

**ASPECTOS BIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DEL CÁNCER DE MAMA**

**YULI TATIANA CADAVID ORREGO**

**ASESOR: SANDRA ARANGO**

**INSTITUTO TECNOLÓGICO METROPOLITANO - ITM**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**

**INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**MEDELLÍN - COLOMBIA**

**2015**

## ASPECTOS BIOLÓGICOS Y CLÍNICOS DEL CANCER DE MAMA

### Introducción

El cáncer de mama (CaMa) es el cáncer más común en mujeres a nivel mundial, se ha encontrado una tendencia al incremento que es similar para las regiones de alto y bajo desarrollo económico, además se ha estimado que 1,67 millones de nuevos casos fueron diagnosticados en el 2012. Esta patología se ubica como la quinta causa de muerte después del cáncer de pulmón, en las regiones menos desarrolladas es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres (1). Se estima que más de un millón de mujeres son diagnosticadas cada año, y más de 410.000 morirán por esta causa (2).

El cáncer de mama es una patología de origen multifactorial que se conoce, se estudia y se trata científicamente desde años A.C cuando Hipócrates describió diferentes tipos de cáncer, entre ellos el de mama refiriéndose a algunas manifestaciones clínicas que sugieren un CaMa invasor en estadios terminales (3). Actualmente se sabe que esta es una enfermedad compleja, heterogénea y de origen diverso, cerca del 5 al 10% es de origen hereditario producido a consecuencia de genes mutados heredados de los progenitores, mientras el 90% restante se produce de forma esporádica, es decir, en la mayoría de los casos el origen no está determinado, se produce por factores no heredables, por lo cual se considera debe estar asociado a factores del ambiente o de los estilos de vida que favorecen el mal funcionamiento celular originando el desarrollo y propagación de células cancerígenas (4), (5). El cáncer de mama humano representa un grupo de lesiones muy heterogéneas que consisten en 20 subtipos morfológicamente distintos (6), de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los carcinomas mamarios se divide en no invasores (in situ), invasores y otros (enfermedad de Paget del pezón). El carcinoma ductal in situ (CDIS) es el más común, permanece confinado en el sistema ductal de la mama sin penetrar la membrana basal; aproximadamente del 30 al 50% de las pacientes pueden desarrollarlo, en el carcinoma ductal invasor las células adquieren la capacidad de

penetrar alrededor de los canales linfáticos y vasculares generando procesos metastásicos (7).

En sus primeras etapas el CaMa se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, por esta razón para su detección es necesario utilizar técnicas de imaginología (mastografía, ultrasonido y resonancia magnética), el diagnóstico clínico por palpación ocurre en menor proporción ya que es necesario la presencia de tumores con tamaños mayores; otra forma de presentación común es la aparición de un tumor no doloroso que puede ser asociado a adenopatías axilares. El carcinoma inflamatorio de la mama es una forma poco común pero de mal pronóstico debido a que generalmente progresa rápidamente, en la mayoría de los casos no existe una tumoración franca palpable y es caracterizado por una inflamación difusa de la mama con eritema, edema y aumento de la temperatura local en al menos un tercio de la glándula (8).

Cada día se genera nuevo conocimiento sobre esta enfermedad y a pesar de los avances en el diagnóstico, el estudio de la predisposición genética, conocimiento de factores pronósticos y desarrollo de tratamientos, todavía no se logra un control efectivo de la enfermedad (9), es necesario continuar ahondando en aspectos relacionados como; la biología del tumor, la prevención, el diagnóstico, la recurrencia, factores de riesgo, tratamiento y la respuesta a los tratamientos, entre otros.

En la presente revisión se describen algunos aspectos biológicos y clínicos de importancia sobre el cáncer de mama, con el fin de realizar un aporte en la comprensión de la complejidad de esta enfermedad que se configura como un problema de salud de gran importancia a nivel mundial.

## **1. Clasificación clínica del cáncer de mama**

Existen diferentes clasificaciones clínicas del cáncer de mama, la más utilizada es la descrita por Pierre Denoix en 1944, que fue la primera clasificación de tumores malignos, basada en el tamaño del tumor primario (T), afectación de ganglios regionales (N) y la presencia

de metástasis a distancia (M), y es conocida como la clasificación TNM, que fue publicada y recomendada por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) en 1958, en la actualidad se aceptan los dos sistemas de clasificación TNM desarrollados por la UICC (International Union Against Cancer), y la AJCC (American Joint Committee in Cancer), siendo ambas similares. El valor de T es definido entre valores de 0 a 4, y describe el tamaño del tumor y la extensión a otros tejidos, los valores superiores son para los tumores de mayor tamaño y con mayor extensión a los tejidos cercanos a la mama. Los valores de N se definen entre 0 y 3, indican afectación a ganglios linfáticos cercanos a la mama. M es para determinar metástasis, la ausencia de metástasis se define como 0 y 1, cuando el cáncer se ha extendido a otros órganos alejados como pulmones o huesos (10), (11). A partir de estos parámetros se realiza la estadificación del cáncer mamario (Estadio 0 – I - II A - II B - III A - III B - III C - IV), siendo I el estadio temprano y IV el tardío con enfermedad metastásica. (12). El CaMa temprano se subdivide en dos categorías principales, la forma de carcinoma ductal *in situ* (DCIS) y el cáncer invasivo, ambos son procesos heterogéneos con características biológicas y comportamiento clínico diferente, la estadificación del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de imagen en la actualidad son un complemento para evaluar el tamaño del tumor, la presencia de los ganglios y la metástasis (8).

El sistema TNM constituye una herramienta válida a la hora de elaborar el enfoque diagnóstico y terapéutico de un paciente, el cual incluye una clasificación previa basada en el examen clínico y técnicas de imagen (cTNM), además se deben considerar los datos obtenidos tras el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica postquirúrgica (pTNM) (13). La Biopsia es un grupo de técnicas de mínima invasión fundamentales que permiten realizar el diagnóstico de la neoplasia mamaria, a partir de la obtención de una muestra de tejido para establecer el perfil histológico y de malignidad del mismo, lo cual permite determinar factores pronósticos y predictivos de gran utilidad en el manejo integral de las pacientes. El procedimiento para la toma de biopsias puede ser con aguja de corte (trucut) tanto en lesiones palpables como en aquellas que no lo son, en lesiones no palpables esta debe ser realizada con ayuda de algún método de imagen (ultrasonido,

mastografía, resonancia, etc) (14), la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) generalmente es utilizada para la confirmación de metástasis en adenopatías loco-regionales (15).

El grado histológico del tumor proporciona una descripción de características morfológicas de las células tumorales en comparación con el tejido mamario normal, es una medida comúnmente utilizada para definir el grado del tumor en la Escala de Bloom-Richardson que es una medida semi-cuantitativa, y se define según tres parámetros: 1) el grado de formación de túbulos en el tumor, 2) la actividad mitótica, y 3) pleomorfismo nuclear. A los tumores se les asigna un grado de 1 a 3 basado en la combinación de estas tres características, una asignación de grado 1 indica un tejido compuesto de células de mama bien diferenciados que generalmente parecen normales y no están creciendo rápidamente, grado 2 indica un tejido con células moderadamente diferenciadas y el grado 3 un tumor pobremente diferenciado en el cual las células tienden a crecer y propagarse más agresivamente (16), (17). Varias modificaciones y enmiendas a la escala original de Bloom-Richardson se han propuesto en los últimos años, pero en general, el grado del tumor se correlaciona inversamente con el grado de diferenciación y la proliferación en las células tumorales. De este modo, a través de escalas de calificación, grado inferior es indicativo de cáncer de crecimiento lento que es menos probable que se propague y grado superior es indicativo de una enfermedad más agresiva, rápidamente progresiva (17), (18).

## **2. La carcinogénesis mamaria**

La historia natural de la progresión del cáncer de mama ocurre a través de etapas clínicas y patológicas definidas, las células que comienza con la hiper-proliferación ductal y con evolución posterior a carcinomas *in situ* e invasivos, pueden terminar finalmente en un proceso metastásico. Con base en diferentes estudios a nivel molecular, epidemiológico y patológico se considera el carcinoma ductal *in situ* como el precursor del carcinoma

ductal invasivo. La iniciación del cáncer de mama se debe a la transformación (genética y epigenética) en una sola célula, la progresión del tumor es determinado por la acumulación de cambios asociados con la expansión clonal. La mama es un órgano con una fuerte influencia de hormonas, lo cual en el proceso de carcinogénesis es de importancia en la secuencia de tiempo entre las diferentes etapas de promoción de la enfermedad en comparación con otros órganos. La biología de la aparición de un tumor podría ser un hecho fortuito, ya que dependen de que ocurran primero cambios genéticos o epigenéticos que lleven a la célula a un crecimiento desordenado, segundo que ocurra la aparición de un mecanismo apoptótico defectuoso y finalmente la célula defectuosa debe tener la capacidad de escapar al sistema inmunológico del organismo, en general la carcinogénesis ocurre más fácilmente en tejidos con alta indiferenciación y mayor grado de proliferación celular (19), (20).

El paso final de la carcinogénesis es la metástasis el cual es un proceso complejo, que está determinado por diferentes factores y vías (21), se desarrolla en una serie de pasos secuenciales, que comienza con una invasión local de las células del tumor primario hacia un tejido diferente a partir de extravasación de células cancerígenas hacia vasos sanguíneos o vía linfática, para luego ser diseminadas hasta llegar a los capilares del órgano blanco donde ocurre la extravasación dentro del parénquima del tejido hospedero y se produce la proliferación y promoción de angiogénesis, simultáneamente se encuentra evadiendo al sistema inmune y los procesos de apoptosis. La angiogénesis es considerada la principal característica del proceso de metástasis, si las células cancerosas completan los pasos, se puede repetir el proceso en una segunda metástasis. Para que suceda la proliferación de células tumorales, el establecimiento y crecimiento del tumor y la progresión maligna el microambiente adecuado es determinante. Las células malignas constantemente interactúan con otras células del microambiente, tanto en los sitios primarios como en los metastásicos permitiendo o no el avance de la enfermedad desde el cáncer de mama "*In situ*" hasta la progresión a cáncer metastásico, por ejemplo los macrófagos de tejido asociados, pueden influir en el comportamiento migratorio, la

invasión tumoral, la angiogénesis, la evasión del sistema inmune. (22), (23). A partir de las observaciones clínicas se ha establecido que los diferentes tipos de tumores muestran invasión a diferentes órganos, en el caso del cáncer de mama la invasión ocurre predominantemente al hueso, también puede afectar pulmón, hígado y ganglios linfáticos distantes y el cerebro en menor proporción (24). El desarrollo de metástasis tumoral representa la mayor causa de muerte relacionada con el cáncer de mama, y aunque sólo entre el 5 al 10% de las pacientes recién diagnosticadas presentan estados metastásicos, el riesgo de desarrollar la enfermedad en pacientes diagnosticadas con enfermedad localizada primaria sigue siendo alta, se estima que hasta un 30% de los pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y una fracción aún mayor de pacientes con ganglios positivos desarrollarán metástasis a pesar de recibir tratamiento estándar (25).

### **3. Biomarcadores moleculares de cáncer de mama**

Los biomarcadores son parámetros biológicos que proveen información sobre el estado normal o patológico de un individuo o una población, son utilizados para la comprensión de aspectos como: el tratamiento, prevención, diagnóstico y progresión de la enfermedad, respuestas a la terapia, evaluación experimental toxicológica de medicamentos o pesticidas, medición de riesgo ambiental y epidemiológico, además de evaluación de la intervención terapéutica, entre otros. El rápido crecimiento de la tecnología, validación y elucidación de procesos y procedimientos en biología molecular, química analítica, y bioinformática han aumentado la aplicación de biomarcadores moleculares en las investigaciones sobre cáncer (26), (27). Para el cáncer de mama los biomarcadores moleculares proporcionan información pronóstica de gran valor cuando el diagnóstico clínico y patológico han sido establecidos, son parámetros que ayudan al profesional médico a evaluar la progresión del cáncer y determinar los tratamientos adecuados (28), (29), (30), (31), algunos pueden ser considerados como factores pronósticos, los cuales dan información sobre parámetros biológicos del tumor que se correlacionan con la supervivencia global o supervivencia libre de la enfermedad, permiten determinar que

pacientes no precisan de tratamiento debido a un pronóstico favorable, otros biomarcadores operan como factores predictivos que se correlacionan con la respuesta a un determinado tratamiento y la eficacia del mismo, aumentando la posibilidad de ofrecer un tratamiento adecuado. Dada la complejidad biológica y clínica del cáncer de mama en la actualidad es necesario considerar varios parámetros para decidir el tipo de tratamiento para cada paciente (32), (25).

Los biomarcadores más utilizados en el cáncer de mama son: 1. El Receptor de Estrógeno es uno de los más estudiados en la actualidad predice la respuesta a la terapia endocrina y la posibilidad de recurrencia. 2. El Receptor de la Progesterona es de gran importancia en el caso de cáncer de mama invasivo, se relaciona con el pronóstico respecto a tiempo de supervivencia libre de la enfermedad, además de ser un predictor de respuesta al tratamiento endocrino. 3. Receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2/neu es de gran importancia, ya que los tumores que lo expresan no responden a los tratamientos convencionales de quimioterapia y terapia hormonal, disminuyendo la tasa de supervivencia (33). 4. Marcador de proliferación antígeno nuclear Ki-67 se utiliza comúnmente para evaluar la tasa de proliferación de los tumores, que es un elemento clave de la progresión de la enfermedad. 5. La Cyclin D1 es una proteína implicada en la regulación del ciclo celular, específicamente la regulación de la mitad de la fase G1, así como es responsable de la regulación de quinasas dependientes de Ciclina, la sobreexpresión de Cyclin D1 que ocurre comúnmente en el cáncer de mama. 6. Otros biomarcadores son Cyclin A, Cyclin E, P16, P21, P27, P53, Bcl-2, Bax, Survivin, C-myc, VEGF, HPRI, HER1, HER3, HER4, CD10, SPARC, Cox-2, entre otros (34).

Los receptores de hormonas esteroidales más estudiados son: el receptor del estrógeno (RE) y el receptor de la progesterona (RP), estos son considerados como indicadores pronóstico, los CaMa entre un 50-80% expresan receptores de estrógenos, los cuales se incrementa con la edad, el mayor nivel se encuentra en las pacientes postmenopáusicas y se ha demostrado que son tumores sensibles al tratamiento hormonal con el antagonista correspondiente, y se ha determinado que entre un 50- 60% responden favorablemente a la terapia endocrina, favoreciéndose la respuesta cuando el receptor de progesterona

como el de estrógeno están expresados. Los tumores positivos para el RP generalmente tienen características histopatológicas de bajo grado, además de grado nuclear e índice de proliferación bajos, lo que se relaciona con mayor supervivencia, un período libre de enfermedad y sobrevida después de recaer en comparación con pacientes con tumores negativos para este receptor (35). Diferentes estudios han demostrado que los RE son marcadores más importantes para el pronóstico que el tamaño tumoral cuando no existe metástasis ganglionares, pero no es similar en los casos de cáncer con progresión metastásica (36), (37), (38).

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es una familia de receptores tirosin quinasa que comprenden 4 subtipos: EGF-R, HER2, HER3 y HER, La unión de los ligados a estos receptores desencadena respuestas celulares, algunas relacionadas con la proliferación celular. Estas “vías intracelulares” han sido muy estudiadas ya que participan en varios procesos moleculares y mecanismos de carcinogénesis y progresión tumoral. Las anomalías en las funciones de EGFR se han asociado con la aparición y desarrollo del cáncer incluyendo la proliferación celular autónoma, la invasión, la angiogénesis y el potencial metastásico. Los daños en las vías de señalización de EGFR pueden iniciarse por diferentes eventos como una producción de eventos celulares y genéticos (39). Altos niveles de expresión de EGFR son comunes en algunos tumores sólidos en humanos, por esta razón se considera un factor pronóstico, en los carcinomas mamarios se ha encontrado que su expresión es inversamente relacionada con RE y RP, y en general se ha reportado una disminución de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con EGFR positivos, el efecto negativo de la expresión de EGFR parece ser mayor en pacientes con metástasis axilares y pacientes con ganglios negativos. En el caso del factor pronóstico (40), (41).

El EGFR más estudiado en relación con carcinomas, es probablemente c-erb-B2 también llamado factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER2), que es un componente proteico de las células epidérmicas que se encuentra incrementado en algunas formas de

cáncer de mama, se considera que la patogenia se produce porque la proteína HER2 mediaría la transformación de las células normales a tumorales, transmitiendo señales de crecimiento desde la membrana celular al núcleo aumentando de esta forma la división celular. Se encuentra en aproximadamente entre un 25-30% de los CaMa, los cuales presentan mayor crecimiento de células tumorales y producen metástasis con mayor rapidez, por esta razón su presencia se relaciona con cánceres agresivos y tiene un desarrollo temprano a metástasis. En estas pacientes se hace necesario el uso Trastuzumab adicional a la quimioterapia para su tratamiento y evitar los estados avanzados de la enfermedad (42), (43), (44).

El gen supresor tumoral p53, (localizado en el brazo corto del cromosoma 17) que codifica para la proteína p53, cuya función principal es actuar como un factor de transcripción y se ha determinado que tiene una función reguladora negativa de la proliferación celular, su activación enciende un programa transcripcional complejo que, dependiendo del microambiente detiene la proliferación o induce la muerte por apoptosis, en general en su estado natural controla el ciclo celular regulando la transcripción o la replicación del DNA. Por ello se le denomina «el guardián del genoma». Es frecuente encontrar sus formas mutadas en los tumores, más de la mitad de todos los cánceres humanos presentan mutaciones en este gen, produciendo proteínas mutadas las cuales puede ser detectada por métodos inmunohistoquímicos, la expresión del p53 es el defecto más común encontrado en las neoplasias humanas altamente relacionada con otros marcadores de alta proliferación (alto grado nuclear, sobreexpresión de HER2, aneuploidias y receptores estrogénicos negativos) tiene una influencia negativa en la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedad en CaMa (45) (46).

Los biomarcadores genéticos más estudiados para el cáncer de mama-ovario hereditario son mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Las primeras evidencias de la existencia de un gen dominante asociado a esta patología se referenciaron en 1984 basado en el modelo estadístico realizado en el estudio de 200 familias que evidenciaron que las mutaciones en el gen BRCA1, se han reportado cerca de 600 diferentes mutaciones que aumentan el riesgo del desarrollo del CaMa entre los 40 y 50 años, el cáncer de ovario, de

próstata y colon, respecto a la aparición del síndrome de cáncer de mama y ovario ocurre en el 90% de los casos (el 45% sólo de mama). Otro gen localizado posteriormente fue identificado como BRCA2, las evidencias muestran que es el responsable del 35% de los CaMa hereditarios en mujeres y de un 14% en hombres (47). El gen BRCA1 está ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) y codifica para una proteína encargada de regular el proceso de reparación del ADN, se expresa en las células de los distintos epitelios del organismo durante el desarrollo y su expresión esta aumentada en el embarazo y disminuye con el parto, se ha demostrado que la expresión de BRCA1 es inducido por estrógenos, cuando ocurre su inhibición se produce un aumento de la proliferación de células del epitelio mamario. Con relación al gen BRCA2, se han descrito unas 450 mutaciones algunas estan asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollo de diferentes cánceres, como CaMa femenino y masculino, ovario, próstata, páncreas y laringe. Este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13 (13q 12-13), el producto génico de BRCA2 está relacionado con en el proceso de reparación del ADN, formando un complejo multiproteico con otras proteínas como la Rad 51, BARD1 y BRCA1 (48), (49), (50).

#### **4. Subtipos moleculares del cáncer de mama**

El carcinoma de mama es un grupo de tumores con diversas características biológicas y clínicas, en la era de la biología molecular, los diferentes análisis genéticos han permitido diferenciar algunos subtipos de cáncer mamario facilitando el manejo más adecuado de los diferentes tumores aumentado de esta forma el tiempo de sobrevivida (51), (52), (53). Soitirou et al. 2006 evaluaron el grado del índice de expresión genética, demostrando que el CaMa es un grupo de alteraciones neoplásicas molecularmente distintas con características morfológicas y biomarcadores variables (54). En la actualidad se reconocen 5 grandes subtipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a los perfiles de expresión génica específicos, los cuales son: luminal A y B, HER2-positivo, basal o triple negativo y similar a la mama normal. Estos subtipos se asocian con resultados diferentes en cuanto;

sobrevida libre de enfermedad y la supervivencia global, el pronóstico, la respuesta al tratamiento, entre otros. Esto sugiere que el cáncer de mama posiblemente se origina a partir de diferentes linajes celulares, por vías celulares de progresión específicas y eventos genéticos y epigenéticos diversos para cada subtipo tumoral. Sin embargo, evaluar el perfil genético es costoso y no está fácilmente disponible como diagnóstico rutinario de laboratorio, por esta razón se utilizan paneles de identificación de Inmunohistoquímica (IHC) que se han demostrado pueden ser válidos para clasificar los subtipos, hasta la fecha no existe un consenso sobre cuál es el panel de marcadores más apropiado a utilizar, pero en general la clasificación se realiza evaluando las expresiones IHC de ER, PR y receptores HER2/neu (55), (56), en la tabla N°1 se ilustran los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo con la identificación por IHC (56), (57).

Tabla N°1 Clasificación de los subtipos moleculares de cáncer de mama

<b>Subtipo</b>	<b>ER status</b>	<b>PR status</b>	<b>HER2/<i>neu</i> status</b>
Luminal A	Positivo	Positivo	Negativo
Luminal B	Positivo	Positivo	Positivo
Basal-like	Negativo	Negativo	Negativo
HER2/ <i>neu</i> overexpressing	Negativo	Negativo	Positivo

El subtipo Luminal A es el más común 50-60% de los tumores mamarios, tiene un grado histológico bajo, sus recaídas son principalmente al tejido óseo, también al sistema nervioso central, hígado y pulmón, el tratamiento utilizado son los inhibidores de la aromatasa en pacientes posmenopáusicas, y los moduladores del ER como tamoxifeno en premenopáusicas. El subtipo Luminal B cerca del 10-20% de tumores, son más agresivos que los luminal A con mayor grado histológico, con metástasis a tejido óseo, seguido por hígado, tienen menor respuesta al tamoxifeno, pero responden mejor a la quimioterapia. El subtipo HER2-positivo supone un 15-20% de los tumores, con un 75% de grado histológico alto y más del 40% tienen mutación en p53, el perfil genético y el inmunohistoquímico pueden no coincidir, tiene el peor pronóstico, los tratamientos anti-

HER2 están mejorando y de esta forma aumentando la supervivencia. El subtipo Basal-like o Triple entre el 10-20% de los tumores, suelen aparecer en mujeres jóvenes, son de gran tamaño al diagnóstico, con frecuente afectación linfática y alto grado histológico, con metástasis viscerales y cerebrales. Habitualmente se equiparan los términos Basal-like y Triple negativo, pero existen discordancias, la mutación de la p53 es frecuente y explica la agresividad, es el CaMa de peor pronóstico. La mayoría de mujeres portadoras de BRCA1 poseen este subtipo. El subtipo Normal breast representa entre el 5-10% de los tumores mamarios, existen dudas sobre la existencia de este subtipo, considerando algunos investigadores que se trata de un artefacto o contaminación con tejido sano.

En general las recomendaciones de terapia sistémica deben ser formuladas para cada uno de los subtipos biológicos, en concordancia con una definición inmunohistoquímica de los receptores de estrógeno y progesterona, la detección de la sobreexpresión o amplificación del receptor HER2 y el Ki-67. De acuerdo a la clasificación de los subtipos se propone que las pacientes luminal A sean tratadas con terapia hormonal sola, excepto en los casos definidos como de alto riesgo, terapia quimio- endocrina para el manejo de los luminal B, la adición de terapia anti-HER2 ante la presencia de HER2 positivo y quimioterapia para la mayoría de pacientes triple negativo (58), (59), (60).

En conclusión el CaMa es un complejo de enfermedades y para realizar diagnósticos adecuados es necesario evaluar diferentes aspectos a nivel clínico y de laboratorio, con el fin de proporcionar a los pacientes tratamientos adecuados y eficientes, que mejoren sus condiciones de vida y puedan tener mayores oportunidades de sobrevivir a esta enfermedad.

## **AGRADECIMIENTOS**

El autor agradece al Instituto Tecnológico Metropolitano - ITM- Institución Universitaria adscrita a la Alcaldía de Medellín, por su apoyo para la elaboración del manuscrito.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. France; 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) 23de octubre 2015
2. Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Mar 10];33(5):315–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896917>
3. Lazcano\_Ponce E, Tovar-Guzman V, Alonso P, Romieu I, López-Carrillo L. Cáncer de mama. Un hilo conductor Histórico, presente y futuro. *Salud Publica*. 1996;38:139–52.
4. Torrades S. El origen genético del cáncer de mama. *OFFARM*. 2003;22(6):108–22.
5. Irigaray P, Newby J a, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L, et al. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2007 Dec [cited 2012 Oct 18];61(10):640–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055160>
6. Hsiao Y, Chou M, Fowler C, Mason JT, Man Y. Breast cancer heterogeneity : mechanisms , proofs , and implications. *Juornal of cancer*. 2010;1:6–13.
7. Huicochea-Castellanos S, Balboa-González P, Tovar IL, Olarte-Casas MÁ, Vazquez-Lamadrid J. Cáncer de mama. *An Radiol México*. 2009;1:117–26.

8. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez V, et al. Cáncer de Mama. *Cancerología*. 2011;6(11):77–86.
9. Vargas AN, Aguilar MP, Cima RB De. Historia natural del cáncer de mama. *Ginecol Obs Mex*. 2006;74:115–20.
10. Phipps A, Li C. Breast Cancer Biology and Clinical Characteristics. In: Science S, editor. *Breast Cancer Epidemiology*. Springer Science; 2010. p. 21–46.
11. Pérez V, Vela T, Mora A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronósticos en cáncer de Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerologia*. 2008;3:7–17.
12. American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast. Clasificación TNM. 2002.
13. Virginillo JM, Álvarez C, Bruno G, González C, Vallejos J, Dieguez A. Breve reseña histórica del TNM. *RAR*. 2012;76(2):167–8.
14. González P, Taub T, López A. Biopsias Percutáneas de Mama : Biopsia Core y Biopsia Estereotáxica Digital. *Rev HCUCh*. 2006;17:311–6.
15. Criscitiello C, André F, Thompson AM, De Laurentiis M, Esposito A, Gelao L, et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast Cancer Res [Internet]*. 2014;16:205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032257>
16. Fan F, Thomas P. Tumors of the Breast. *Cancer Grading Man [Internet]*. 2007;75–81. Available from: [http://journals.lww.com/academicmedicine/Abstract/1962/07000/Tumors\\_of\\_the\\_Breast.32.aspx](http://journals.lww.com/academicmedicine/Abstract/1962/07000/Tumors_of_the_Breast.32.aspx)
17. Kwok TC, Rakha EA, Lee AHS, Grainge M, Green AR, Ellis IO, et al. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology [Internet]*. 2010;57(2):212–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3564399&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

18. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol*. 2005;18(8):1067–78.
19. Olsson H. Tumour biology of a breast cancer at least partly reflects the biology of the tissue/epithelial cell of origin at the time of initiation - a hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2000 Nov 30;74(5):345–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11162943>
20. Polyak K. Science in medicine Breast cancer : origins and evolution. *J clin Invest*. 2007;117(11):3155–63.
21. Magliocco A, Egan C. Breast cancer metastasis: advances through the use of in vitro co-culture model systems. In: In tech, editor. *Breast cancer-focusing tumor microenvironment, stem cells and metastasis* [Internet]. In tech; 2011. p. 511–30. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24897.pdf>
22. Scully OJ, Bay B, Yip G, Yu Y. Breast Cancer Metastasis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2012;320:311–20.
23. Clark RA, Levine R, Snedeker S. *The Biology of Breast Cancer* [Internet]. Cornell University Program on Breast cancer. 1997. p. 6. Available from: <http://envirocancer.cornell.edu/factsheet/general/fs5.biology.cfm>
24. Jin X, Mu P. Targeting Breast Cancer Metastasis. *Breast cancer Basic Clin Res*. 2015;9(SEPTEMBER):23–34.
25. Kimbung S, Loman N, Hedenfalk I. Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases. *Semin Cancer Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X15000723>
26. Arango S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Med*. 2011;30(1):75–82.
27. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol*. 2012;6(2):140–6.

28. Coronato S, Laguens GE, Spinelli OM, Di Girolamo W, Girolamo WDI. Marcadores tumorales en el cáncer de mama. *Medicina (B Aires)*. 2002;62:73–82.
29. Canché-Chan J, Simón J. Utilidad de los marcadores tumorales Ca 15.3 y ca 27.29 en pacientes con carcinoma mamario. *Rev Mex Patol Clin*. 2005;52(3):139–44.
30. Sánchez R, Schneider E, Martínez G, Fonfach C. Cáncer de mama Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuad Cir*. 2008;22:55–63.
31. Astudillo H, Ruíz E, Muñoz D, Barajas J, Lazaro J, Maldonado H, et al. Biomarcadores del cáncer de mama vs firmas genómicas: hacia la búsqueda de una terapia personalizada. *Rev Mex Mastol*. 2007;4(1):9–7.
32. Salgado R, Aftimos P, Sotiriou C, Desmedt C. Evolving paradigms in multifocal breast cancer. *Semin Cancer Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;31:111–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X1400090X>
33. Andrés L, Niño G, Garavito AA, Jaramillo CE. Cáncer de mama : HER2 / neu , métodos diagnósticos y consideraciones clínicas. *Rev*. 2007;11(4):40–57.
34. Lari SA, Kuerer HM. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. *J Cancer* [Internet]. 2011 Jan;2:232–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3088863&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. Poblete S. MT, Poblete MT. Marcadores de utilidad en cáncer mamario. *Cuad Cirugía* [Internet]. 2001 Dec;15(1):74–9. Available from: [http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-28642001000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-28642001000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
36. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 19;354(3):270–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421368>
37. Green LE, Dinh T a, Smith R a. An estrogen model: the relationship between body mass index, menopausal status, estrogen replacement therapy, and breast cancer risk. *Comput Math Methods Med* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Mar 30];2012:792375. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3265071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

38. Santen RJ, Yue W, Wang J-P. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;99:61–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039128X14001962>
39. Zerecero O, Valle A, Weis B, Soto I. El receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su relacion con el cancer. *Rev Espec en Ciencias la salud*. 2012;15(1):15–25.
40. Han G. ER, PR and HER2 testing in breast cancer. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;20(11):440–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756231714001698>
41. Ocaña A, Amir E, Seruga B, Martin M, Pandiella A. The evolving landscape of protein kinases in breast cancer: clinical implications. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2013 Feb [cited 2013 Mar 23];39(1):68–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703833>
42. Kümler I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Jan 14];40(2):259–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24080156>
43. Lipton A, Goodman L, Leitzel K, Cook J, Sperinde J, Haddad M, et al. HER3, p95HER2, and HER2 protein expression levels define multiple subtypes of HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 Aug 20 [cited 2013 Sep 26];43–53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3758835&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Korkaya H, Wicha MS. HER2 and Breast Cancer Stem Cells: More than Meets the Eye. *Cancer Res* [Internet]. 2013;73(12):3489–93. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-13-0260>
45. Poblete S. MT. Marcadores de utilidad en cáncer mamario. *Cuad Cirugía* [Internet]. 2001 Dec;15(1):74–9. Available from: [http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-](http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-)

28642001000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es

46. Dusek RL, Bascom JL, Vogel H, Baron S, Borowsky AD, Bissell MJ, et al. Deficiency of the p53/p63 target Perp alters mammary gland homeostasis and promotes cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2012 Jan;14(2):R65. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3446400&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama : genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Publica Mex*. 2011;53(5):420–9.
48. Torres D, Umaña Á, Robledo JF, Caicedo JJ, Quintero E, Orozco A, et al. Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia. *Univ Med Bogotá*. 2009;50(3):297–301.
49. Darabi H, Czene K, Zhao W, Liu J, Hall P, Humphreys K. Breast cancer risk prediction and individualised screening based on common genetic variation and breast density measurement. *Breast Cancer Res* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 Jan;14(1):R25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3496143&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
50. Brankovic-Magic M, Dobricic J, Krivokuca A. Genetics of breast cancer: Contribution of BRCA1/2 genes alterations to hereditary predisposition. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2012;69(8):700–6. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0042-84501200014B>
51. Dutta B, Pusztai L, Qi Y, André F, Lazar V, Bianchini G, et al. A network-based, integrative study to identify core biological pathways that drive breast cancer clinical subtypes. *Br J Cancer* [Internet]. 2012 Mar 13 [cited 2013 Sep 24];106(6):1107–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3304402&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
52. Torres S, Acevedo JC, Aguirre B, Aliaga N, Cereceda L, Dagnino B, et al. Estado del arte el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24(4):588–609.

53. Neoplasias P, Breast K, Prognosis P. Carcinoma de mama : novos conceitos na classificação.
54. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2013 Oct 2];98(4):262–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478745>
55. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412–25.
56. Mccafferty MPJJ, Healy N a., Kerin MJ. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Oct [cited 2013 Apr 23];15(10):485–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2009.07.002>
57. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Joel E, Istúriz LM, Márquez ME, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):109–16.
58. Muñoz L, Álvarez J, Espino J, Murillo J, Alejo L. Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/ Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. *A S Sin*. 2008;II(4):126–31.
59. Arrechea M, Vicente F, Córdoba A, Ibáñez B, Santamaría M, Guillen F. Subtipos moleculares del cáncer de mama : implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas Molecular subtypes of breast cancer : prognostic implications. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(2):219–33.
60. Rojo F. Curso Corto Biomarcadores. In: XXVI Congreso de la SEAP/IAP. Madrid; 2013. p. 1–15.