

El uso de biomarcadores en cáncer de mama

The use of biomarkers in breast cancer

María Teresa Cervantes-Díaz¹, Patricia Piña-Sánchez² y Yelda Aurora Leal-Herrera^{3*}

Resumen

Los avances en el entendimiento de la biología molecular del cáncer han permitido que en los últimos 30 años algunos biomarcadores en cáncer hayan logrado ser trasladados del laboratorio a la práctica clínica y se hayan ido estableciendo como herramientas sumamente importantes en el manejo de las pacientes con cáncer de mama. En esta revisión se presentan algunos biomarcadores de uso rutinario en la práctica clínica oncológica que tienen un valor clínico bien establecido para dirigir el tratamiento y establecer el pronóstico en pacientes con cáncer de mama, como el ER-alfa (receptor de estrógenos alfa), el PR (receptor de progesterona), el HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), el Ki-67 (marcador de proliferación Ki-67) y otros biomarcadores, como las firmas multigénicas, las cuales son usadas cada vez con más frecuencia, debido al valor clínico mostrado en diversos ensayos clínicos aleatorizados y por ser cada vez más accesibles en la práctica clínica diaria. Dada la considerable importancia del cáncer de mama en la salud pública, es necesario estar actualizados con respecto a estos biomarcadores de uso clínico, los cuales nos pueden permitir brindarles a las pacientes un tratamiento más personalizado, así como conocer su pronóstico.

Palabras clave: Biomarcadores; Biomarcadores de Tumor; Neoplasias de la Mama

Abstract

Advances in the understanding of molecular biology of cancer have allowed that in the last 30 years some biomarkers in cancer have managed to be transferred from the laboratory to clinical practice and have been established as extremely important tools in the management of breast cancer patients. In this review are presented some biomarkers that are routinely used in clinical oncology practice and have a well-established clinical value to direct treatment and establish prognosis in patients with breast cancer, such as ER-alpha (estrogen receptor alpha), PR (progesterone receptor), HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), Ki-67 (Marker Of Proliferation Ki-67), and other biomarkers, such as multigenic signatures, which are used more and more frequently, due to the clinical value shown in various randomized clinical trials and for being increasingly accessible in daily clinical practice. Given the considerable importance of breast cancer in public health, it is necessary to be updated with respect to current biomarkers that have a use in clinical practice and that can serve as tools to provide patients with a more personalized treatment, as well as to know their prognosis.

Keywords: Biomarkers; Biomarkers, Tumor; Breast Neoplasms

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Departamento de Genética. Ciudad de México; ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Laboratorio de Oncología Molecular. Ciudad de México; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Lic. Ignacio García Téllez", Hospital de Especialidades de Mérida, Centro Institucional de Capacitación y Registro de Cáncer. Mérida, Yucatán. México

Correspondencia:

*Yelda Aurora Leal Herrera
E-mail: yelda.leal@imss.gob.mx
2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27/05/2019

Fecha de aceptación: 11/02/2020 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 1:S83-90

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000118

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

Un biomarcador es una molécula biológica que se mide objetivamente y puede ser un indicador de procesos biológicos normales o patogénicos, así como de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica de una condición o enfermedad como el cáncer.^{1,2,3} Dicha medición puede ser única, pero también puede ser una firma o conjunto de mediciones de numerosas variables.⁴ Además, los biomarcadores pueden medirse de distintas maneras, ya sea en fluidos corporales como plasma, suero u orina, que son fáciles de obtener, o también mediante técnicas más invasivas que requieren tejido tumoral para inmunohistoquímica, así como análisis de ADN y ARN.^{1,2}

Específicamente, los biomarcadores tumorales tienen su utilidad tanto en prevención primaria como en secundaria y terciaria, y su función es diagnosticar oportunamente, establecer el tamizaje de un cáncer primario oculto, distinguir entre hallazgos benignos y malignos, determinar el pronóstico de pacientes ya diagnosticados con cáncer, así como predecir la respuesta tumoral a determinado tratamiento, monitorear el estado de la enfermedad y detectar recurrencias.¹ Dependiendo entonces del tipo de información que nos brindan, pueden ser biomarcadores pronósticos si nos dan información sobre un desenlace del cáncer (recurrencia o progresión de la enfermedad, supervivencia global), independientemente del tratamiento recibido, o predictivos si nos dan información sobre el efecto de una intervención terapéutica, es decir, si el efecto del tratamiento será diferente en aquellos pacientes en los que el biomarcador es positivo, comparados con pacientes con biomarcador negativo. Puede ser que un mismo biomarcador tenga implicaciones tanto pronósticas como predictivas.^{2,4}

Los avances en el entendimiento de la biología molecular del cáncer han permitido que en los últimos 30 años algunos biomarcadores en cáncer hayan sido trasladados del laboratorio a la práctica clínica, los cuales se han ido estableciendo como herramientas sumamente importantes en el manejo de las pacientes con cáncer de mama.

En esta revisión presentaremos algunos biomarcadores con valor clínico bien establecido en cáncer de mama que son de uso rutinario en la práctica clínica (Cuadro I).

Biomarcadores con aplicación clínica en cáncer de mama

ER-alfa, PR, HER2

Actualmente en la práctica clínica se utilizan biomarcadores como ER-alfa, PR y HER2. El estado de

ER-alfa se ha utilizado para predecir respuesta tumoral a la terapia endócrina con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas y como factor pronóstico para recurrencia temprana y desenlace a largo plazo.^{2,5,6} El PR es regulado por estrógeno, por lo que su expresión es un indicador de buen funcionamiento de la vía de ER; los tumores ER-alfa+/PR- responden menos a tamoxifeno que aquellos positivos a ambos receptores.^{2,5,6} Está recomendado determinar el estado de ER y PR en todos los cánceres de mama invasivos y en las recurrencias, mediante inmunohistoquímica (IHQ); se considera un resultado positivo si hay al menos 1% de núcleos de células tumorales inmunorreactivos.²³

La sobreexpresión de HER2 se utiliza como indicador de mal pronóstico y predictor de respuesta a tratamiento sistémico con trastuzumab.^{2,5,7,8} Se recomienda que el estado de HER2 se determine mediante inmunohistoquímica en todos los tumores de cáncer de mama con componente invasivo, ya sea en el tumor primario o en la recurrencia, considerando un resultado negativo con una expresión de 0 o 1+ y un resultado positivo con 3+ (tinción circunferencial completa e intensa de la membrana en más de 10% de las células tumorales).²⁴ En los casos en que el resultado sea equivoco (IHQ 2+) se debe realizar un ensayo de amplificación del gen *HER2* en la misma muestra usando hibridación *in situ* (ISH); cuando se obtenga un resultado de ISH de más de seis copias del gen *HER2* por núcleo o una razón de ISH ≥ 2.0 (señales del gen *HER2* en razón de las señales del cromosoma 17) con un promedio de cuatro copias o más de *HER2* por célula, se considerará positivo.²⁴

En el 2000, Perou *et al.* describieron los subtipos moleculares intrínsecos del cáncer de mama mediante microarreglos de expresión génica: luminal, similar a basal, sobreexpresión de *HER2* y similar a normal;²⁵ posteriormente, subclasificaron los tumores luminales en A y B.²⁶ Los subtipos difieren en su complejidad genómica, alteraciones genéticas y pronóstico, con mejores tasas de supervivencia en pacientes con tumores luminal A comparados con los otros subtipos³ y mayor sensibilidad a quimioterapia neoadyuvante en los tumores triples negativos y con sobreexpresión de *HER2*.²⁷ Sin embargo, los perfiles de expresión génica son de utilidad limitada en la práctica clínica por su alto costo y el tiempo de realización. Por esta razón, desde 2011 el Consenso de St. Gallen propuso caracterizar los subtipos moleculares mediante la evaluación por inmunohistoquímica de ER, PR, HER2 y Ki-67, un marcador de proliferación.^{14,28}

Cuadro I. Biomarcadores de uso clínico

Biomarcador	Importancia y uso clínico	Referencias
ER α y PR	Es útil para predecir respuesta tumoral a terapia endócrina con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa; tiene factor pronóstico para recurrencia temprana y desenlace a largo plazo. Está recomendado determinar el estado de ER α y PR mediante inmunohistoquímica en el cáncer de mama invasivo y en las recurrencias.	2,5,6
HER2	Es útil como indicador de mal pronóstico y predictor de respuesta a tratamiento sistémico con trastuzumab. Se recomienda determinar el estado de HER2 en todos los tumores de cáncer de mama con componente invasivo, en el tumor primario o en la recurrencia, mediante inmunohistoquímica o ensayo de amplificación del gen HER2 (ISH).	2,5,7,8
Ki-67	Es útil para diferenciar entre los subtipos moleculares del cáncer de mama: luminal A y luminal B. Se observa un índice alto en aquellos tumores luminal B.	9,10,11,12,13
Firmas multigénicas	Son útiles para orientar en la decisión terapéutica de omitir la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano con tumores ERa+, HER2- pNO o con 1-3 ganglios metastásicos.	13,14,15,16,17
uPA/PAI-1	Es útil para determinar el pronóstico en pacientes recién diagnosticadas con cáncer de mama invasivo con ganglios linfáticos negativos; también es predictor de respuesta a quimioterapia adyuvante.	13,16,18
BRCA1 y BRCA2	Es útil para diagnosticar sujetos portadores de mutaciones germinales en genes BRCA1 y BRCA2. Al saber que un sujeto es portador de una mutación en alguno de estos genes, permite iniciar estrategias de tamizaje (mediante estudios de imagen y laboratorio) en familiares en riesgo (familiares en primer y segundo grado de sujetos diagnosticados con un síndrome de cáncer hereditario), diagnóstico oportuno de segundos tumores primarios, y prevención del cáncer mediante el uso de cirugías reductoras de riesgo (mastectomía bilateral y salpingooforectomía bilateral). Medicina personalizada con inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de ovario y cáncer de mama con mutación en genes BRCA.	19,20,21,22

Como se mencionó previamente, la diferenciación entre luminal A y luminal B tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas; de ahí que sea importante para ello utilizar el índice de proliferación Ki-67. Este debe ser alto para indicar que se trata de un tumor luminal B. Se recomienda que el índice de Ki-67 se exprese como porcentaje de células teñidas positivamente del número total de células invasivas en el área evaluada, la cual debe ser, en secciones completas, de al menos tres campos de alto poder (con objetivo 40x) y deben contarse al menos 500 células invasivas malignas.⁹

Sin embargo, el punto de corte para definir alto o bajo Ki67 ha cambiado con el tiempo.¹⁰ En 2011, el Consenso de St. Gallen definió como “baja proliferación” tumores con expresión de Ki-67 < 14%;^{10,28} en 2013 durante la Conferencia de St. Gallen la mayoría de los panelistas votó por un punto de corte \geq 20% para considerar un Ki-67 alto¹¹ y dos años después, durante la conferencia llevada a cabo en 2015, se

decidió el uso del valor de la mediana de Ki-67 de cada laboratorio local como el punto de corte.¹² El Grupo Europeo de Marcadores tumorales (EGTM, por sus siglas en inglés) propone que Ki-67 debe ser usado en combinación con otros factores pronósticos establecidos para determinar el pronóstico de las pacientes, específicamente si los valores son bajos (< 10% de células teñidas) o altos (> 25% de células con tinción).¹³

De esa manera, aquellos tumores ER+, PR+, HER2- y Ki-67 con un porcentaje bajo de expresión corresponden al subtipo luminal A y aquellos ER+, PR+/, HER2+/- y con porcentaje de expresión alto de Ki-67, al luminal B. Los otros grupos quedan conformados por aquellos tumores que sobreexpresan HER2 y los triples negativos (que no expresan ER, PR ni HER2).³ Lo anterior permite tener un subrogado de la clasificación molecular del cáncer de mama mediante inmunohistoquímica, a un menor costo y de forma más sencilla,

Cuadro II. Paneles multigenes

Prueba	Tejido requerido	Molécula medida	Número de analitos	Estudiado en ensayo clínico aleatorizado
<i>uPA/PAI-1</i>	Fresco/congelado	Proteína	2	Sí y en estudio
<i>Oncotype DX</i>	Tejido embebido en parafina	mRNA	21	Sí y en estudio
<i>MammaPrint</i>	Fresco/congelado/tejido embebido en parafina	mRNA	70	Sí y en estudio
<i>Prosigna/PAM50</i>	Tejido embebido en parafina	mRNA	50	En estudio
<i>GGI</i>	Tejido embebido en parafina	mRNA	97	En estudio
<i>BCI</i>	Tejido embebido en parafina	mRNA	11	No
<i>Mammostrat</i>	Tejido embebido en parafina	Proteína	5	No
<i>IHC4</i>	Tejido embebido en parafina	Proteína	4	No
<i>EndoPredict</i>	Tejido embebido en parafina	mRNA	11	En estudio
<i>Rotterdam</i>	Fresco/congelado	mRNA	76	No
<i>OncoMasTR</i>	Tejido embebido en parafina	mRNA	7	No
<i>Curbest95GC</i>	Tejido embebido en parafina	mRNA	95	No

Modificado de Duffy *et al.*¹³

con la finalidad de poder brindar a las pacientes un tratamiento más específico y definir su pronóstico, de acuerdo con los biomarcadores antes mencionados que exprese su tumor.

Paneles multigenes

Las firmas multigénicas cada vez se utilizan más en la práctica clínica y varias guías o consensos señalan la importancia de su uso por la información que aportan en cuanto a pronóstico en las pacientes y a la toma de decisiones en cuanto a tratamiento.^{13,15} Todas proveen información pronóstica sobre supervivencia libre de recurrencia, independientemente de los factores pronósticos tradicionales como tamaño tumoral, grado del tumor y estado de ganglios linfáticos.¹³ La mayoría han sido descubiertas y validadas en pacientes entre 40 y 65 años de edad, con cáncer de mama ER+, HER2- y ganglios linfáticos negativos (Cuadro II); después de varias evaluaciones, *Oncotype DX*, *MammaPrint*, *EndoPredict* y *Prosigna* también resultaron ser pronósticos en pacientes con ganglios positivos (1-3 ganglios con metástasis).¹³

Aunque en un principio estas firmas génicas fueron implementadas para determinar el pronóstico, recientemente se han llevado a cabo estudios que muestran su utilidad para ayudar en la toma de decisiones con respecto a la administración de quimioterapia

adyuvante en mujeres recientemente diagnosticadas con cáncer de mama.¹³ En el Consenso de St. Gallen de 2017 se llegó a la conclusión de que todas las pruebas multigénicas ayudan a decidir si se puede omitir la quimioterapia en pacientes con tumores ER+, HER2- pN0 (sin afectación a ganglios linfáticos) en estadio temprano.¹⁴ La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) recomienda el uso de *Oncotype DX*, *EndoPredict*, *MammaPrint*, *PAM50* y *Breast Cancer Index* en pacientes ER/PR+, HER2- sin afectación a ganglios linfáticos para dirigir las decisiones en cuanto al uso de quimioterapia sistémica.¹⁶ A la fecha, solo *uPA/PAI-1*, *Oncotype DX* y *MammaPrint* han sido estudiados en cuanto a su valor clínico como parte de ensayos clínicos aleatorizados. *Prosigna*, *EndoPredict* y *Genomic Grade Index* son estudiados en ensayos clínicos en curso.¹³ Sin embargo, hasta el momento ninguna firma génica está recomendada para usarse como biomarcador con valor predictivo para respuesta a cierto tratamiento específico con quimioterapia.¹³

Algunas limitantes de estas firmas multigénicas son la variación en los puntos de corte entre estudios, qué hacer con las pacientes con riesgo intermedio y algunas relacionadas con la metodología empleada.¹⁷ Otra limitante es que la mayoría han sido desarrollados y validados en pacientes de población europea o norteamericana.¹³

uPA/PAI-1

Aunque no ampliamente utilizado, la uroquinasa/inhibidor del activador del plasminógeno 1 (uPA/PAI-1) es uno de los biomarcadores pronósticos mejor validados en cáncer de mama. La uPA es una proteasa cuyo sustrato biológico es el plasminógeno, el cual se encarga de convertir a plasmina; su función catalítica es reprimida por dos inhibidores endógenos, uno de los cuales es PAI-1.¹⁸ Se sabe que la uPA tiene un papel importante en el cáncer al promover invasión y metástasis.¹⁸ Se han empleado diversas metodologías para medir uPA-PAI-1, incluido el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) e inmunohistoquímica a nivel de proteína y RT-PCR a nivel de mRNA; de estas metodologías, la única que ha sido validada es ELISA.¹⁸

Varios estudios retrospectivos y prospectivos han mostrado que altas concentraciones de estas proteínas son predictores independientes de mal pronóstico en pacientes recién diagnosticadas con cáncer de mama invasivo y con ganglios linfáticos negativos.¹⁸ De igual manera, altos niveles de uPA y PAI-1 se han asociado con un beneficio en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano que reciben quimioterapia adyuvante.¹³

Para uso clínico, la medición de uPA-PAI-1 debe realizarse mediante ELISA en tejido tumoral de mama fresco o congelado, de la biopsia tumoral o de la pieza quirúrgica.¹³ La ASCO recomienda su uso para guiar la decisión del tratamiento con quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama ER+/PR+, HER2- y con ganglios linfáticos negativos.¹⁶ El EGTM sugiere que la medición de uPA-PAI-1 se combine con otros factores establecidos para evaluar el pronóstico e identificar aquellas pacientes que es poco probable que se beneficien de la quimioterapia adyuvante.¹³

ONCOTYPE Dx

La prueba *Oncotype Dx* conlleva la medición de la expresión de 16 genes pronósticos y cinco genes de referencia, a nivel de mRNA mediante PCR transcriptasa reversa, en muestras fijadas en formalina y embebidas en parafina de tejido tumoral de cáncer de mama.²⁹ Con base en la expresión de esos 16 genes de pronóstico, se desarrolló una puntuación de recurrencia (*recurrence score* o RS, por sus siglas en inglés) para predecir riesgo de recurrencia de enfermedad a distancia a 10 años, en pacientes con ganglios negativos, ER+ y en tratamiento adyuvante con tamoxifeno.²⁹ El RS que va de 0 a 100 se empleó para estratificar a las pacientes con diagnóstico reciente de

cáncer de mama invasivo en tres diferentes categorías de riesgo: bajo riesgo de recurrencia (RS < 18), riesgo intermedio (RS 18-31) y riesgo alto (> 31), con formación de metástasis a distancia a 10 años de 6.8%, 14.3% y 31%, respectivamente.²⁹

En el análisis retrospectivo de dos ensayos clínicos aleatorizados, pacientes con un RS alto se beneficiaron de la adición de quimioterapia adyuvante al tratamiento con terapia endócrina, mientras que pacientes con un RS igual o menor que 18 no se beneficiaron de añadir quimioterapia.¹³

A la fecha se han llevado a cabo dos ensayos clínicos controlados fase 3 en relación con el papel de esta firma génica para guiar el tratamiento con quimioterapia adyuvante: el estudio *WSGPlanB* y el estudio *TAILORx*, el cual es el único cuyos resultados ya se ven reflejados en las principales guías clínicas como ESMO, St. Gallen, ASCO y NCCN.³⁰ Los resultados del estudio *TAILORx* establecieron que no hay inferioridad al no dar quimioterapia como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, ganglios negativos y HER2 negativo, con RS 11-25 (de riesgo intermedio), ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa en supervivencia libre de enfermedad a nueve años entre el grupo que recibió solo terapia endocrina y el que recibió tanto quimioterapia como terapia endocrina (83.3 ± 0.9% y 84.3% ± 0.8%, respectivamente).³¹

En el consenso de St. Gallen/Vienna de 2019, el 41.7% de los panelistas estuvo a favor de indicar quimioterapia y terapia endocrina en mujeres menores de 50 años con ganglios negativos y un RS de 21-25. En mujeres postmenopáusicas con un RS > 26, el 57.1% votó por dar quimioterapia en pacientes seleccionadas, dependiendo de otras características histológicas y la decisión de la paciente. El 78.7% estuvo de acuerdo en que en pacientes con un RS < 11 y con edad igual o mayor que 50 años, con 1-2 ganglios linfáticos positivos, podía omitirse la quimioterapia.³²

MAMMAPRINT

Esta firma de 70 genes, mostró utilidad clínica en un ensayo clínico controlado (*MINDACT*) que incluyó 6692 pacientes recién diagnosticadas con cáncer de mama con 0-3 ganglios linfáticos metastásicos, por lo que también ya se incluyen estos resultados como recomendaciones en las principales guías clínicas.¹³ En dicho estudio se agrupó a las pacientes en riesgo alto o riesgo bajo, de acuerdo con el *MammaPrint* y con criterios clínico-patológicos. Después de un

seguimiento de cinco años, se observó que la supervivencia libre de metástasis a distancia para pacientes identificadas como de alto riesgo por criterios clínico-patológicos, pero de bajo riesgo por *MammaPrint* fue de 94.7% (independientemente de si recibieron quimioterapia adyuvante o no). También hubo una reducción absoluta del 14% en el uso de quimioterapia adyuvante al usar el *MammaPrint* para categorizar en lugar de los criterios clínico-patológicos. Se señala que el uso de *MammaPrint* en todas las pacientes categorizadas como de alto riesgo por la clínica, llevaría a una reducción del 46% en el uso de quimioterapia, esto sin afectar el desenlace a largo plazo.³³

En el consenso de St. Gallen/Viena de 2019, en pacientes con *MammaPrint* bajo, mayores de 50 años de edad, con 1-2 ganglios linfáticos positivos, 80.9% de los panelistas recomendaron no dar quimioterapia. Asimismo, en mujeres con las mismas características, pero menores de 50 años, el panel votó en contra de dar quimioterapia.³²

BRCA1 y BRCA2

Tanto *BRCA1* como *BRCA2* son genes supresores tumorales que codifican para proteínas del mismo nombre que participan en la activación y regulación transcripcional, reparación de daño al ADN, control del ciclo celular, proliferación y diferenciación celular.^{5,19}

La prevalencia de mutaciones germinales en *BRCA1* y *BRCA2* se estima en 1/980 y 1/735 de la población general, respectivamente.²⁰ Cerca de 40% de los casos de síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario se asocian con mutaciones o variantes patogénicas germinales en estos dos genes, los cuales se heredan de forma autosómica dominante (riesgo para la descendencia de 50% de heredar la mutación).²¹ Dichas mutaciones germinales conllevan una susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama (riesgo acumulado a los 70 años, de 39-59% para *BRCA1* y de 45-55% para *BRCA2*), ovario (riesgo acumulado a los 70 años, de 39-59% para *BRCA1* y de 11-18% para *BRCA2*), próstata, páncreas y melanoma.²⁰

Además de poder llevarse a cabo cirugías reductoras de riesgo en pacientes con el diagnóstico de un síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario por mutación en alguno de estos dos genes, como mastectomía bilateral o contralateral o salpingooforectomía bilateral, el determinar si una paciente tiene una mutación germinal ya sea en *BRCA1* o *BRCA2* puede servir también para poder hacer uso de un tratamiento específico con inhibidores de PARP (poli-ADP-ribosa-polimerasa).

Estos inhibidores de PARP funcionan mediante un mecanismo de letalidad sintética, en el cual se impide la reparación de rupturas de ADN de cadena simple, que posteriormente se convierten a rupturas de doble cadena, lo que eventualmente lleva a la muerte celular por apoptosis, ya que las células que tienen una mutación en *BRCA1* tienen una recombinación homóloga deficiente (mecanismos por los que se reparan las rupturas de doble cadena en el ADN).³⁴ En 2009 se publicaron los primeros ensayos clínicos con inhibidores de PARP en pacientes con tumores sólidos y mutaciones germinales en genes *BRCA*.³⁵ Actualmente la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*) han aprobado el uso del inhibidor de PARP, olaparib, tanto para mantenimiento como para tratamiento del cáncer de ovario. Específicamente, la FDA ha aprobado el uso del olaparib como terapia de mantenimiento en todas las mujeres con cáncer de ovario con tratamiento previo con platino, sin importar si se tiene mutación germinal o en el tumor (somática) en genes *BRCA*.³⁴ También ha sido aprobado como monoterapia en pacientes con mutaciones germinales en *BRCA1* o *BRCA2* con cáncer de ovario que han recibido ≥ 3 líneas de quimioterapia.³⁵ En 2019, la EMA aprobó el uso del olaparib como segunda línea de tratamiento en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico posterior a tratamiento con antraciclinas o taxanos.³⁴

Otros inhibidores de PARP, como rucaparib, niraparib y talazoparib, también ya han sido aprobados por esas dos agencias, con sus respectivas indicaciones de uso.³⁴

Conclusiones

Las investigaciones sobre biomarcadores en cáncer, particularmente en mama siguen y seguirán en aumento, debido a la necesidad de encontrar biomarcadores predictivos y de pronóstico que puedan ser trasladados a la clínica y permitan individualizar el manejo de las pacientes, a fin de conocer el desenlace que tendrán y evitar, de esa manera, la exposición a efectos tóxicos de la quimioterapia o la radiación.

Los biomarcadores para cáncer de mama citados en esta revisión son algunos de los que actualmente tienen aplicación clínica, dentro de la gama de moléculas que se encuentran en fase de estudio y validación. La mayoría se utilizan de forma rutinaria en otros países, particularmente, las firmas multigénicas, al encontrarse ya normado su uso en diversas guías y prácticas

clínicas al haberse probado su utilidad mediante ensayos clínicos aleatorizados.

En nuestro país, el uso de estos biomarcadores ha venido en aumento, por lo que comenzaremos a observar su uso cada vez más frecuente en la práctica clínica diaria. Actualmente, se utilizan de forma rutinaria ER-alfa, PR y HER2, y en algunos lugares se realiza la medición de Ki-67. La implementación del uso conjunto de estos cuatro biomarcadores en todos los hospitales tanto públicos como privados permitiría subclasificar más eficazmente el cáncer mama, lo cual tendría un impacto en el diagnóstico y pronóstico de las pacientes. Las firmas multigénicas todavía no se utilizan de forma generalizada en nuestro país, debido a que todavía es necesario validarlas en nuestra población mediante ensayos clínicos aleatorizados y realizar estudios de costo-efectividad. Sin embargo, de acuerdo con lo reportado en estudios a nivel internacional, su implementación podría permitir una mejor clasificación de las pacientes de alto riesgo que se beneficiarían del tratamiento con quimioterapia adyuvante y omitir esta en aquellas pacientes que resulten con riesgo bajo.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a todos los colaboradores e integrantes de la Red Temática de Investigación en Cáncer de Mama del IMSS.

Conflicto de intereses

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

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

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

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

Referencias

1. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol.* 2012;6(2):140-6.
2. Oldenhuis C, Oosting SF, Gietema JA, De Vries EG. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *European Journal of Cancer.* 2008;44:946-53.
3. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakshani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch.* 2014;465(1):1-14.
4. Ballman KV. Biomarker: predictive or prognostic? *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(33):3968-71.
5. Banin Hirata BK, Oda JM, Losi Guembarovski R, Ariza CB, de Oliveira CE, Watanabe MA. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. *Dis Markers.* 2014;2014:1-12.
6. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology.* 2017;49(2):111-9.
7. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2695-704.
8. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):118-45.
9. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the international Ki67 in breast cancer working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1656-64.
10. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airolidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):363-71.
11. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
12. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
13. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer.* 2017;75:284-98.

14. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*. 2017;12(2):102-7.
15. Chang M, Souter L, Kamel-Reid S, Rutherford M, Beard P, Trudeau M, et al. Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Curr Oncol*. 2017;24(5):403-22.
16. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1134-50.
17. Xin L, Liu Y-H, Martin TA, Jiang WG. The Era of Multi-gene Panels Comes? The Clinical Utility of Oncotype DX and MammaPrint. *World J Oncol*. 2017;8(2):34-40.
18. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. UPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: Validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):1-10.
19. Pfeffer CM, Ho BN, Singh ATK. The Evolution, Functions and Applications of the Breast Cancer Genes BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genomics Proteomics*. 2017;14(5):293-8.
20. Rousset-Jablonski C, Gompel A. Screening for familial cancer risk: Focus on breast cancer. *Maturitas*. 2017;105:69-77.
21. Cobain EF, Milliron KJ, Merajver SD. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(5):528-35.
22. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-312.
23. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Haggerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-95.
24. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31:3997-4013.
25. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
26. 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 U S A*. 2001;98(19):10869-74.
27. Kim S II, Sohn J, Koo JS, Park SH, Park HS, Park BW. Molecular Subtypes and Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Breast Cancer. *Oncology*. 2010;79:324-30.
28. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the consensus discussion. *Breast Care*. 2011;6(2):136-41.
29. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multi-gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;347:2817e26.
30. Markopoulos C, Hyams DM, Gómez HL, Harries M, Nakamura S, Traina T, et al. Multigene assays in early breast cancer: insights from recent phase 3 studies. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(4 Pt A):656-66.
31. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21 gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:111-21.
32. Balic M, Thomssen C, Würtle R, Grant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*. 2019;14:103-110.
33. Cardoso F, Van't Veer L, Bogaerst J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:717-29.
34. Zheng F, Zhang Y, Chen S, Weng X, Rao Y, Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-Ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020;123:109661.
35. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(8):519-31.

Cómo citar este artículo:

Cervantes-Díaz MT, Piña-Sánchez P, Leal-Herrera YA. El uso de biomarcadores en cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 1:S83-90.