



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CENTRO MÉDICO ABC  
CAMPUS OBSERVATORIO**

“Perfil Genético de Tumores luminales de Mama  
recurrentes con Secuenciación genética de siguiente  
generación,  
experiencia en el Centro médico ABC ”

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA**

PRESENTA

**DR. ERNESTO MORENO SALAS**

**TUTOR:**

**DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON**

**MÉXICO, D. F.      JULIO DEL 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNAM

POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

**“Perfil Genético de tumores luminales recurrentes de mama con**

**secuenciación genética de siguiente generación, experiencia en el Centro Médico**

**ABC”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

DR. ERNESTO MORENO SALAS

TUTOR

DR. JESUS MIGUEL LÁZARO LEÓN.

JULIO 2015

---

DR. JESUS MIGUEL LÁZARO LEÓN

Asesor de Tesis

---

DRA. RAQUEL GERSON CWILICH

Profesor Titular del Curso de Oncología Médica

---

DR. JOSE HALABE CHEREM

Jefe de la División de Enseñanza

Mors por tu apoyo, comprensión aguante y amor durante todo este tiempo  
gracias, va siempre por ti.

A mi mama y hermanas que estuvieron ahí alentándome a seguir.

JC por un año difícil y los que siguieron.

A los pacientes que tanto me enseñaron, los que siguen y los que ya no  
están.

A mis maestros que han sabido guiarme y fomentarme el interés dentro de  
esta especialidad y que seguirán siempre alentándome a seguir superando  
los retos.

# ÍNDICE

Antecedentes	1
Justificación	3
Objetivos	4
Hipótesis	4
Diseño del Estudio	5
Material y Métodos	5
Resultados	7
Conclusiones	14
Referencias	20

## **ANTECEDENTES**

Es bien conocido que el cáncer es el resultado de de alteraciones genómicas. El entender las relaciones entre el horizonte genómico del cáncer y las características clínicas de la enfermedad se ha transformado en la prioridad numero uno en la investigación del cáncer. El completar el proyecto Genoma Humano en el 2003 y los avances rápidos de las tecnologías para secuenciación han hecho posible la caracterización comprensible de los genoma del cáncer en una manera accesible y rápida, con hallazgos de mas de 1000 cánceres de mama publicados a la fecha.

El proyecto Atlas Genómico del Cáncer permitió el análisis de datos permitiendo la identificación de subtipos específicos genéticos, epigenéticos y de alteraciones proteomicas y proveyó una interpretación con potencial función en la biología de los tumores.

Lo mas trascendental del mismo proyecto fue la clasificación de los tumores de mama que publico Perou et al, quien revelo la existencia de cuatro principales subtipos: Luminal A, luminal B, receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER-2) enriquecido y el tipo basaloide (1). Los cánceres luminal B difieren del luminal A en los niveles bajos de la expresión de genes, niveles altos de proliferación genética y peor curso clínico. (2). Los basaloides se caracterizan por la expresión basa del gen que contiene keratinas 5,6 y 17, y por la alta expresión de genes relacionados a la expresión de proliferación celular. En la

ausencia de tratamiento, los pacientes experimentan un desenlace clínico mal, particularmente en los primeros 5 años después del diagnóstico. Aunque generalmente este tipo de tumores triple negativos para los receptores de estrógeno, progesterona y HER2, la enfermedad basaloides y los tumores triple negativos no se sobreponen completamente.(3) El cáncer HER2 usualmente expresa niveles altos de HER2 y el receptor de la proteína 7 de factor de crecimiento. Mientras que en el tumor HER2 generalmente esta amplificado el HER2, hay un pequeño grupo de triple negativos que se clasifican como HER2 sin amplificación de HER2 y otros HER2 positivos son luminales o basaloides. Los tumores luminales A se caracterizan por una alta frecuencia en la mutación del gen PI3K (45%) y el gen TP53 (12%). En comparación los luminales B se asocian con una mayor tasa de mutaciones en el TP53 (29%) y una tasa mas baja de PI3K (29%) en comparación a los luminales A. Los Basaloides un 80% tiene mutaciones en el gen TP53 y un PI3K 9%. Los subtipos HER2 tiene amplificación del HER2 (80%), y una mutación alta en frecuencia del gen TP53 (72%) Y PI3K (39%) (4). Dentro de la clasificación por inmunohistoquímica los subtipos moleculares se clasifican de la siguiente forma según St Gallen 2013, Lumiiinl A (5). Es bien sabido que el comportamiento clínico de estos tumores también es variable entre ellos. Los luminales A tienden a ser de bajo grado y responden con mayor probabilidad al tratamiento endocrino, pero menor respuesta a quimioterapia y presentan un pronóstico favorable. En cambio los luminales B son de peor pronostico en comparación al subgrupo anterior.

## JUSTIFICACIÓN

En los cánceres de mama con ganglios negativos, muchos pacientes con enfermedad tipo luminal les va bien si se tratan sólo con terapia hormonal (tamoxifeno o inhibidores de aromatasa); el riesgo de recurrencia se extiende hasta 20 años o más después del diagnóstico. El riesgo de recurrencia tardía es un problema significativo particularmente para pacientes con enfermedad luminal y ganglionar y para pacientes jóvenes (6). En estos casos la terapia endocrinológica sola no es un estándar adecuado. Además, el tratamiento involucra muchos años de exposición a agentes difíciles de tolerar y que son susceptibles a fallar al desarrollo de resistencia secundaria y/o la falta de apego del paciente. Desgraciadamente, la quimioterapia adyuvante estándar también está siendo cada vez más reconocida como relativa o incluso inefectiva contra los cánceres de mama con receptores de estrógeno positivo y luminales A, como evidencia retrospectiva en los estudios NSABP B-20 (7) y el SWOG-814 (8), y por la baja respuesta patológica completa con quimioterapia neoadyuvante (9). Los tumores luminales B y receptores hormonales positivos tienen genomas más complejos que los luminales A, más potencial proliferativo y a pesar de los niveles altos de expresión de receptores de estrógeno, menor respuesta a terapia endocrina lo que se traduce en un mayor número de recurrencias y muertes (10). Desafortunadamente la quimioterapia sigue siendo inefectiva en pacientes con riesgo genómico alto y claramente es una de los problemas sin resolver en la oncología del cáncer de mama. Además del buen

trabajo en cuanto al problema del papel de la sobreexpresión del HER2 en algunos luminales B, las explicaciones para responder adecuadamente a terapia endocrina además de la expresión de receptores de estrógeno no han sido adecuadas.

## **OBJETIVO**

Evaluar las mutaciones asociadas a tumores que no responden a terapia estándar y las opciones de tratamiento posibles a través de secuenciación genética de nueva generación, en tumores de mama luminales con mismas características en la recurrencia.

## **HIPOTESIS**

Las pacientes con una clasificación por inmunohistoquímica de luminal A y B que recibieron tratamiento hormonal o quimioterapia, y presentan recurrencia con las mismas características al inicio de tratamiento, tienen mutaciones genéticas que involucran resistencia a tratamiento recibido, que les confiera falla al mismo, además de lo observado únicamente por inmunohistoquímica. Esto podría impactar en la toma de decisiones en cuanto al manejo antes y después de la recurrencia, de manera independiente a los factores de riesgo conocidos.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Es un estudio retrospectivo, de una sola institución, el centro médico ABC, que incluye 64 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y que se les hizo mastectomía entre 2009 y 2014, con recurrencia locorregional y metastásica. Se revisaron biopsias procesadas en el centro médico ABC y fueron enviadas posteriormente a realizar secuenciación genética de siguiente generación para determinar mutaciones relacionadas a posibles respuestas terapéuticas o resistencia a las mismas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Es un estudio retrospectivo, de una sola institución, que incluye 64 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y que se les hizo mastectomía entre 2009 y 2014. Las pacientes que no se realizaron cirugía o fueron operadas fuera del hospital se excluyeron. Las pacientes con enfermedad metastásica a su presentación también fueron excluidas. Después de la cirugía, las muestras fueron mandadas al laboratorio de patología para realizar inmunohistoquímica para determinar el estado del receptor hormonal, HER2 y Ki-67. El diagnóstico de recurrencia se tomo con lesiones confirmadas histológicamente, las cuales se obtuvieron de biopsias o excisión quirúrgica. Estos procedimientos se realizaron en aquellas pacientes cuyos hallazgos en estudios de imagen presentaron alguna anormalidad. Se descartaron aquellas pacientes a quienes no se les realizó biopsia o confirmación histológica a pesar de la sospecha de recurrencia en estudios de imagen.

Los tumores recurrentes se dividieron en tres tipos por el sitio de recaída: locorregional, recurrencia contralateral y enfermedad a distancia. Una recurrencia locorregional se definió como: 1) Recurrencia a pared torácica ipsilateral que se le realizó mastectomía, 2) recurrencia ipsilateral en pacientes con cirugía conservadora; y 3) ganglio ipsilateral regional (axilar, supraclavicular o infraclavicular, mamaria interna). La enfermedad a distancia se definió como la diseminación de la mama a otro órgano distal.

Una vez obtenido este material de biopsia se enviaba a realizar secuenciación genética de nueva generación la cual detecta la presencia de una mutación en regiones blanco de 50 genes (ABL1, AKT1, ALK, APC, ATM, BRAF, CDH1, CDKN2A, CSF1R, CTNNB1, EGFR, ERBB2, ERBB4, EZH2, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, GNA11, GNAQ, GNAS, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, JAK3, KDR, KIT, KRAS, MET, MLH1, MPL, NOTCH1, NPM1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, PTPN11, RB1, RET, SMAD4, SMARCB1, SMO, SRC, STK11, TP53 y VHL). Se envía por lo menos el 20% del tumor para obtener 6 mm<sup>2</sup> de área de tejido. La muestra se fija con formaldehído y se incluye en parafina. Posteriormente se tiñe con hematoxilina y eosina en una laminilla y 10 no se tiñen. Son enviadas bajo refrigeración y el proceso de la misma es de 12 días con reporte final en aproximadamente 20 días.

Los subtipos moleculares del cáncer de mama se basaron en la inmunohistoquímica para expresión de receptores de estrógeno, progesterona, HER2 y Ki-67, basados en la clasificación de Goldhirsch quedando de la

siguiente forma: Luminal A ( Receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona positivo / HER2-negativo /KI-67 bajo) y luminal B (Receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona positivo / HER2-negativo /KI-67 alto) con el corte de Ki-67 de 14%.

El diagnóstico de recurrencia se hizo al detectar anomalías en estudio de mastografía, ultrasonido, resonancia magnética, PET y otros estudios de imagen.

En cuanto al análisis estadístico, los factores clínicos como edad, tamaño del tumor, ganglios, receptores hormonales, invasión linfocelular, índice de proliferación, clasificación molecular, tipo de cirugía, etapa clínica, fueron elementos analizados. Se usó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar la significación de los factores de riesgo relacionado a recurrencias.(11). Las diferencias se consideran significativas cuando el valor de P fue menor a 0.05. El análisis estadístico se obtuvo a través del software SPSS 21 IBM para MAC.

## **RESULTADOS**

### **Características de los pacientes**

Las características de los pacientes están enlistadas en la tabla 1. La mediana de edad fue 60.5 años (intervalo de 34 a 86 años). El estado de menstruación fueron 18 (28%) premenopausicas y 46 (72%) postmenopausicas. El tamaño tumoral menor de 2 cm fueron 41 mujeres(65%), 2-5 cm 17 mujeres (29%) y

mayores a 5 cm 6 mujeres (6%). Hubo 46 (72%) de pacientes que se les realizó cirugía conservadora de mama y 18 (28%) mastectomía radical modificada. La mediana de tamaño de tumor fue de 1.7 cm (intervalo: 0.5-5.3 cm), y 47 pacientes (74%) tenían ganglios negativos. En aquellas pacientes con ganglios positivos la media fueron 2 (intervalo:1-18). La media de receptores para estrógeno y progesterona positivos fue del 90% (15-95%) y 60% (intervalo 0-95%) respectivamente. Hubo 47 (72%) pacientes con invasión linfovascular positivos. La media de seguimiento fue de 40 meses (intervalo 3-113 meses).

### **Terapia Adyuvante**

En la tabla 2 se enlistan las terapias utilizadas como adyuvancia. Todas las pacientes recibieron algún tipo de terapia endocrina. Un total de 22 (34%) pacientes recibieron tamoxifeno y 35 (54%) pacientes recibieron inhibidor de aromatasa. El cambio de tamoxifeno a inhibidor de aromatasa ocurrió en 7 pacientes (12%), esto sucedió por pasar de un estado premenopausico a un post menopausico, por la preferencia de continuar por mas de 5 años el tratamiento y por la presencia de 1 evento trombotico.

Un total de 53 pacientes recibieron quimioterapia. La mayoría del tratamiento de quimioterapia se dio en aquellos pacientes con mayor involucro de ganglios, tumores grandes, invasión linfovascular y jóvenes.

Mutaciones por Secuenciación Genética de siguiente generación.

Las mutaciones encontradas en las pacientes se encuentran en la gráfica 1.

Dentro de los resultados obtenidos al codificar los genes con mutaciones asociadas se encontraron resultados diferentes en cada uno de los tumores.

Las mutaciones mas frecuentemente encontradas fueron el PI3K 19 pacientes (45%) en los tumores luminales A y 6 pacientes (29%) en los luminales B. La otra mutación mas frecuente encontrada fue el TP53 con 5 pacientes (12%) en los tumores luminales A y 6 pacientes (30%) en los luminales B.

Recurrencia por Subtipos

En cuanto a la recurrencia existe una tasa menor de recurrencia en los tumores luminales A (Tabla 3). A pesar de en número estos son mayores las tasas son menores en comparación a las de luminal B. La recurrencia locorregional y a distancia fueron las presentaciones mas frecuentes en los tumores luminales A teniendo 15 pacientes (35%) cada uno, y contralateral 12 pacientes (30%). La recurrencia mas frecuente de los tumores luminales B fue de forma locorregional con 14 pacientes (63%), contralateral 5 pacientes (23%) y a distancia 3 pacientes (14%). En las tasas de recurrencia locorregional los luminales A tienen 1.75% y 4.15% los luminales B con  $P=0.0979$ , con cierta tendencia a ser significativa entre ellos. La tasa de recurrencia contralateral es de 1.66% en luminales A y 1.53% en luminales B con  $P=0.8513$ . En la enfermedad a distancia las tasas de recurrencia son de 1.75% en luminales A y 2.08% en luminales B con  $P=0.9923$ .

## Factores de Riesgo

Como se midió en la prueba de Chi-cuadrada, los riesgos potenciales de recurrencia de cáncer de mama incluidos fueron: Edad menor de 40 años, mastectomía, tumores mayores a 2 cm, ganglios positivos, Etapas clínicas, prominencia linfovascular.

El análisis multivariado usando los riesgos proporcionales de Cox, mostraron factores independientes de riesgo para supervivencia libre de enfermedad a 5 años, los cuales fueron edad menor de 40 años, tamaño de tumor mayor a 2 cm, ganglios positivos, terapia hormonal, así como la aparición de mutaciones en PI3K y TP53. El mayor riesgo de daño (HR) de recurrencia fue 3.9 (IC 95%(2.2-6.8) para enfermedad ganglionar mayor a 10. Los HR para ganglios positivos 1-3 y 4-9 fueron de 1.9(IC 95%, 1.3-2.8) y 2 (IC 95%,1.2-3.4) respectivamente. Con el tamaño tumoral se tuvo un HR 1.6 (1.1-2.1). En cuanto a la edad menor de 40 años fue 1.8 (1.4-2.5). Para las mutaciones encontradas por secuenciación genética fueron PI3K HR 1.4(1.1-1.9, IC 95%) P=0.015 y en TP53 1.6 (1.1-2.3, IC 95%) P=0.0245.

**TABLA 1** Características de los pacientes con subtipos luminales

	No (%)	Valor P
Edad	<40 años 16(25%) >40 años 48(75%)	0.0001
Menstruación	Premenopausia 18 (18%) Postmenopausia 46 (72%)	0.45
Cirugía	Mastectomía 18 (28%) Conservadora 46 (72%)	0.0124
Tamaño tumor	< 2 cm 41(65%) 2-5 cm 17(29%) >5 cm 6(6%)	0.0005
Estado hormonal	RE 57 (90%) RP 38 (60%)	0.036
Invasión linfovascular	Negativa 17(27%) Positiva 47(73%)	0.0001
KI-67 >14%	22 (24%)	0.0001
Ganglios	Negativos 47(74%) Positivos 17(26%)	0.0365
Estado Molecular	Luminal A 42(66%) Luminal B 22(24%)	0.0015
Estadio Clínico	I 39(45%) II 19(30%) III 16(25%)	0.0001

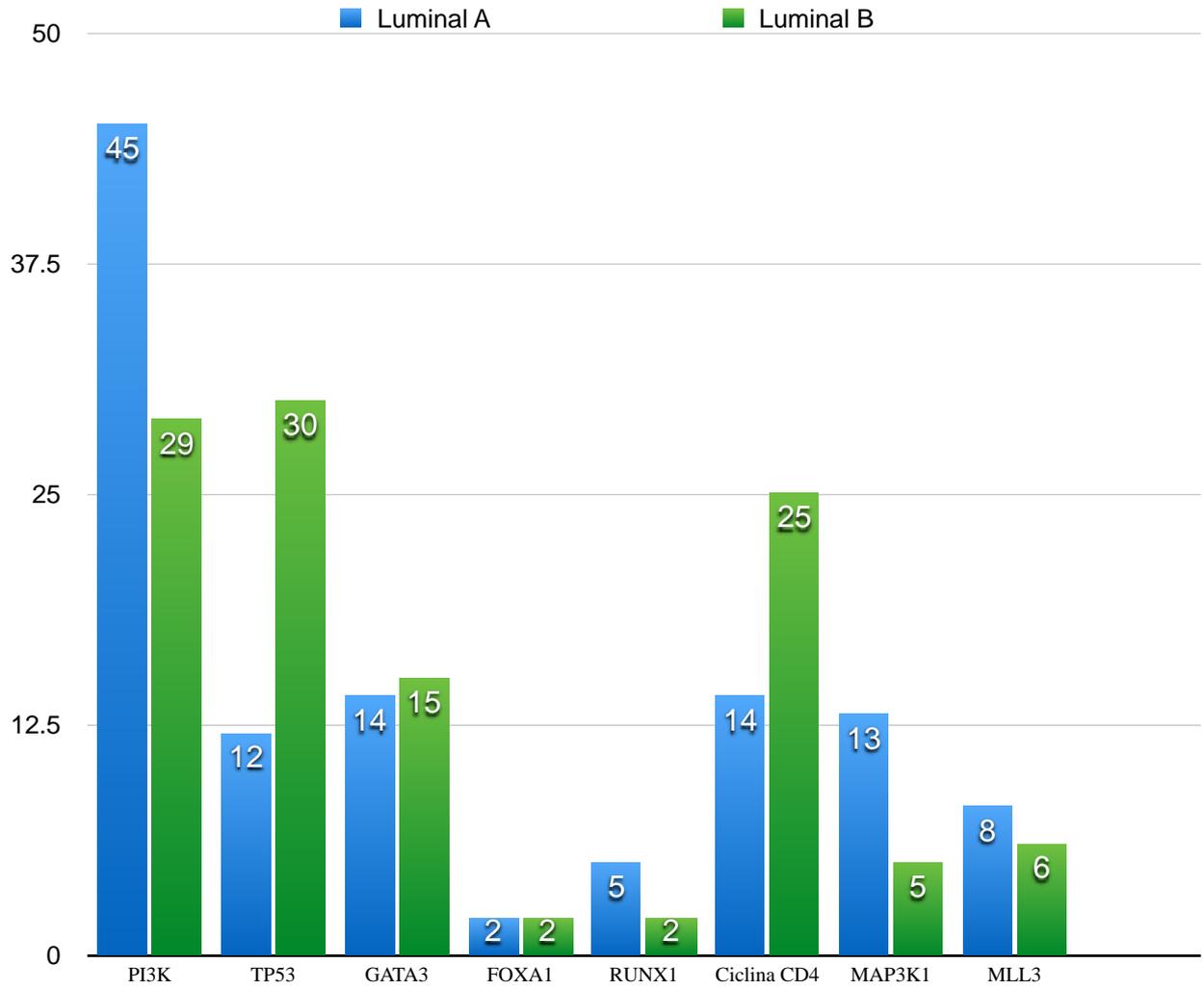
**TABLA 2** Tratamiento Adyuvante

		Numero (%)
Terapia Endocrina	Tamoxifeno	22 (34%)
	IA	35 (54%)
	Tamoxifeno - IA	7 (12%)
Quimioterapia	Atracíclico	9 (16.9%)
	Atracíclico + Taxano	44 (83.1%)

**TABLA 3.** Tasa global de recurrencia por subtipo molecular

Subtipo	Locorregional	Contralateral	Distancia
Luminal A (n=42)	15 (35%) TR 1.75%	12(30%) 1.66%	15 (35%) 1.75%
Luminal B (n=22)	14 (63%) TR 4.15% P=0.0979	5 (23%) 1.53% P=0.8513	3 (14%) 2.08% P=0.9923

**GRAFICA 1.** Mutaciones en tumores luminales.



**TABLA 4.** Análisis Multivariado de factores asociados a supervivencia libre de enfermedad.

Variables	Pacientes No.	HR de recurrencia (IC 95%)	Valor de P
Edad >40 años <40 años	47 17	1.8(1.4-2.5)	<0.0001
Tamaño Tumor < 2 cm > 2 cm	37 27	1.6(1.1-2.1)	0.0054
Ganglios 1-3 4-9 >10	43 6 8	1.9(1.3-2.8) 2(1.2-3.4) 3.9(2.2-6.8)	0.0009 0.0068 <0.0001
Mutaciones PI3K TP53	21 11	1.4(1.1-1.9) 1.6(1.1-2.3)	0.0152 0.0245

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Perou definió los subtipos de cáncer de mama que conocemos ahora basado en los patrones de expresión de genes. Posteriormente Carley los clasificó en 5 subtipos basados en inmunohistoquímica y también demostró la aplicabilidad de este sistema a clasificaciones pasadas basadas en análisis de microarreglos (12). En el consenso de St. Gallen se definió al cáncer luminal A como RE+ y/o RP+, HER2 negativo con un KI-67 <14% y el cáncer luminal B como RE+ y/o RP+, HER2 negativo con un KI-67 >14%. Es sabido que los tumores luminales son menos agresivos en general que los basaloideos o triple negativos o los HER2 puros, por lo que se han estado buscando herramientas para poder determinar el riesgo de recurrencia de este tipo de tumores para poder determinar el beneficio de la adyuvancia para evitar recurrencias.

Se han reportado que los tumores luminales A con una puntuación alta en el Oncotype DX, determinan una tasa de recurrencia hasta 13% (13). Dentro de los pacientes tratados con tamoxifeno, pacientes con una puntuación baja o intermedia en este estudio de 21 -genes tienen beneficio, mientras que los de puntuación alta no se ven beneficiados (14). Sin embargo, el estudio de Oncotype DX también ha demostrado que la quimioterapia da un gran beneficio cuando la puntuación es alta. Estos resultados sugieren que la quimioterapia es benéfica para los pacientes con cáncer luminal A. El valor de la quimioterapia para pacientes con tumores grandes luminales no es muy clara. El puntaje por estudio de 21-genes ha mostrado que hay una fuerte asociación entre el tamaño grande del tumor y la posibilidad alta de recurrencia (15).

El tamaño del tumor fue pronóstico para recurrencia local o a distancia. Estos hallazgos sugieren que entre mas grande el tumor la asociación de la expresión con potencial maligno y que la quimioterapia puede dar un mejor pronóstico (16). El valor de la quimioterapia en pacientes con involucro de ganglios en los pacientes con tumores luminales tampoco esta claro y mas aún en los luminales A. En términos generales, el número de ganglios metastásicos son el factor pronóstico mas confiable y una importante indicación para dar tratamiento adyuvante. El agregar un taxano después de completar un tratamiento con atraciclico ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con ganglios positivos en etapa clínica temprana (17).

En éste estudio vemos diferentes factores de riesgo que incrementan la recurrencia similar al encontrado en la literatura. Lo relevante fue el hallazgo de genes involucrados en el riesgo de falla de tratamiento y que puedan incluso explicar la recurrencia a pesar de tener un tratamiento optimo, con bajo riesgo molecular aparente.

En general los tumores luminales con receptores hormonales positivos tiene la mayor heterogeneidad dentro de los cánceres de mama en términos de expresión, espectro de mutación y cambio en el número de copias. Existen una gran cantidad de vías que se ven alterados característicamente en este subtipo de cáncer de mama. Estos incluyen la vía de apoptosis celular, señalización de receptor de estrógeno, fosfatidilinositol 3- cinasa (PI3K)/

proteína cinasa B (AKT)/blanco de rapamicina mamífero (mTOR), mitogeno-activado a proteína cinasa (MAPK)/cJun N-terminal cinasa (JNK), la vía ciclina D dependiente de cinasa (CDK) 4/6-retinoblastoma (RB), proteína de tumor p53 (TP53)/vía murina doble minuto 2 homóloga (MDM2) y las vías de señalización del receptor-factor de crecimiento (18).

Dentro de las mutaciones encontradas en la recurrencia con la secuenciación genética de siguiente generación, que tuvieron mas relevancia fueron la mutación en el PI3K y el TP53. La vía PI3K/AKT/mTOR juega un papel importante en la mediación del crecimiento celular, proliferación, supervivencia, migración y angiogénesis. Su importancia en los tumores de mama con receptores de estrógeno positivo se han establecido muy bien basados en evidencia clínica y preclínica. En estudios preclínicos, la inhibición dual de la vía PI3K y de receptor de estrógeno llevó a una sinergia de destrucción en cáncer de mama con receptores positivos. En estudios clínicos, la inhibición de mTOR mejoró la supervivencia libre de progresión de enfermedad en pacientes con cancer de mama avanzado, resistentes a inhibidor de aromatasa con receptores de estrógeno positivos (20) lo que generó que la FDA aprobará el Everolimus para estos casos. Los inhibidores de PI3K, AKT o mTOR han sido activamente investigados en estudios clínicos. Incluso en el estudio del atlas del genoma en cancer donde PIK3CA fue la subunidad mas común encontrada. Esta generalmente es una sustitución genética que desencadena el dominio helical y cinasa del PI3K y es capaz de transformar la célula al introducirse al epitelio mamario. Es por ello actualmente que se están corriendo estudios para su uso clínico.

Hay estudios fase II y III aleatorizados en combinación con terapia endocrina para el tratamiento de cáncer de mama avanzado (37) y estos estudios están solicitando el estado del gen PI3K como factores de estratificación para criterios de elección. Hay incluso un estudio fase II de un inhibidores de AKT en combinación con anastrozol en tumores de mama etapa clínica II ó III con PI3K mutados y receptores de estrógeno positivos, con el objetivo de respuesta completa (Clinical Trials NCT01776008).

El otro gen encontrado en esta serie fue el TP53 es un gen superior que induce apoptosis del ciclo celular. Se encuentra mas en los tipos basaloides. En un estudio con uso de neoadyuvancia a base de inhibidores de aromatasa, las mutaciones de TP53 fueron ampliamente correlacionadas con niveles altos de Ki67 tanto previo y después de cirugía a pesar de 4 meses de neoadyuvancia con terapia de inhibidores de aromaras, indicando un genotipo de resistencia endocrina (22).

Ante estos antecedentes genéticos una explicación de la falla al tratamiento en los tumores luminales A y B, puede ser por la mutación en estas dos vías, ya que pueden tener resistencia al tratamiento hormonal y que como se vio estadísticamente confiere un factor de riesgo independiente para recurrencia. Por ello estos pacientes se podría beneficiar de otro tipo de terapia agregada ya sea en la adyuvancia o al momento de la recurrencia.

Dentro de las fallas de este estudio, sin duda es que es un análisis retrospectivo, hecho en un sólo centro, una población pequeña dado el costo

elevado de las pruebas de secuenciación genética de siguiente generación y la escasez de las mismas. Por lo que se requiere de un estudio prospectivo y reclutar mas pacientes para obtener conclusiones definitivas dirigidas a este tipo de circunstancias. Puede incluso verse el impacto de estos resultados para la decisión en la terapéutica que se empleo posteriormente y ver el estado de supervivencia libre de progresión o incluso de supervivencia global.

Ante estos hallazgos en recurrencia, además de los factores conocidos por medio de otras formas para determinar genéticamente factores de riesgo de recurrencia y resistencia a tratamientos empleados, podríamos estar ante una nueva era en el tratamiento del cáncer de mama. Así como se hizo la determinación de mutaciones dirigidas a tumores sólidos como el caso del cáncer pulmonar, el melanoma metastásico, el cáncer de colon, y la sobreexpresión del HER2 en la mama que permiten terapias blanco o confieren falla a otro tipo de tratamiento y que han impactado en la supervivencia y en la forma en que manejamos cierto tipo de tumores actualmente.

La secuenciación genética no has dado un vasto catalogo de alteraciones moleculares que ocurren en le cáncer de mama y ha generado un amplio espectro de hipótesis terapéuticas para futuras investigaciones. El desarrollo rápido de terapias de secuenciación de siguiente generación, ha permitido que se hagan estudios clínicos para definir las poblaciones moleculares de los pacientes y seguramente tendrán impacto en el futuro del manejo individual del cáncer de mama y otros tumores.

## REFERENCIAS

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-52.
2. Kreike B, van Kouwenhoven M, Horling H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007;9:R65.
3. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12:R68.
4. Ellis MJ, Ding L, Shen D, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012;486:353-60.
5. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber D, et al. Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann of Oncol* 1-18, 2013.
6. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T et al. A 50 Gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2012;18:4465-72.
7. PIK S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
8. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21 gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11-55-65.
9. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-67.
10. Casato DA, Territo MC, Alberts S, Berek JS, et al. *Manual of Clinical Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins. 7th ed 2012: 290-1.
11. Cox DR. Regression models and life-tables. *JR Stat Soc* 34:187-220,1972.
12. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-2502.

13. Ademuyiwa FO, Thorat MA, Jain RK, Nakshatri H, Badve S. Expression of Forkhead-box protein A1, a marker of luminal A type breast cancer, parallels low Oncotype DX 21-gene relapse scores. *Mod Pathol.* 2010;23:270-5.
14. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:721-8.
15. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726-34.
16. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict relapse of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-26.
17. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23:3686-96.
18. Network TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490:61-70.
19. Sanchez CG, Ma CX, Crowder RJ, et al. Preclinical modeling of combined phosphatidylinositol-3-kinase inhibition with endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R21.
20. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:520-9.
21. Pacheco JM, Ma CX. PI3K inhibitors in breast cancer treatment. *Int J Targeted Ther Cancer.* 2013 May 7.
22. Ellis MJ, Ding L, Shen D, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature.* 2012;486:353-60.