

Clasificación molecular del cáncer de mama

Ernesto José Zepeda-Castilla,* Edgar Recinos-Money,** Mario Cuéllar-Hubbe,*
Carlos Daniel Robles-Vidal,* Eduardo Maafs-Molina**

Resumen

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis inmunohistoquímico. Son necesarios factores pronósticos más precisos que ayuden en las decisiones terapéuticas. Utilizando microarreglos de cADN se determinó que existen varios subtipos de cáncer de mama con diferentes patrones de expresión genética y pronóstico. Estos hallazgos confirmaron las diferencias en el fenotipo y agregaron nuevos conocimientos sobre la biología del cáncer de mama. El cáncer de mama se divide en dos grupos principales basados en la presencia o ausencia de expresión del receptor de estrógeno (RE). El perfil de expresión genética reveló que dentro de los tumores RE+ existen dos subtipos: luminal A y luminal B. Los tumores RE- comprenden también dos subtipos: HER2 y tipo basal. Estos subtipos muestran periodos libres de enfermedad cortos luego de su tratamiento y un pronóstico más sombrío. Esta clasificación ha mostrado la relación entre los microarreglos de cADN y el comportamiento clínico de estos tumores, y se propone como una forma de identificar a los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades de adyuvancia.

Palabras clave: Cáncer mamario, perfil de expresión, microarreglos, clasificación molecular, clasificación genómica.

Summary

Breast cancer is classified based on clinical stage, cellular morphology and immunohistochemical analysis. More precise prognostic factors are necessary to aid with therapeutic decisions. Breast cancer subtypes that differ in their genetic expression and prognosis have been determined using cDNA microarrays. These findings confirm the differences between the phenotypes and provide new knowledge about the biology of breast cancer. Based on the presence or absence of expression of the estrogen receptor (ER), breast cancer is divided in two groups: ER+ and ER-. The genetic expression profile has identified two subtypes of the ER+ tumors: luminal A and luminal B. ER- tumors also include two subtypes, the HER2+ and the basal type. These subtypes differ in their biology and both demonstrate short disease-free periods after treatment and poorer outcome. This classification has shown the relation between cDNA microarrays and clinical outcome of these tumors. This classification is proposed as a method of identifying those patients who will demonstrate better results with the different adjuvant modalities.

Key words: Breast cancer, expression profiling, microarray, molecular classification, genomic classification.

Introducción

En el 2002 se registraron 1'151,298 nuevos casos de cáncer de mama, representando 10 % de todos los cánceres en el mundo.¹ En el 2000 se estimaron 410,712 muertes y alrededor de 4.4 millones viven con este diagnóstico.² En México, en el 2002, el

cáncer de mama fue la segunda causa de morbilidad y mortalidad en mujeres.³

Desde tiempo atrás se conoce la heterogeneidad del cáncer de mama. Los factores pronósticos actuales no satisfacen por completo como herramientas en la toma de decisiones terapéuticas. Se necesitan factores pronósticos más precisos para diferenciar a las pacientes según el grupo de riesgo.^{4,5}

El desarrollo de la expresión genética por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histopatológica como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia, y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos.⁶

Microarreglos de ADN

Son un conjunto ordenado de genes en una pequeña superficie (10,000 muestras/cm²). Los microarreglos de ADN son una herramienta de la biología molecular y las ciencias genómicas.

* Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.

** Unidad de Cirugía Oncológica, Hospital Santa Teresa de las Lomas, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Ernesto José Zepeda-Castilla,
Selva 61 interior 4,
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Deleg. Coyoacán,
04530 México, D. F.
Tel. y fax: (55) 5666 3537.
E-mail: dr.zepedacastillaernesto@gmail.com

Recibido para publicación: 25-01-2007

Aceptado para publicación: 13-04-2007

Actualmente con los microarreglos es posible analizar en un solo procedimiento todos los genes de un organismo.^{7,8}

Historia de la clasificación molecular

El proyecto del genoma humano y el desarrollo de alta tecnología respecto a los microarreglos proporcionaron la oportunidad de conocer y comprender el perfil molecular del cáncer.⁹ Perou y colaboradores estudiaron los patrones de expresión genética en células epiteliales de la glándula y del cáncer mamario. Con la utilización de microarreglos de cADN, se apoya la factibilidad y utilidad de este método para estudiar la variación en el patrón de expresión genética del cáncer. Empleando un agrupamiento jerárquico es posible diferenciar firmas genómicas en el cáncer de mama parecidas a las encontradas en linfocitos, células epiteliales, adiposas y estromales.¹⁰

Estos autores sugirieron que la diversidad en el fenotipo se acompaña de una diversidad en el patrón de expresión genética que puede capturarse utilizando microarreglos de cADN. Estas investigaciones en el patrón de expresión genética proporcionarían las bases para mejorar la taxonomía molecular del cáncer de mama. Además, proponen un nuevo sistema de clasificación molecular del cáncer de mama basado en un método de agrupamiento jerárquico.^{9,11} En el 2002, van't Veer y colaboradores realizaron un estudio acerca de la predicción del perfil genético y sus resultados clínicos en el cáncer de mama, proponiendo este método para seleccionar a pacientes que puedan beneficiarse de la quimioterapia.¹² En el 2003, Sorlie y colaboradores refinaron esta clasificación molecular.¹³

Evolución molecular

El análisis molecular del cáncer de mama y de sus precursores ha fomentado nuestro entendimiento acerca de su progresión. Los cánceres de bajo grado tienen receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) positivos y pérdida de 16q, en cambio los de alto grado se muestran negativos para RE y RP y además tienen una sobreexpresión o amplificación de HER2 con cariotipos complejos. Simpson y colaboradores han redefinido esta progresión en base a cuadros moleculares, morfológicos e inmunohistoquímicos¹⁴ (figura 1).

Clasificación molecular del cáncer de mama

El perfil del cáncer de mama puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco, o pueden evaluarse en series pequeñas de genes mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) o incluso inmunohistoquímica.¹⁵ Las señales de transducción y sus sistemas

reguladores traducen información acerca de la identidad de la célula y su estado ambiental, por ello el control en el nivel de expresión de cada gen del genoma.⁹ El análisis de la expresión genética por microarreglos permitiría la definición de un panel de genes discriminatorios útiles clínicamente.⁶

Se determinaron por microarreglos de cADN varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética^{9,16} y en su pronóstico,¹⁷ patrón que persiste en sus metástasis.^{18,19} El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del RE, el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo molecular.⁹ Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos RE+: el luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara. El RE- comprende al HER2, al tipo basal y al tipo normal; este último subgrupo podría representar solamente una extensión del perfil de expresión entre el HER2 y el tipo basal.^{13,16,20,21} Es por esto que en el presente trabajo sólo nos referiremos a los tipos luminal A y B, HER2 y basal.

Es importante conocer si un nuevo factor brinda mayor información pronóstica y predictiva comparado con los ya establecidos. Se sugirió una caracterización y clasificación del cáncer de mama por inmunohistoquímica para analizar patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por microarreglos.²²⁻²⁵ Carey y colaboradores, utilizando cinco marcadores inmunohistoquímicos (RE, RP, HER2neu, HER1 y citoqueratina 5/6), refinaron esta clasificación.²⁶ Este método representa una alternativa más factible debido a que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos debe ser económico, fácil y reproducible.²⁷

Tumores receptor estrogénico positivo

Subtipos luminales

Expresan receptores hormonales y tienen un patrón que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria.⁹ Expresan citoqueratinas luminales 8/18, RE y genes asociados con su activación, como LIV1 y CCND1.^{9,17} Menos de 20 % de los tumores luminales tienen mutación en el p53 y frecuentemente son de grado 1.¹⁷ Existen dos subtipos: luminal A y B. El luminal A tiene alta expresión de genes relacionados con el RE y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular comparado con el luminal B.^{13,17} El subtipo luminal A demostró, además, alta expresión de genes RE α .¹⁶

Características clínicas. El subtipo luminal A es el más frecuente y corresponde a 67 % de los tumores.²⁸ Los tumores luminal B tienden a ser de más alto grado. Carey y colaboradores encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; demostraron que el subtipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericanas (33.9 % contra 21.2 %, $p = 0.0003$) y en

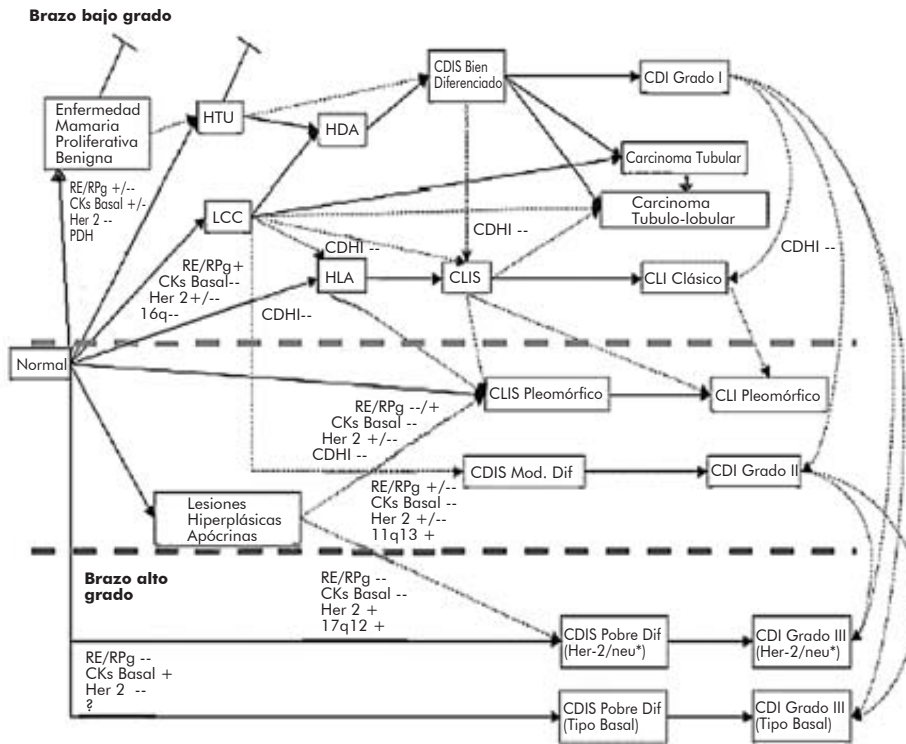


Figura 1. Modelo refinado escalonado de la progresión del cáncer de mama utilizando las características actuales morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares. Los cuadros muestran entidades morfológicas. + presencia de expresión inmunohistoquímica o ganancia de material génico; — falta de expresión inmunohistoquímica o pérdida de material génico; +/- expresión inmunohistoquímica heterogénea; -/+ positividad inmunohistoquímica infrecuente; Hda = hiperplasia ductal atípica; Hla = hiperplasia lobulillar atípica; Lcc = lesión de célula columnar; Cdhi = gen humano e-cadherin; Cks = citoqueratinas; Cdis = carcinoma ductal in situ; Re = receptor estrogénico; Htu = hiperplasia tipo usual; Cdi = carcinoma ductal invasor; Cli = carcinoma lobulillar invasor; Mod dif = moderadamente diferenciado; Clis = carcinoma lobulillar in situ; Pdh = pérdida de heterocigocidad; Rpg = receptor progestágeno; Pobre dif = pobremente diferenciado. Tomado de Simpson PT y colaboradores, en J Pathol 2005;205:250 (referencia 14).

premenopáusicas (30.3 % contra 21.9 %, p = 0.02). Sugieren que esta proporción tan baja del tipo luminal sumada a elevada prevalencia del subtipo basal, contribuyen al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres.²⁸

Respuesta al tratamiento. Los subtipos luminales son de buen pronóstico, sin embargo, el luminal B tiene peor pronóstico que el A.¹³ Esto se debe a la variación en la respuesta al tratamiento. Estos subtipos son tratados con hormonoterapia. Varios estudios han reportado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional. Se ha demostrado que los pacientes con tumores RE- tienen más respuestas patológicas completas a la quimioterapia neoadyuvante que los RE+.²⁹ Los tumores luminales tienen 6 % de respuesta patológica completa a quimioterapia

preoperatoria basada en paclitaxel seguida de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, contrario a 45 % de respuesta patológica completa en los subtipos basal y HER2+.³⁰

Se realizó una evaluación y validación de RT-PCR con 16 genes predictivos de recaída a distancia en pacientes tratados con tamoxifeno con expresión de receptor hormonal positivo y ganglios negativos, obteniendo una puntuación de recaída,³¹ la cual ha mostrado ser pronóstica en pacientes no tratados, predictiva de eficacia del tamoxifeno y de respuesta a quimioterapia. Ocho de los 16 genes incluidos, tales como genes relacionados al RE y ligados a la proliferación celular, están comprendidos en las series de genes que distinguen al subtipo luminal A; este hallazgo sugiere que los tumores con puntuaciones bajas son

luminal A y el resto con puntuaciones altas son luminal B. Los tumores luminales A pueden ser tratados sólo con hormonoterapia, y los luminales B, con más genes ligados a proliferación celular, se pueden beneficiar de quimioterapia junto con hormonoterapia. Los luminal B tienen peor resultado que los luminal A al utilizarse tamoxifeno. Puede ser que los pacientes con el subtipo luminal B se beneficien al recibir un inhibidor de aromatasa o que sean totalmente refractarios al tratamiento endocrino.¹¹

El bevacizumab, anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (antiVEGF), recientemente ha demostrado mejorar la supervivencia en cáncer de mama metastásico cuando es combinado con paclitaxel.³² Fue interesante que más de 60 % de los pacientes fueron RE+ y virtualmente ninguno fue HER2+, lo que sugiere que las terapias antiangiogénicas pueden ser efectivas en los subtipos luminales.

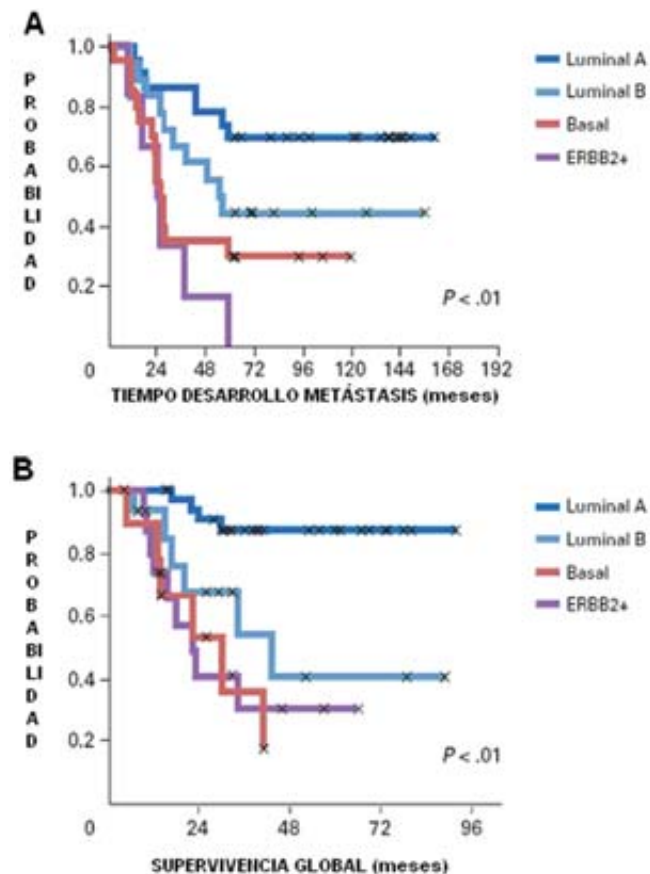


Figura 2. A) Tiempo de desarrollo de metástasis en 97 casos esporádicos de cáncer de mama. B) Supervivencia global en 72 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado de una cohorte noruega. Tomado de Sorlie T y colaboradores, en Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:8422 (referencia 16).

Tumores receptor estrogénico negativo

Subtipo HER2

La identificación por microarreglos de un subtipo HER2 de cáncer de mama confirmó que los tumores con sobreexpresión de HER2 han sido sistemáticamente distintos. El HER2 designado por microarreglos no debe ser confundido con los tumores HER2+ por inmunohistoquímica o por hibridación *in situ* por fluorescencia, ya que de estos últimos no todos muestran cambios en la expresión del ARN para definir el grupo. El subtipo HER2 por microarreglos se refiere a un gran grupo de tumores RE- (baja expresión de RE y genes relacionados) identificados por expresión genética. La mayoría de tumores que son HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* por fluorescencia, pueden caer dentro del subtipo HER2 por microarreglos. Sin embargo, existen otros tumores HER2+ por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* por fluorescencia y que también pueden expresar los receptores hormonales, y muchos de ellos pertenecen a los subtipos luminales.^{16,18} Los tumores subtipo HER2 se caracterizan por la sobreexpresión de otros genes dentro del amplicon ERBB2, tal como GRB7.⁹ Similar a los tumores subtipo basal, los subtipos HER2 tienen alta proporción de mutaciones en el p53 (40 a 80 %) y usualmente son de grado 3 ($p = 0.0002$).^{16,28}

Características clínicas. No se ha demostrado asociación entre el subtipo HER2 con la edad o la raza, ni con algún otro factor de riesgo.²⁸ Un análisis del estudio de salud de las enfermeras mostró que los factores de riesgo hormonales no predicen cánceres RE-. Esto implicaría investigar en grandes estudios epidemiológicos la identificación de los factores de riesgo tradicionales por subtipo específico.¹¹ Aunque los subtipos HER2 y basal se agrupan dentro de la categoría de RE-, se demostraron diferencias clínicas entre ellos.²⁸

Respuesta al tratamiento. La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales implica un pobre pronóstico.^{16,18} También muestra la más alta sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y taxanos, encontrando respuesta patológica completa significativamente más alta que los luminales (45 % versus 6 %; $p < 0.001$).³⁰ Los genes asociados con la respuesta patológica completa fueron diferentes entre los subtipos basal y HER2, lo que sugiere que los mecanismos de sensibilidad a la quimioterapia pueden variar. La posibilidad que diferentes firmas predictivas se desarrollen en los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama justifica investigaciones más detalladas al respecto.³⁰

Como con el subtipo basal, el pobre pronóstico del HER2 se origina en su alto riesgo de recaída temprana²⁸ (figura 2). Los subtipos basal y HER2, que representan la mayoría de los cánceres RE-, se beneficiarán más con los avances en la quimioterapia. A diferencia del subtipo basal, el HER2 tiene agentes blancos moleculares: el anticuerpo monoclonal antiHER2, trastuzumab.

Cuadro I. Correlación entre clasificación molecular y respuesta patológica completa en cáncer de mama

Dato molecular	Respuesta patológica completa			
	No		Sí	
	n	% (IC 95 %)	n	% (IC 95 %)
Luminal subtipo A/B	28	93 (78-99)	2	7 (1-22)
Tipo mama normal	10	100 (29-100)	0	0 (0-31)
ERBB2+	11	55 (32-77)	9	45 (23-68)
Subtipo basal	12	55 (32-76)	10	45 (24-68)

p < 0.001. Modificado de Clin Cancer Res 2005;11(16):5682.

La efectividad del trastuzumab en cáncer de mama metastásico y la marcada reducción en las recaídas en los tumores HER2+ al combinarlo con quimioterapia, son las bases para afirmar que es posible el control tumoral con terapia dirigida a blancos aislados.^{33,34} Sin embargo, no todos los tumores HER2+ responden al trastuzumab.¹¹ Se han vinculado genes como PTEN y CXCR4 a la resistencia al trastuzumab, pero al mismo tiempo proporcionan blancos para combinar estrategias y mejorar este abordaje.^{34,35}

Subtipo basal

Es llamado así por su patrón de expresión semejante al de las células epiteliales basales y a las células mioepiteliales normales del tejido mamario.⁹ Este parecido es producto de la falta de expresión de RE y genes relacionados, baja expresión de HER2, intensa expresión de citoqueratinas 5, 6 y 17, y la expresión de genes relacionados con la proliferación celular.^{9,17} Por inmunohistoquímica este subtipo también se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, RP ni HER2. Un simple panel de cinco anticuerpos puede identificar este subtipo. Se ha definido por inmunohistoquímica como RE-, RP-, HER2-, y citoqueratinas 5/6 o HER1 positivos.²⁶ Este subtipo se ha asociado a mutación de BRCA1.^{25,36,37} Ribeiro y colaboradores demostraron que existen células luminales normales que expresan citoqueratinas 5/6, las cuales actúan como células madres. Estas células bajo transformación maligna originan el fenotipo basal del cáncer de mama. Bajo circunstancias normales, BRCA1 puede regular la proliferación de estas células, sin embargo, la baja regulación de BRCA1 podría estimular la expresión de p63, llevando a crecimiento anormal de estas células citoqueratinas 5/6 positivas.³⁷ Estos tumores tienen la tendencia a ser muy agresivos, con mutación en p53 y de alto grado.²⁸

Características clínicas. Se han identificado algunos factores de riesgo para desarrollar el subtipo basal. De los tumores triple negativos, 80 a 90 % es de subtipo basal por microarreglos. La mayoría de mujeres con mutación de BRCA1 generalmente desarrollan este subtipo.^{13,25,28,38} Carey y colaboradores reportaron incidencia de 20 % de este subtipo, y fue más frecuente encon-

trarlo en mujeres premenopáusicas afroamericanas (39 %) comparadas con mujeres afroamericanas posmenopáusicas (14 %) o mujeres de cualquier edad no afroamericanas (16 %, p = 0.0001).²⁸ Estos tumores también tienen menor afectación de ganglios linfáticos según el tamaño tumoral en comparación con los otros subtipos, y aunque demuestran la mayor frecuencia de respuesta patológica completa presentan un peor pronóstico. Histológicamente se han identificado con necrosis central, bordes empujantes, escaso componente de carcinoma ductal *in situ*, infiltrado linfocitario y proliferación microvascular de tipo glomeruloide.^{37,39}

Respuesta al tratamiento. Varios estudios han demostrado el pobre pronóstico de este subtipo.^{13,16,25,28,37,38} Las mujeres afroamericanas premenopáusicas tienen dos veces más riesgo de desarrollar este subtipo que cualquier otro grupo, esta alta proporción se vincula al pobre pronóstico que experimentan estas mujeres.²⁸ No es claro aún si este pronóstico se debe a falta de opciones terapéuticas o a una agresividad inherente.¹¹ Por ser triple negativo (RE, RP y HER2 negativos) no es susceptible a tratamientos blanco convencionales. Sin embargo, presentan alta sensibilidad a la quimioterapia (cuadro I).³⁰ Respecto a las opciones terapéuticas blanco dirigidas, algunos ensayos tempranos sugieren que este subtipo puede ser manejado con la manipulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. En un ensayo clínico fase II del *National Cancer Institute* se evalúa a cetuximab solo y en combinación con carboplatino en cáncer de mama metastásico con RE, RP y HER2 negativos (<http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00232505?order=1>). Otro ensayo clínico fase II evalúa SU011248 contra soporte médico estándar en pacientes previamente tratados con cáncer de mama avanzado con RE, RP y HER2 negativos (<http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00246571?order=2>).

Estudios en México

El cáncer representa la segunda causa de muerte en México y el cáncer de mama, la segunda causa de cáncer en el país. Es por esto que se han realizado algunos estudios utilizando diferentes

métodos en busca de mejores factores pronósticos y predictivos para esta patología. Así, en el 2004, Valladares y colaboradores reportaron los cambios cromosómicos encontrados por hibridación genómica comparativa en cáncer de mama, haciendo mención de algunas deleciones.⁴⁰ Se han realizado estudios para encontrar diferencias en la firma genómica de los tumores malignos de mama y se han demostrado varios genes con diferente expresión a la del tejido normal. Además, se han estudiado las relaciones de estos genes con deleciones o amplificaciones cromosómicas en estos tumores.^{41,42} Hasta el conocimiento de los autores, a pesar de que se cuenta con la tecnología necesaria no se han realizado estudios para clasificar específicamente al cáncer de mama por microarreglos. Nuestro grupo de trabajo realizó un estudio en 242 mujeres utilizando la clasificación molecular por inmunohistoquímica, encontrando algunas diferencias en la prevalencia de los subtipos de cáncer de mama (datos aún no publicados) al compararlos con los resultados de Carey y colaboradores.²⁶ Estas diferencias pueden representar características propias de nuestra raza, las cuales es importante corroborar por medio de la clasificación por microarreglos.

Direcciones futuras

El perfil molecular se puede usar para mejorar los blancos terapéuticos del cáncer de mama. Es difícil predecir los casos con riesgo de progresión hacia una enfermedad invasora, consecuentemente la mayoría de mujeres recibe radioterapia adyuvante innecesaria. El perfil molecular permitiría identificar los subtipos de alto riesgo. Por otro lado, la determinación exacta de pacientes con subtipos con alta prevalencia de metástasis cerebrales permitiría explorar el uso de irradiación cerebral profiláctica. La mayoría de mujeres con cáncer de mama premenopáusicas con ganglios negativos recibe quimioterapia adyuvante, pero el beneficio absoluto del tratamiento en la supervivencia es alrededor de 3 % a cinco años. Aunque el perfil molecular es un determinante de la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento, deben considerarse otros factores de importancia. La respuesta al tratamiento y la toxicidad pueden estar influidas por el metabolismo del fármaco y por las vías de reparación inherentes a la actividad del ADN, bajo la influencia del perfil genético y linaje del paciente. Al evaluar estos parámetros se tiene el potencial para predecir las reacciones adversas a las drogas y con más acierto las respuestas a los tratamientos. Inevitablemente hay un número considerable de mujeres con resistencia a los citotóxicos convencionales; estas pacientes deben ser incluidas en ensayos terapéuticos de nuevos agentes.⁶

Conclusiones

La posibilidad de que muchos pacientes con cáncer de mama están siendo sobretratados ha llevado a la búsqueda dentro de

las nuevas tecnologías que tienen el potencial para refinar el diagnóstico y mejorar la certeza de las predicciones del pronóstico y las respuestas a los tratamientos. Una de estas tecnologías es la aplicación de microarreglos de ADN. Varios estudios han demostrado la habilidad de los microarreglos para predecir la respuesta a diferentes agentes quimioterapéuticos.¹ El perfil de expresión genética en el cáncer de mama ha abierto un nuevo mundo de pronósticos y predicción de respuesta en el tumor. Los resultados de estudios exploratorios tempranos deben ahora ser validados en ensayos clínicos después de la estandarización y reproducibilidad de los aspectos a evaluar. Quedan interrogantes acerca de cómo aplicar estas tecnologías en un ambiente clínico. Diferentes escenarios pueden ser expuestos. Además, los resultados obtenidos a la fecha necesitan ser replicados en estudios grandes, ensayos prospectivos antes de ser aplicados a la práctica clínica. Así, hay un largo camino por recorrer antes de que el perfil de expresión genética se incorpore en la práctica actual, pero el desafío es altamente esperanzador.

Agradecimientos

A *The Journal of Pathology* y *The Pathological Society of Great Britain and Ireland*, por permitirnos utilizar la figura 2 que apareció en *J Pathol* 2005;205:250. A *The American Association for Cancer Research*, por permitirnos utilizar la tabla 2 publicada en *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5682. Así como a *The National Academy of Sciences USA*, por permitirnos utilizar la figura 5 aparecida en *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8422.

Referencias

1. Gradishar WJ. The future of breast cancer: the role of prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:S17-S26.
2. Boyle P. Breast cancer control: signs of progress, but more work required. *Breast* 2005;14:429-438.
3. Secretaría de Salud/Dir. Gral. de Epidemiología/Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas/2002. <http://www.dgepi.salud.gob.mx>
4. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn H. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-1608.
5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H, Panel Members. Meeting Highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-1583.
6. Cleator S, Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: clinical implications. *Br J Cancer* 2004;90:1120-1124.
7. Flores HO, Riveros RH, Sosa PA, Vázquez E. Mensaje bioquímico, vol. XXVII. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México, D. F.; 2003. Disponible en <http://smcg.cifn.unam.mx/MicroarreglosDNA-IFC/index.html>
8. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006;354:2463-2472.
9. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Christian A, Rees CA, et al: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.

10. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9212-9217.
11. Brenton JD, Carey LD, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-7360.
12. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, Yudong DH, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536.
13. 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 USA* 2003;100:8418-8423.
14. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005;205:248-254.
15. Mauriac L, Debled M, MacGrogan G. When will more useful predictive factors be ready for use? *Breast* 2005;14:617-623.
16. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
17. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393-10398.
18. Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, van 't Veer LJ. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15901-15905.
19. Weigelt B, Hu Z, He X, Livasy C, Carey LA, Ewend MG, et al. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:9155-9158.
20. Pusztai L, Mazouni CH, Anderson K, Wu Y, Symmans F. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006;11:868-877.
21. Gruberger-Saal S, Cunliffe HE, Carr KM, Hedenfalk IA. Microarrays in breast cancer research and clinical practice—the future lies ahead. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1017-1031.
22. Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, Happerfield L, Bobrow LG, Pharoah PD, et al. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol* 2003;12:27-34.
23. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol*. 2004;203:661-671.
24. Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, Bardou VJ, Charafe-Jauffret E, Geneix J, et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res* 2005;65:767-779.
25. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-5374.
26. Carey L, Perou C, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006;295:2492-2502.
27. Eden P, Ritz C, Rose C, Feron M, Peterson C. "Good old" clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. *Eur J Cancer* 2004;40:1837-1841.
28. Carey LA, Perou CM, Dressler LG, Livasy CA, Geradts J, Cowan D, et al. Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol* 2004(Suppl):abstr 9510.
29. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:2012-2017.
30. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-5685.
31. 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: 2817-2826.
32. Miller KD, Burstein HJ, Elias A, Rugo HS, Cobleigh MA, Pegram MD, et al. Phase II study of SU11248, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2005(Suppl):abstr 563.
33. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
34. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
35. Nagata Y, Lan K-H, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6:117-127.
36. Tripathy D, Hassan S, Verma U, Gurnani P, Nandi A, Rosenblatt K. Phenotypic and proteomic alterations of acquired trastuzumab resistance. *J Clin Oncol* 2005;(Suppl):abstr 3121.
37. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bejin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E^{high}/p27^{low}/p53⁺/glomeruloid-microvascular-proliferation⁺) phenotype of *BRCA1*-related breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:830-835.
38. Ribeiro-Silva A, Ramalho LN, Garcia SB, Brandao DF, Chahud S, Zucoloto S. p63 correlates with both *BRCA1* and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology* 2005;47:458-466.
39. Goffin JR, Straume O, Chappuis PO, Brunet JS, Begin LR, Hamel N, et al. Glomeruloid microvascular proliferation is associated with p53 expression, germline *BRCA1* mutations and an adverse outcome following breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1031-1034.
40. Valladares A, Salamanca F, Madrigal-Bujaidar E, Arenas D. Identification of chromosomal changes with comparative genomic hybridization in sporadic breast cancer in Mexican women. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;152:163-166.
41. García N, Salamanca F, Astudillo-De la Vegas H, Curiel-Quesada E, Alvarado I, Peñaloza R, et al. A molecular analysis by gene profiling reveals *Bik/NBK* overexpression in sporadic breast tumor samples of Mexican females. *BMC Cancer* 2005;5:93. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/93>. Consultada el 6 de abril de 2007.
42. Valladares A, García N, Salamanca F, Curiel-Quezada E, Madrigal-Bujaidar E, Vergara MD, et al. Genetic expression profiles and chromosomal alterations in sporadic breast cancer in Mexican women. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;170:147-151.