disminuye a 30-40%.²² Lo anterior resalta la importancia de clasificar de manera adecuada a las pacientes para lograr una terapia más dirigida que mejore la supervivencia. A continuación, se detallan esfuerzos más recientes de la clasificación que ha logrado aportar más información de cada uno de los subtipos de cáncer de mama con la intención de lograr más terapias dirigidas.

Clasificación molecular del cáncer de mama y actualidades en la terapia dirigida

Diversos estudios basados en la expresión génica global en muestras de tumores mamarios han proporcionado gran cantidad de información sobre cada uno de los llamados subtipos intrínsecos del cáncer de mama, clasificando a los tumores en: Luminal A (LA), Luminal B (LB), enriquecido en HER2, basal y bajo en claudinas.²³ Estos subtipos han permitido una clasificación más detallada de la enfermedad, han demostrado tener diferencias críticas en los mecanismos de transformación, incidencia y de respuesta al tratamiento, y probablemente permitirán diseñar terapias más efectivas y específicas.²³ Aunado a lo anterior, los

análisis recientes de número de copias de DNA, de metilación de DNA, secuenciación de exoma, microarreglos de expresión de mRNA, secuenciación de microRNAs y arreglos de fase reversa de proteínas, han proporcionado información específica sobre mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, niveles proteicos y vías de señalización importantes para la transformación en cada uno de estos subtipos de cáncer.²⁴

i. Subtipo luminal

El subtipo luminal consta principalmente de tumores RE+ (87% para el LA y 82% para el LB) y se divide en dos grupos: los de bajo riesgo de recaída, que se encuentran generalmente en el subtipo LA y los de mal pronóstico, con un patrón de expresión de genes asociado a la proliferación génica del subtipo LB.²³ Estos tumores se caracterizan por tener altos niveles de expresión de genes pertenecientes a la firma génica luminal (*ESR1*, el gen del RE, *GATA3*, *FOXA1*, *XBP1* y *MYB*) y una alta frecuencia de mutaciones en la cinasa *PIK3CA*, así como mutaciones predichas como inactivantes en *MAP3K1* y *MAP2K4*, dos cinasas involucradas en la vía de señalización de p38-JNK1. En cuanto

a genes supresores de tumores, y de acuerdo con el peor pronóstico observado en el subtipo LB, el gen *p53* se encuentra inactivado en estos tumores, con una baja frecuencia de inactivación en el subtipo LA (12%) y una mayor frecuencia en el LB (29%). *RB1* (la proteína codificada por el gen *RB1*, retinoblastoma) se encuentra en ambos subtipos, con una mayor expresión en los tumores LA.²⁴ En general, los tumores LA, con el mejor pronóstico, retienen actividad de las proteínas supresoras de tumores *RB1* y *P53* (producto del gen *TP53/p53*). Los subtipos intrínsecos correlacionan de manera importante con los tipos histológicos y permiten una clasificación similar, aunque no idéntica.²⁵ Esta correlación permite una aplicación más fácil a la clínica ya que no siempre es factible obtener un análisis de expresión génica. Por lo tanto, se sugiere que los marcadores de IHQ puedan aplicarse para el diagnóstico y clasificación molecular del cáncer de mama.²⁵ El subtipo LA se ha definido por tumores con RE+ y/o PR+, HER2- y baja expresión de Ki-67, mientras que el subtipo LB está representado por tumores con RE+ y/o RPg+, HER2+/- y alta expresión de Ki-67, correspondientes a su alta proliferación.^{23,24,26} En general, se considera que los tumores de tipo LB expresan menores niveles del RE y bajos niveles o nula expresión del RPg, por lo que muestran una menor sensibilidad al tratamiento endócrino y, por su alta proliferación, una mayor sensibilidad a la quimioterapia. Por otro lado, la posibilidad de que expresen el receptor HER2 los haría blanco de tratamiento con terapia dirigida contra este receptor, lo que ha demostrado mejorar de manera importante la supervivencia de pacientes con estos marcadores.²⁶

Un esfuerzo importante que se está llevando a cabo en la actualidad, es encontrar marcadores que puedan definir qué pacientes con tumores RE positivo pueden presentar un mejor pronóstico (subtipo LA) y puedan evitar ser tratadas con quimioterapia adyuvante.²⁷ La quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o epirrubina) y ciclofosfamida con o sin 5-fluorouracilo es utilizada para tratar el cáncer de mama RE+. En el cáncer metastásico se sugiere utilizar taxanos o terapias dirigidas (inhibidores de CDK4, mTOR) junto con la terapia endócrina.²⁸

ii. Subtipo enriquecido en HER2

La adicción a oncogenes se define como el mecanismo por el que una célula tumoral se vuelve dependiente para la supervivencia en una vía de señalización.²⁹ En cáncer de mama, un tipo de cáncer que presenta

este tipo de adicción es la enfermedad HER2+, donde la mejor terapia consta de fármacos dirigidos contra este receptor, como el anticuerpo monoclonal trastuzumab o el inhibidor de tirosina cinasa lapatinib.²⁹ La terapia dirigida contra el receptor HER2 utilizando trastuzumab representa una de las terapias dirigidas más exitosas para cáncer de mama. Se ha demostrado que la terapia con trastuzumab mejora de manera significativa la SLE y la SG en cáncer de mama temprano HER2+. Sin embargo, solo un tercio de las pacientes con HER2+ por inmunohistoquímica se benefician de la terapia dirigida. Los mecanismos de resistencia contra este tratamiento involucran reactivación de la vía de señalización del HER2 y la activación de vías de señalización alternas que compensan el bloqueo del receptor. Algunos inhibidores para estas vías de señalización se están estudiando como terapia complementaria al bloqueo del HER2.²⁹ Por lo tanto, es importante determinar marcadores predictores de respuesta al tratamiento dirigido en este tipo de cáncer de mama. Originalmente se pensó en el trastuzumab como un medio para evitar la señalización por el HER2, sin embargo, también se sugiere que uno de sus mecanismos de acción sea por citotoxicidad dependiente de anticuerpo,³⁰ facilitando el reconocimiento por las células NK o macrófagos del sistema inmune. Se ha demostrado que las pacientes tratadas con trastuzumab tienen mejor supervivencia cuando los tumores tienen mayor infiltrado de células del sistema inmune.²⁸ Probablemente, el subtipo intrínseco que más discrepancias muestra con el subtipo histológico es el subtipo enriquecido en HER2, el cual consiste en muestras que son en su mayoría HER2+ por IHQ, con alta proliferación y con baja expresión de los genes luminales.²³ Como es de esperarse, una característica de los tumores enriquecidos en HER2 es la amplificación del gen del *HER2*, junto con genes asociados al amplicón de este gen.²⁴ Cuando los tumores presentan concordancia entre el tipo establecido por IHQ y el subtipo intrínseco definido por firmas génicas, se encuentra una señal importante de activación de otros receptores a tirosina cinasa incluyendo *FGFR4* y *EGFR*, así como alta expresión de genes del amplicón del *HER2*, como *GRB7*. Se calcula que solo el 50% de los tumores enriquecidos en HER2 son RE-/HER2+, aunque se propone que los tumores enriquecidos en HER2 que son HER2- muestran eventos oncogénicos que producen un fenotipo semejante, como mutaciones activantes en HER2 o en una vía de señalización que asemeje a la amplificación del mismo.²³ Los tumores HER2+ por IHQ que no son del subtipo enriquecido en HER2

resultan ser de tipo luminal, sugiriendo que la terapia anti-HER2 probablemente no sea la más adecuada.²⁴ Las mutaciones asociadas al subtipo enriquecido en HER2 comprenden una alta frecuencia en mutaciones en *PIK3CA*, *HER2*, *EGFR* y *HER3*, un alto grado de aneuploidía y una frecuencia más alta de mutaciones somáticas.²⁴

Histológicamente se sugiere que los tumores del subtipo molecular enriquecidos en HER2 pueden correlacionar con la sobreexpresión de la proteína o gen del HER2 y que sean RE- y RPg-.²⁵ También se sugiere la existencia del subtipo LB, HER2+, el cual sería RE+ y/o RPg+ con cualquier grado de Ki-67 y que sobreexpresen HER2 o que este se encuentre amplificado. En estos casos podría recomendarse terapia tanto endócrina como anti-HER2.^{25,26}

iii. Subtipo basal

Los tumores de tipo TN representan del 10 al 20% de los tumores de cáncer de mama y comprenden más de un subtipo molecular, entre los que se encuentran los tumores de tipo basal y el subtipo bajo en claudinas.²³ Aunque los tumores del subtipo TN son en su mayoría basales, aproximadamente el 25% no lo son, y del mismo modo, hay tumores basales que no son TN,²² resaltando la importancia de encontrar marcadores específicos para clasificar a estos tumores. Sin embargo, por su gran parecido, el subtipo basal se considera como sinónimo de TN ya que en su mayoría son RE-, RPg- y HER2-.²⁴

Existe una idea equivocada de que los tumores TN son menos sensibles a la quimioterapia. Por el contrario, los agentes quimioterapéuticos convencionales son efectivos en estas pacientes por el alto grado de proliferación de las células tumorales. La patogenicidad se debe a su alto grado de recurrencia y al mayor riesgo residual después del tratamiento comparado con los otros subtipos de cáncer de mama.²² Se calcula que la mayoría de las metástasis de cáncer TN ocurren durante los cinco años posteriores al diagnóstico y las pacientes que no recurren durante este lapso, tienen una mejor expectativa de vida. La detección temprana es particularmente importante en esta enfermedad ya que cuando los tumores son menores a 1 cm, se ha reportado una SLE a cinco años del 95%.³¹ La quimioterapia convencional para el cáncer TN involucra el uso de antraciclinas y taxanos, mientras que los nuevos enfoques en la terapia incluyen quimioterapia más dirigida, inhibidores de la angiogénesis, vías de señalización y enfoques dirigidos a mutaciones

génicas como el caso de *BRCA1*.²² El gen *BRCA1* tiene un papel importante en la inducción de un arresto al ciclo celular en respuesta al daño en el DNA permitiendo su reparación. El cáncer de mama TN con mutaciones en *BRCA1*, o aquellos que presentan fenotipos similares a los tumores con esta mutación, son particularmente sensibles a agentes que dañan el DNA como la radiación ionizante y agentes derivados del platino.²² Otro enfoque terapéutico para este tipo de tumores es utilizar fármacos que afecten otras vías de reparación de DNA como los inhibidores de PARP. Estos últimos se han utilizado recientemente en estudios clínicos con resultados promisorios³² y actualmente, el cáncer de mama metastásico TN es el único tipo de cáncer de mama que cuenta con una inmunoterapia aprobada por la FDA para cáncer TN metastásico con tumores que expresen PD-L1.³³

Los tumores de tipo basal presentan una baja señal de la firma génica relacionada al RE y al HER2 por lo que generalmente son RE-, RPg- y HER2- y expresan genes relacionados a la proliferación. El patrón de genes de tipo basal incluye a citoqueratinas basales y al receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*). En general son mutantes para *TP53* (80%) y, aunado a una pérdida en la actividad de la vía de p53 en los tumores que no tienen p53 mutante, se sugiere que esta vía no es funcional en gran parte, sino es que en todos los tumores de tipo basal.²⁴ Estos tumores también presentan una alta frecuencia de pérdida de *RB1* e inactivación de *BRCA1/2*, así como un alto grado de inestabilidad genómica y una alta actividad de la vía de *PIK3CA*.^{22,24} Otros oncogenes involucrados en la malignidad en este tipo de cáncer son *MYC* y *HIF1a*.²⁴

Existe poca información sobre el subtipo bajo en claudinas. Este subtipo representa solo el 5% de los tumores del tipo TN. Una de sus características principales es un patrón génico relacionado a características de células troncales, mismas que se han encontrado en los tumores residuales después del tratamiento.²² De manera interesante, se ha demostrado una alta heterogeneidad entre tumores de tipo TN, identificando 6 subtipos dentro de este tipo de cáncer (2 subtipos parecidos al basal, inmunomodulatorio, mesenquimal, mesenquimal parecido a células madre y luminal con receptor de andrógenos),³⁴ indicando la necesidad de una mejor clasificación y de la identificación de biomarcadores específicos para cada uno de estos subtipos de cáncer TN para lograr una mejor terapia dirigida en beneficio de las pacientes.

Finalmente, el factor genético se encuentra fuertemente asociado a la enfermedad de tipo TN, ya que las mujeres más jóvenes, las pacientes de origen afroamericano, así como aquellas con mutaciones en los genes BRCA tienen mayor probabilidad de desarrollar este tipo de enfermedad.²²

Marcadores moleculares y firmas génicas de metástasis con potencial aplicación clínica

La metástasis es un proceso que involucra la migración de las células tumorales a órganos distantes y permite el establecimiento de nuevos focos tumorales. La diseminación de las metástasis no es un proceso aleatorio y cada tipo de tumor manifiesta un patrón específico de distribución hacia órganos blanco. En cáncer de mama, la gran mayoría de los focos metastásicos se encuentran principalmente en órganos como el hueso, hígado, pulmón y cerebro.³⁵ Sin embargo, se ha incrementado la frecuencia de metástasis en el cerebro de pacientes que han recibido quimioterapia o terapia dirigida, como el trastuzumab, ya que la mayoría de estos agentes no cruzan la barrera hematoencefálica.³⁵ Los sitios de metástasis también varían entre los distintos subtipos de cáncer de mama. En el cáncer de tipo TN, existe un mayor riesgo de metástasis visceral y un riesgo de hasta 46% de metástasis al sistema nervioso, con un riesgo relativamente bajo de metástasis en hueso comparado con los subtipos RE+.²² La formación de metástasis es responsable de una gran proporción de muertes relacionadas con cáncer. Aproximadamente el 25% de las pacientes que presentan cáncer de mama en etapa avanzada presentan metástasis detectables durante el diagnóstico y más del 60% de los casos muestran metástasis durante la autopsia.³⁵ El pronóstico de cáncer de mama metastásico es generalmente desfavorable con una supervivencia a 5 años de tan solo el 25%, siendo el tipo TN el que se asocia con mayor riesgo de progresión y formación de metástasis.³⁶ Por lo tanto, es importante entender los mecanismos que promueven el desarrollo de metástasis y diseñar nuevos tratamientos para reducir la diseminación de las células tumorales.

Firmas génicas con valor pronóstico en cáncer de mama

La introducción de las técnicas de microarreglos de DNA y, más recientemente, la secuenciación masiva,

han tenido implicaciones importantes en la investigación del cáncer de mama, permitiendo analizar la expresión de múltiples genes simultáneamente y relacionar estos resultados con parámetros clínicos. En cáncer de mama se están realizando estudios clínicos prospectivos basados en que el uso de quimioterapia adyuvante puede ser guiado por la expresión de ciertos genes o firmas moleculares asociadas al riesgo de recurrencia y respuesta a tratamiento, llegando incluso a proponerse que en pacientes que no lo requieran, podría evitarse el uso de quimioterapia y así reducir los efectos secundarios ocasionados por estos tratamientos citotóxicos.³⁷ En este sentido, *Oncotype DX* es un ensayo basado en firmas génicas que evalúa mediante RT-qPCR (transcripción reversa-reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) en tejido tumoral fijo embebido en parafina, la expresión de 21 genes, de los cuales 16 se relacionan con la vía del RE y HER2, así como con proliferación e invasión, mientras que los 5 restantes son genes de referencia para normalizar la evaluación de la expresión. Un estudio prospectivo publicado en 2015 reportó pacientes RE+ con ganglios linfáticos axilares negativos, y que de acuerdo con las características histopatológicas del tumor, eran candidatas a recibir quimioterapia adyuvante, que aquellas que tenían un perfil de expresión favorable de acuerdo al ensayo *Oncotype* y que recibieron únicamente terapia endócrina, tuvieron una baja tasa de recurrencia a los 5 años de seguimiento.³⁸ *Oncotype Dx* ha sido incluida en las guías de práctica clínica de diversas asociaciones, incluyendo la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO del inglés *American Society of Clinical Oncology*),³⁹ y un estudio realizado en México demostró que el uso de esta prueba modificó la decisión de tratamiento en un 32% de los casos,⁴⁰ enfatizando la importancia del uso de este tipo de pruebas para reducir el uso de la quimioterapia y evitar toxicidad innecesaria en las pacientes.

Otra prueba de este tipo es *MammaPrint*, la cual consiste en la evaluación de la expresión de 70 genes mediante un microarreglo. A diferencia de *Oncotype DX*, esta prueba se realiza en tejido tumoral fresco en una solución que mantiene la integridad del RNA o bien en tejido congelado. *MammaPrint* mejora la predicción del riesgo de recurrencia y permite seleccionar a las pacientes candidatas a quimioterapia adyuvante.⁴¹

Por otro lado, *BluePrint* al evaluar la expresión de 80 genes, identifica el subtipo molecular funcional, lo que conduce en algunos casos a una clasificación molecular diferente a la reportada por métodos convencionales (inmunohistoquímica e hibridación *in situ* fluorescente),

produciendo mayor exactitud al seleccionar pacientes candidatas a recibir esquemas quimioterapéuticos específicos.⁴¹

Existen otras pruebas basadas en perfiles de expresión génica, que al igual que las anteriores pretenden clasificar a las pacientes RE+ en pacientes de bajo y alto riesgo para seleccionar a las que no requieran quimioterapia (*MapQuant Dx*, *PAM50*, *Breast Cancer Index* y *EndoPredict*).³⁸ Aun cuando los genes que estudia cada prueba difieren de manera significativa (dependiendo de la población en la que se determinaron, el ensayo utilizado para evaluar la expresión génica, el tipo de muestra y los algoritmos utilizados), la mayoría están relacionados con el estado de los RE y HER2, así como los procesos de proliferación, angiogénesis, invasión y apoptosis. Así, la validación prospectiva de estas firmas génicas en diversas poblaciones no solo permitirá seleccionar de manera más eficiente a las pacientes candidatas a recibir quimioterapia, sino también a aquellas con mayor riesgo de desarrollar metástasis. Por último, la identificación y validación de genes específicos asociados con el pronóstico de las pacientes, permitirá proponer nuevos biomarcadores y posibles blancos terapéuticos.³⁹

Conclusiones

En cáncer de mama, la detección temprana y el tratamiento oportuno, continúan siendo las principales metas para mejorar el pronóstico de las pacientes. Dado que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en cuanto a su presentación clínica, características histológicas y moleculares, ha sido necesario efectuar clasificaciones con la finalidad de otorgar el mejor tratamiento disponible para cada una de las pacientes. Hasta el momento, la clasificación molecular del cáncer de mama ha brindado información importante, observándose que los subtipos intrínsecos tienen valor pronóstico, siendo el subtipo LA el de mejor pronóstico, mientras que los tipos basal, HER2 y bajo en claudinas los de peor pronóstico.²² Aunque en la actualidad esta información no se aplica de manera rutinaria en la clínica, los subtipos intrínsecos pueden definirse por pruebas moleculares multi-génicas como *MammaPrint* o *BluePrint*. La importancia real de clasificar a las pacientes en subtipos moleculares radica en la probabilidad de identificar pacientes que se beneficiarán de terapias específicas.⁴² Sin embargo, estas pruebas tienen un costo elevado y son difíciles de utilizar en todas las regiones del mundo.

Dado que la mayoría de los casos nuevos y muertes por cáncer de mama ocurren en países en desarrollo, donde una gran parte de la población se encuentra en regiones poco accesibles y con infraestructura reducida para la atención a la salud, es necesario trabajar en el desarrollo e implementación de pruebas menos costosas.

Una de las alternativas que se ha utilizado para clasificar a las pacientes en los subtipos intrínsecos, es la inmunohistoquímica, la cual permite detectar los RE, RPg, HER2 y Ki-67, y definir de manera general a los subtipos moleculares relevantes para el tratamiento dirigido: RE+, HER2+ y TN.¹⁷ En el grupo de tumores positivos a receptores hormonales (RE/RPg) se han demostrado opciones de tratamiento diferentes e incluso en algunos casos se ha propuesto evitar la quimioterapia cuando no es necesaria. En el caso del cáncer de mama HER2+, se han reportado diferencias importantes entre las pruebas tradicionales y las moleculares, por lo que existe la necesidad de desarrollar pruebas más específicas y sensibles que permitan identificar a las pacientes que se beneficiarán de una terapia dirigida anti-HER2.

En los países desarrollados, en los últimos años, se ha observado una reducción importante en la mortalidad por cáncer de mama, particularmente en los subtipos RE+ y HER2+, sin embargo, los TN siguen siendo responsables del mayor número de casos de metástasis y muertes por cáncer de mama²² por su alta probabilidad de recurrencia y respuesta diferente a la quimioterapia neoadyuvante.³⁴ Así, existe la necesidad de identificar biomarcadores específicos en cáncer de mama TN y para cada uno de los subtipos que lo conforman, lo cual permitirá ofrecer una terapia de máximo beneficio para las pacientes.

En vista de las necesidades antes mencionadas, los integrantes de diferentes asociaciones como la Escuela Europea de Oncología (ESO), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) se reúnen periódicamente con el objetivo de elaborar guías de práctica clínica y consensos para la prevención, diagnóstico, tratamiento e investigación en cáncer de mama,⁴² así como para diseñar estrategias para enfrentar los retos más importantes sobre dicha enfermedad: prevención, transferencia de tecnología (de lo experimental a lo clínico y al sector salud), diagnóstico temprano, tratamiento dirigido, validación de nuevos biomarcadores y el análisis de la relación costo-beneficio (calidad de vida y periodo libre de enfermedad), así como el

desarrollo de nuevos fármacos y tratamientos paliativos. En México, la Secretaría de Salud ha publicado Guías de Referencia Rápidas para la Prevención, Tamizaje y Referencia Oportuna en Casos Sospechosos de Cáncer de Mama en Primer Nivel de Atención,⁴³ donde se enumeran estrategias de prevención relacionadas a una mejora en el estilo de vida y reducción de factores de riesgo; así como para el Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer Nivel de Atención,⁴⁴ donde se establecen las guías de tratamiento de acuerdo con la etapa clínica del diagnóstico. Se recomienda su consulta y difusión para lograr un manejo adecuado de las pacientes y, sobre todo, impactar en la prevención de la enfermedad en el primer nivel de atención. También, en nuestro país se llevan a cabo esfuerzos importantes para lograr recolectar datos sobre los casos de cáncer en general en la Red Nacional de Registros de Cáncer,⁴⁵ lo que nos permitirá tener información actualizada sobre la incidencia del cáncer de mama y de otros tipos de cáncer en nuestra población.

Como se ha mencionado, el cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea y si bien los tratamientos actuales han mejorado de manera significativa, existen subtipos de la enfermedad que siguen teniendo mal pronóstico y que recurren con frecuencia. Por lo tanto, la investigación que se realiza actualmente sobre esta enfermedad tendrá repercusiones importantes para mejorar el diagnóstico adecuado y personalizar la terapia para lograr un máximo beneficio para las pacientes.

Agradecimientos

Al Instituto Mexicano del Seguro Social FIS/IMSS/PROT/PRIO/15/049 y al CONACYT CB-2015-01 258123. David Medina Benítez fue apoyado con una beca de posgrado de CONACYT e IMSS.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a Propósito del... Día Mundial Contra el Cáncer (4 de Febrero). Comunicado de prensa núm. 61/18. Ciudad de México: INEGI; 2018. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_nal.pdf
3. Knaul FM, Arreola-Ornelas H, Velazquez E, Dorantes J, Mendez O, Avila-Burgos L. The health care costs of breast cancer: the case of the Mexican Social Security Institute. *Salud Pública de México*. 2009;51(Suppl 2):s286-95. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/spm/2009.v51suppl2/s286-s295/es>
4. Cardoso F. Highlights in breast cancer from ASCO 2016. *ESMO Open*. 2016;1(5):e000106. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000106
5. Unger-Saldana K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):465-77. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.465
6. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*. 2003;237(4):474-82. doi: 10.1097/01.SLA.0000059969.64262.87
7. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2017-2018. Comunicado de prensa 2017. American Cancer Society, Inc.: Atlanta; 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
8. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. México: SS; 2011. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM_041_SSA2_2011.pdf
9. Susan G. Komen Foundation. Factors that Affect Breast Cancer Risk. Comunicado de Prensa. Dallas, Texas: 2018. Disponible en: <https://www5.komen.org/BreastCancer/LowerYourRisk.html>
10. Lynce F, Graves KD, Jandorf L, Ricker C, Castro E, Moreno L, et al. Genomic Disparities in Breast Cancer Among Latinas. *Cancer Control*. 2016;23(4):359-72. doi: 10.1177/107327481602300407

11. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:321-45. doi: 10.1146/annurev.genom.9.081307.164339
12. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4):227-38. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.8
13. Heisey R, Carroll JC. Identification and management of women with a family history of breast cancer: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician.* 2016;62(10):799-803.
14. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics.* 2015;35(2):302-15. doi: 10.1148/rg.352140106
15. Gaudet MM, Gierach GL, Carter BD, Luo J, Milne RL, Weiderpass E, et al. Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype. *Cancer research.* 2018;78(20):6011-21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0502
16. Cárdenas-Sánchez J, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G, Erazo Valle-Solís AA, Flores-Balcázar CH et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gac Mex Oncol.* 2017;16(Suppl 1):7-78. Disponible en: <http://www.gamo-smeo.com/files/es/4500ax181-pdf-completo.pdf>
17. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393
18. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez-Sánchez V, et al. Oncoguía: Cáncer de Mama. *Cancerología.* 2011;6:77-86. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentos-Portada/1327324685.pdf>
19. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer A Systematic Review. *JAMA.* 2013;310(13):1385-94. doi:10.1001/jama.2013.277804
20. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Mora-Tiscareño A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerología.* 2008;3:7-17. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1215565831.pdf>
21. Hobday TJ, Perez EA. Molecularly targeted therapies for breast cancer. *Cancer Control.* 2005;12(2):73-81. doi: 10.1177/107327480501200202
22. Carey LA. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist.* 2011;16(Suppl 1):71-8. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-71
23. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* 2011;5(1):5-23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003
24. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70. doi: 10.1038/nature11412
25. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304
26. Howlader 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
27. Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, Nole F, Gisbert-Criado R, Mavroudis D, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):406-14. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70069-5
28. Kroemer G, Senovilla L, Galluzzi L, Andre F, Zitvogel L. Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer. *Nat Med.* 2015;21(10):1128-38. doi: 10.1038/nm.3944
29. Carey LA. Breast cancer: HER2--a good addiction. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(4):196-7. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.36
30. Gu G, Dustin D, Fuqua SA. Targeted therapy for breast cancer and molecular mechanisms of resistance to treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:97-103. doi: 10.1016/j.coph.2016.11.005
31. Ho AY, Gupta G, King TA, Perez CA, Patil SM, Rogers KH, et al. Favorable prognosis in patients with T1a/T1bN0 triple-negative breast cancers treated with multimodality therapy. *Cancer.* 2012;118(20):4944-52. doi: 10.1002/cncr.27480
32. Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(12):683-92. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.154
33. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21. doi: 10.1056/NEJMoa1809615
34. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014
35. Lu X, Kang Y. Organotropism of breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2007;12(2-3):153-62. doi: 10.1007/s10911-007-9047-3
36. Lorusso G, Ruegg C. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(3):226-33. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.007
37. Goncalves R, Bose R. Using multigene tests to select treatment for early-stage breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(2):174-82. doi: 10.6004/jnccn.2013.0025
38. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(9):494-506. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.124

39. Pfeffer U, Romeo F, Noonan DM, Albini A. Prediction of breast cancer metastasis by genomic profiling: where do we stand? *Clin Exp Metastasis*. 2009;26(6):547-58. doi: 10.1007/s10585-009-9254-y
40. Bargallo JE, Lara F, Shaw-Dulin R, 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. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111(2):203-7. doi: 10.1002/jso.23794
41. Whitworth P, Stork-Sloots L, de Snoo FA, Richards P, Rotkis M, Beatty J, et al. Chemosensitivity predicted by BluePrint 80-gene functional subtype and MammaPrint in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST). *Ann Surg Oncol*. 2014;21(10):3261-7. doi: 10.1245/s10434-014-3908-y
42. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221
43. Secretaría de Salud. Prevención, Tamizaje y Referencia Oportuna de Casos Sospechosos de Cáncer de Mama en el Primer Nivel de Atención. Guía de Referencia Rápida. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: S-001-08. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC); 2017. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/S-001-08/RR.pdf>
44. Secretaría de Salud. Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer Nivel de Atención. Guía de Referencia Rápida. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-232-09. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC); 2017. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-232-09/RR.pdf>
45. Red Nacional de Registros de Cáncer (RNRC). Ciudad de México: Instituto Nacional de Cancerología; 2020. Disponible en: <https://www.redcancer.mx/index.php>

Cómo citar este artículo:

Maycotte 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:S62-74.