



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

CÁNCER DE MAMA: GENES DE SUSCEPTIBILIDAD
E IMPLICACIONES CLÍNICAS

BREAST CANCER: SUSCEPTIBILITY GENES
AND CLINICAL IMPLICATIONS

Autora

Silvia López Marquina

Directora: Blanca Conde Guerri

Grado En Medicina

Curso Académico 2017-2018

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Glosario.....	4
3. Introducción.....	5
4. Justificación y objetivos.....	6
5. Revisión de fuentes bibliográficas.....	7
6. Cáncer de mama: Estado actual.....	8
4.1. Epidemiología.....	8
4.2. Etiología.....	8
4.2.1. Genes de susceptibilidad no asociados a cáncer de mama sindrómico.....	10
4.2.2. Genes de susceptibilidad asociados a cáncer de mama sindrómico.....	14
4.3. Histopatogenia.....	15
4.4. Clínica.....	16
4.5. Diagnóstico.....	16
4.6. Tratamiento.....	18
7. Heterogeneidad del cáncer de mama.....	19
5.1. Heterogeneidad intertumoral.....	20
5.1.1. Clínica e histopatológica.....	20
5.1.2. Biomarcadores.....	23
5.1.3. Genética.....	23
5.2. Heterogeneidad intratumoral.....	25
5.2.1. Histopatológica.....	25
5.2.2. Biomarcadores.....	26
5.2.3. Genética.....	26
5.2.4. Epigenética.....	27
8. Asesoramiento genético.....	27
9. Conclusiones.....	31
10. Bibliografía.....	32

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres a nivel mundial, su incidencia aumenta constantemente debido a la urbanización y los cambios en el estilo de vida.

La mayoría de los casos están asociados con mutaciones somáticas que afectan a las células del epitelio mamario, en estos casos las mutaciones no son hereditarias y no implican un riesgo familiar. Sin embargo, un 30% presentan factores de riesgo hereditarios y su aparición determina el desarrollo de cáncer de mama hereditario. Es por ello que el conocimiento de las mutaciones es imprescindible para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de cada paciente.

Gracias al cuidadoso análisis de la historia familiar y a un diagnóstico genético cada vez más avanzado muchos de los factores de riesgo familiares se han identificado y clasificado en alto, moderado y bajo riesgo.

A lo largo del tiempo el cáncer de mama se ha clasificado atendiendo a múltiples aspectos: tipo y grado histológico, TNM, biomarcadores (clasificación molecular) y genética, que ponen de manifiesto su gran heterogeneidad y la necesidad de estudiarla en profundidad para poder realizar un adecuado asesoramiento genético y ajustar el tratamiento de nuestros pacientes.

Palabras clave: cáncer de mama, genes, heterogeneidad tumoral.

Abstract

Breast cancer is the most common tumor among women worldwide, its incidence increases constantly due to urbanization and lifestyle changes.

Most of the cases are associated with somatic mutations that affect breast tissue cells, in these cases the mutations are not hereditary and do not imply a family risk. However, 30% have hereditary risk factors and determine hereditary breast cancer. Studying the mutations is essential for the patients' diagnosis, prognosis and treatment.

Thanks to the careful analysis of the family history and an increasingly advanced genetic diagnosis, many of the family risk factors have been identified and classified as high, moderate and low risk.

Over time, breast cancer has been classified according to multiple aspects: type and histological grade, TNM, biomarkers (molecular classification) and genetic, which highlights its great heterogeneity and the requirement to study it in order to perform adequate genetic counseling and adjust the treatment of our patients.

Key words: breast cancer, genes, tumor heterogeneity.

Glosario

ADCs: Antibody-Drug Conjugates

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AmaSC: Adult Mammary Stem Cells

AR: Androgen Receptor

BAG: Biopsia Aguja Gruesa

BC: Breast Cancer

BLC: Basal Like Cancer

CME: cáncer de Mama Esporádico

CMH: Cáncer de Mama Hereditario

ER: Estrogen Receptor

HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

HR: Homologous Recombination

IMC: Índice Masa Corporal

NGS: Next Generation Sequencing

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

Penetrancia: Proporción de individuos de una población que expresan el fenotipo patológico, entre todos los que presentan un genotipo portador de un alelo mutado.

PR: Progesterone Receptor

SC: Stem Cell

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva

TNBC: Triple Negative Breast Cancer

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Epidemiología, es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en España (1). Año tras año, la incidencia y la mortalidad por cáncer aumentan en todo el mundo, afectando seriamente a la salud de la población y generando un gran gasto económico. Estos datos justifican el desarrollo de una investigación oncológica que incluya la histopatología, inmunohistoquímica y genética (2).

La investigación epidemiológica nos ha permitido conocer hoy que el cáncer de mama es el resultado de la interacción entre numerosos factores (2). En primer lugar encontramos aquellos asociados a la vida reproductiva o al exceso de estrógenos, tanto endógenos (menarquia temprana, menopausia tardía (3), nuliparidad, embarazo tardío (4) ...), como exógenos (THS: Terapia hormonal sustitutiva), y los relacionados con el estilo de vida y la dieta (tabaquismo (5), consumo de alcohol, obesidad (6), sedentarismo (7) ...).

Existen factores genéticos de gran relevancia. Se ha demostrado que algunas mutaciones genéticas de alta penetrancia, como las de los genes BRCA1 (2) y BRCA2, aumentan el riesgo de cáncer de mama, aunque su baja prevalencia apenas les permite explicar alrededor del 5% de los casos. Presentar cualquiera de estas mutaciones confiere a las mujeres un riesgo tan alto de padecer cáncer de mama que se han desarrollado técnicas de detección específicas e incluso tratamientos profilácticos basados en salpingo-ooforectomía (8) o mastectomía temprana aún en ausencia de un diagnóstico definitivo de cáncer de mama.

Sin embargo, los factores de riesgo anteriormente descritos sólo pueden explicar aproximadamente el 40% de los casos de cáncer de mama. (9)

La introducción de las nuevas técnicas de *Next Generation Sequencing* (NGS) ha identificado un número cada vez mayor de mutaciones genéticas de baja penetrancia relacionadas con el cáncer de mama lo que ha permitido comercializar algunos test diagnósticos con la intención de localizar mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, aunque su relevancia clínica todavía es incierta. (9)

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de mama es una patología muy heterogénea que difiere ampliamente entre distintos pacientes (heterogeneidad intertumoral) e incluso en cada tumor individualmente (heterogeneidad intratumoral). A pesar del desarrollo de una compleja clasificación genética y fenotípica, el avance en el diagnóstico, pronóstico y estrategias terapéuticas en el cáncer de mama es muy limitado. Las actuales guías de práctica clínica recogen información acerca de biomarcadores con el objetivo de aumentar al máximo las posibilidades de elegir una terapia dirigida para cada paciente, sin embargo no tienen en cuenta la heterogeneidad intratumoral.

Los objetivos de este trabajo son:

- ❖ Actualizar los conocimientos sobre aquellas mutaciones genéticas de alta, media y baja penetrancia implicadas en el cáncer de mama
- ❖ Actualizar los novedosos métodos diagnósticos para su detección
- ❖ Clasificar el cáncer de mama atendiendo a su heterogeneidad tanto inter como intratumoral teniendo en cuenta aspectos clínicos, histológicos, genéticos, epigenéticos y biomarcadores

Todo ello con el propósito final de identificar dianas preventivas y terapéuticas acordes a las características tumorales de cada paciente y realizar un buen consejo genético que ayude a una adecuada asistencia médica y, en definitiva, mejore las expectativas y calidad de vida del paciente.

3. REVISIÓN DE FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

La revisión bibliográfica comienza con la consulta de la enfermedad en UpToDate y se desarrolla desde el protocolo Core Standard Ideal (COSI), diseñado por la New Zealand Health Technology Assessment Clearing House for Health Outcomes and Health Technology Assessment. Esta propuesta organiza tres grupos de fuentes y recursos de información, según el tiempo marco en el que va a realizar la búsqueda: búsqueda núcleo (core), búsqueda standard y búsqueda ideal. La primera se considera más rápida, más precisa y con mejores resultados. La segunda integra la búsqueda núcleo y recoge más resultados posibles, pero es más lenta y con más literatura gris. Por último, la ideal, que incluye las dos anteriores, arroja más resultados inciertos, es más lenta e inexacta. (10) En este caso se ha optado por la búsqueda núcleo, con las siguientes fuentes de información incluidas en ella:

- Bases de datos biomédicas (BDB) mayores:
 - PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
 - EMBASE <http://www.embase.com/>
- The Cochrane Library <http://www.cochranelibrary.com/>
- Base de datos LILACS <http://lilacs.bvsalud.org/es/>
- BDB del CRD (Centre for Reviews and Dissemination): DARE http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cochrane_cldare_articles_fs.html
- TRIPDatabase <http://www.tripdatabase.com/>
- National Guideline Clearinghouse <http://www.guidelines.gov>
- BDB locales de España, que aportan datos que permiten contextualizar la búsqueda:
 - IME (Índice Médico Español) <http://bddoc.csic.es:8080/>
 - TESEO <https://www.educacion.gob.es/teseo/irBusquedaAvanzada.do>

La estrategia de búsqueda y criterios de selección en PubMed se ha realizado con las palabras clave “breast, cancer, genetics AND review”, utilizando términos MeSH o lenguaje libre. Se ha limitado la búsqueda a los últimos 10 años. Por último se ha ampliado este límite temporal para referenciar aquellas fuentes bibliográficas de especial relevancia.

4. CÁNCER DE MAMA: ESTADO ACTUAL

4.1. Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en España (1). Su incidencia aumentó después de la introducción del cribado mamográfico y continúa creciendo debido al envejecimiento de la población. Aproximadamente una cuarta parte de los cánceres de mama se producen antes de los 50 años y menos de un 5% antes de los 35 años de edad (11).

Clásicamente el cáncer de mama se ha clasificado como esporádico (CME: Cáncer de mama esporádico) y hereditario (CMH: Cáncer de mama hereditario). El 100% los cánceres se deben a mutaciones en genes. Se estima que la gran mayoría de los cánceres de mama (80%) son **esporádicos**, debido a mutaciones genéticas y/o epigenéticas adquiridas que se acumulan en las células somáticas sin afectar a la línea germinal (12) a lo largo de la vida, presentando una edad de inicio usualmente entre los 65 y 80 años. Estas familias se consideran de un riesgo bajo. Desde el punto de vista genético, los casos esporádicos no demuestran un patrón de herencia definido, incluso si existe más de un familiar afectado. Los CME están más diferenciados (13), presentan un índice mitótico menor, mayor formación de túbulos, menor grado de pleomorfismo y un fenotipo menos agresivo que los CMH. Sin embargo no se han detectado diferencias significativas en el tamaño tumoral ni en el tipo histológico de CM, siendo la mayoría de CME y CMH adenomas ductales invasivos (14).

Aproximadamente un 10-15% del cáncer de mama es **familiar**, con varios individuos afectados por un cierto tipo de cáncer. La edad de inicio es variable (55-70 años). Estas familias se consideran de un riesgo moderado, más elevado que el de la población en general. No existe un patrón de herencia definido pero sí, un agrupamiento de casos esporádicos que puede ser por simple "casualidad" o por factores multifactoriales (genéticos y ambientales).

Sólo el 5-10% de los cánceres mamarios son **hereditarios**, con inicio precoz de la enfermedad (antes de los 50 años). Existe un patrón de herencia definido, autosómico dominante, generado porque las mutaciones se acumulan en las células germinales (12). Los sujetos afectados en cada generación presentan antecedentes familiares comunes. Además, puede haber individuos afectados con cánceres múltiples primarios, cáncer bilateral o presencia de cáncer de ovario o cánceres poco comunes (páncreas, melanoma). (15)

4.2. Etiología

Aproximadamente la mitad de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama tienen factores de riesgo identificables. Además de la edad y el sexo, existen factores hormonales y reproductivos específicos que pueden aumentar el riesgo. Una serie de factores relacionados con el estilo de vida, la dieta y el medio ambiente conllevan un

mayor riesgo de cáncer de mama. Una historia personal o familiar de cáncer de mama, así como un historial de enfermedad benigna de la mama, también aumenta el riesgo (16). A continuación se relacionan los principales factores de riesgo del cáncer de mama:

- Antecedentes familiares: Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica/triplica el riesgo (9).
- Antecedentes personales: Haber tenido un cáncer de mama invasivo aumenta el riesgo. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama contralateral después de la mastectomía es del 0,5-1%/ año de seguimiento
- Exposición endógena a estrógenos/ factores reproductivos: La exposición prolongada a estrógenos está asociada con un incremento del riesgo de cáncer de mama, esto ocurre en los casos de menarquia temprana, menopausia tardía y nuliparidad o edad superior a 30 años en el primer embarazo a termino. La lactancia materna constituye un factor protector. (3)
- Exposición exógena a estrógenos: El uso de anticoncepción hormonal no afecta significativamente al riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres por encima de los 40 años. La terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas esta asociada a un modesto incremento del riesgo de cáncer de mama.
- Estilo de vida: El peso y el IMC (Índice de Masa Corporal) son considerados factores de riesgo, sin embargo tienen efectos opuestos en mujeres pre y postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas en las que la principal fuente de estrógeno es el metabolismo de los andrógenos suprarrenales a estrógenos en el tejido adiposo, la obesidad se asocia con mayores concentraciones de estrógeno en sangre; sin embargo, en mujeres premenopáusicas la obesidad esta asociada a ciclos menstruales largos y anovulatorios y por tanto con una menor exposición a estrógenos (6). El aumento de la actividad física en mujeres pre y postmenopáusicas confiere un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de mama, ya sea porque ocasiona un descenso en el IMC o bien porque reduce los niveles de estrógeno en sangre (17)(7).
- Dieta y consumo de alcohol y tabaco: En relación con el consumo de grasa existen estudios que sugieren un discreto aumento del riesgo de cáncer. Existe una alta evidencia epidemiológica de que el riesgo de padecer cáncer de mama es mucho mayor entre las mujeres que consumen altas cantidades de alcohol (3 o más bebidas/día) en comparación con las abstemias. El tabaco está asociado a un modesto pero significativo aumento del riesgo de cáncer de mama, especialmente entre aquellas mujeres que comenzaron a fumar en la adolescencia o alrededor de la edad de la menarquia, el riesgo relativo de cáncer de mama asociado al tabaco es mayor entre aquellas mujeres con historia familiar de la enfermedad (5).

- Medioambiente: El mayor factor de riesgo medioambiental conocido es la radiación ionizante. Dosis moderadas/altas de radiación ionizante en la juventud en el tórax se asocian con aumento del riesgo.
- Patología benigna mamaria: Las lesiones mamarias no proliferativas no están asociadas a aumento del riesgo, las proliferativas sin atipia como la hiperplasia, el fibroadenoma complejo, la adenosis esclerosante y la papilomatosis difusa están asociadas a un ligero aumento del riesgo, y las proliferativas con atipia (hiperplasia ductal/lobulillar atípica, carcinoma lobulillar in situ) se relacionan también con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo. En general todo antecedente de lesión que requirió biopsia o cualquier aumento de la densidad mamaria en una mamografía de cribado confiere un riesgo aumentado (18).
- Mutaciones genéticas: Alrededor del 5% de pacientes con cáncer de mama presentan una mutación en BRCA1/2 (2). Las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 tienen un riesgo de por vida del 50-85% de desarrollar esa neoplasia. El riesgo entre las mujeres con BRCA2+ es ligeramente menor.

Sin embargo, todas las variantes que se describen a continuación representan menos del 35% del riesgo familiar de BC, dejando un amplio espacio para descubrir mutaciones germinales adicionales que confieren riesgo de esta enfermedad.(19)

4.2.1. Genes de susceptibilidad no asociados a cáncer de mama sindrómico

Los dos genes más importantes responsables de un alto riesgo de cáncer de mama son BRCA1 y BRCA2. Otro gen de gran relevancia es el TP53, cuyas mutaciones dan lugar al cáncer de mama triple negativo (TNBC). Sin embargo, la gran mayoría de los casos de cáncer de mama no están relacionados con mutaciones de alta penetrancia, sino con aquellas de media y baja penetrancia que afectan a los genes PTEN, STK11, PALB2, ATM, CHEK2, CDH1, NBS1, RAD50, BRIP1, etc., las cuales se van a describir a continuación. (20).

BRCA1/2 – Breast Cancer Type 1/2

El gen BRCA1 es el mayor responsable de la susceptibilidad hereditaria del cáncer de mama. Está localizado en el cromosoma 17 (17q21.31) y comprende 22 exones. Codifica una proteína extremadamente grande compuesta por 1863 aminoácidos implicada directamente en la reparación del ADN dañado. El gen BRCA2, situado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12.3), pertenece a una clase de genes, al igual que BRCA2, conocidos como genes supresores de tumores.

El déficit funcional bien por mutaciones o por silenciamiento epigenético en los genes BRCA1/2, implicados en la reparación de lesiones en el ADN, repercute en la mayoría de órganos y tejidos, especialmente en aquellos proliferativos y estrógeno dependientes como son la mama y el ovario. Los daños oxidativos y la activación del ciclo celular que se producen en las células requieren de la recombinación homóloga para reparar los

errores inducidos en estos procesos (21). La falta de HR (Homologous Recombination) desencadena el acumulo de mutaciones en el ADN de estos tejidos, favoreciendo así el desarrollo tumoral (22).

En el 30% del cáncer de mama triple negativo la inactivación de BRCA1/2 se produce principalmente por la metilación del promotor de BRCA1, mientras que en el cáncer de mama este hecho ocurre solamente en el 3.5%. (23)

El 90% de tumores debidos a mutaciones en BRCA1 presenta receptores de estrógenos y progesterona y HER2 negativos (triple negativo) por inmunohistoquímica. En cambio, tumores debidos a mutaciones en BRCA2 no se diferencian de los tumores de cánceres esporádicos. (15)

En la *Tabla 1* figuran algunas de las características de los tumores BRCA1 y BRCA2. Se diferencian principalmente en el tipo de carcinoma que producen más frecuentemente, ductal/medular en el caso de los tumores BRCA1+ y lobulillar si es BRCA2+; y en sus receptores de estrógeno y progesterona, negativos en tumores BRCA1 y positivos en los BRCA2. (15)

Características	Tumores BRCA1	Tumores BRCA2
Tipo de carcinoma	Carcinoma ductal/medular	Carcinoma lobulillar
Receptores de estrógeno y progesterona	Negativo	Positivo
Expresión de Her2/neu	Negativo	Negativo
Márgenes poco definidos	Sí	Sí
Mayor Infiltración linfática	Sí	Sí
Duplicación del gen MYC (oncogen)	Sí	Sí

Tabla 1 Principales características del cáncer de mama en pacientes con tumores BRCA1 o BRCA2 (15)

PALB2 – Partner And Localizer of BRCA2

PALB2 en una proteína que se une a BRCA2 y se comporta como un asistente de BRCA1 y BRCA2 en la reparación del ADN dañado (24). Las mutaciones monoalélicas de este gen son las responsables de la predisposición a padecer cáncer de mama con una penetrancia de moderada a alta: las mujeres que presentan mutaciones en el gen PALB2 tienen un riesgo similar de padecer cáncer de mama que las que tienen mutaciones en BRCA2 (45%) (25).

Se ha identificado en aproximadamente del 2 al 5% de los casos de cáncer de mama familiar (26). Las mujeres que presentan una mutación en el gen PALB2 tiene un riesgo de padecer cáncer de mama 9.47 veces mas elevado que la media de la población: en

concreto, el riesgo es de un 14% para las mujeres de 50 años, y del 35% a la edad de 70 años (27).

Además, se ha encontrado un aumento de la mortalidad en la pacientes con cáncer de mama asociado a PALB2, es por ello que las actuales guías recomiendan el screening mediante RM, quedando la cirugía profiláctica todavía en controversia, aunque ofrecer la mastectomía profiláctica puede ser apropiado en determinados pacientes teniendo en cuenta la historia familiar (26)

En la *Figura 1* se presentan las aplicaciones clínicas de la detección de PALB2. (25)

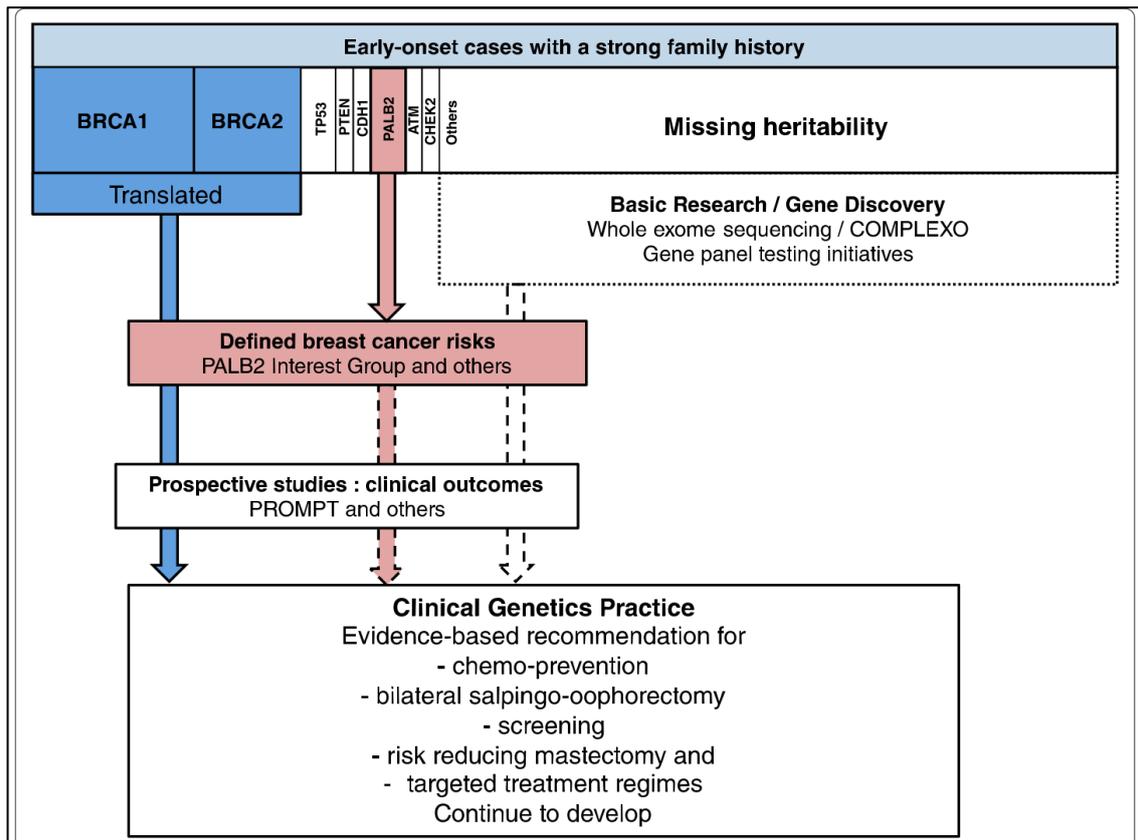


Figura 1 PALB2: Translación a la práctica clínica (25)

CHEK2 – Checkpoint Kinase 2

El gen CHEK2 es un gen supresor situado en el locus 22q12.1 (19) y es responsable de una moderada susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama. (26)

Este gen codifica una proteína reguladora del control del ciclo celular. La fosforilación de una proteína quinasa de Thr68 por la ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated gen) conlleva su dimerización y la adquisición de su actividad kinasa. Interacciona con la fosfatasa CDC25, la proteinkinasa serina/treonina NEK6, el factor de transcripción FOXM1, la proteína p53 y los genes BRCA1 y BRCA2. (28)

CHEK2 esta implicado en funciones como la reparación del ADN, la inhibición del ciclo celular o la apoptosis en respuesta al daño inicial. Es por ello que su pérdida de función

se relaciona con diferentes tipos de cáncer entre los que encontramos el cáncer de mama. (26) Las mutaciones más conocidas son CHEK2* 1100delC y I157T.

Aquellas personas que presentan esta mutación sin familiares afectados, tienen un riesgo de padecer cáncer de mama de aproximadamente el 20%, porcentaje que aumenta hasta el 44% cuando tienen familiares de primer y segundo grado afectados.

Asimismo, las mutaciones de CHEK2 influyen en la respuesta al tratamiento; se han asociado con resistencia a quimioterapia basada en antraciclinas y con respuesta al tratamiento con epirubicina. Sin embargo no existen diferencias en la respuesta a la quimioterapia adyuvante o la terapia endocrina. (28)

ATM – Ataxia Telangiectasia Mutated

El gen ATM está implicado en el cáncer de mama hereditario frecuentemente como un gen de predisposición de moderada penetrancia. Las mujeres con mutaciones heterocigóticas tienen aproximadamente el doble de riesgo de cáncer de mama en comparación con la población general. (26)

Este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq22-Xq23). Codifica una proteína que colabora en el control del desarrollo y división celular. Esta proteína es de especial relevancia al estar implicada en la regulación de numerosos sistemas biológicos, específicamente el sistema nervioso e inmune. Además, también participa en el reconocimiento de cadenas de ADN fragmentado o dañado mediante la activación de enzimas que reparan los daños en el ADN. Algunos estudios afirman con mediana certeza que las mutaciones monoalélicas en el gen ATM, especialmente en aquellas personas que tienen al menos un familiar enfermo de ataxia-telangiectasia, están asociadas a un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Las personas que presentan una única copia del gen ATM como resultado de deleciones también presentan un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama al producir la mitad de la cantidad fisiológica de la proteína ATM, con el consiguiente acúmulo de mutaciones en el DNA. (20)

BRIP1 – BRCA1 Interacting Protein 1

BRIP1 es un gen de penetrancia moderada que afecta a la reparación del ADN a través de interacciones con BRCA1. Codifica una proteína miembro de la familia de las helicasas que colabora con la proteína BRCA1 en la reparación de lesiones que afectan a la doble hebra del ADN y presenta un conjunto de mutaciones cuyo resultado son distintas variantes de la proteína codificada con pérdida de su funcionalidad y asociadas con menos del 1% de casos de cáncer de mama.

Aunque se ha atribuido un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama dos veces mayor y una aparición más temprana de la enfermedad en pacientes con mutaciones heterocigotas con antecedentes familiares, los datos son limitados y contradictorios.

BARD1 – BRCA1-Associated Ring Domain Protein

El gen BARD1, situado en el locus 2q35, participa en procesos celulares importantes como son la reparación del ADN, el procesamiento de ARN, la transcripción, la regulación del ciclo celular y la apoptosis. (29)

El riesgo de padecer cáncer de mama a causa de este gen es todavía controvertido: existen autores que defienden que las mutaciones somáticas y germinales en el gen BARD1 se asocian con riesgo de padecer de cáncer de mama (29). Sin embargo, algunos estudios afirman que, este gen se ha observado en el 0.2-0.3% de pacientes con pruebas genéticas, BARD1 no se ha relacionado definitivamente con un mayor riesgo de cáncer de mama a pesar de su presencia en casos de cáncer de mama familiar BRCA1/2 negativos. (26)

FOXC1 – Forkhead box gene 1

En los últimos años se ha implicado al factor de transcripción génica FOXC1 en el desarrollo de cáncer, especialmente en relación con el subtipo de cáncer de mama “basal-like”. Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 (6p25.3). La ausencia funcional de FOXC1, implicado en la progresión celular en fases G1-S y G2-M y en la integridad del huso mitótico, impide el comienzo de la mitosis en ratones. Un incremento en la función de FOXC1 produce proliferación y diferenciación celular y metástasis. (30)

Estudios recientes sugieren que FOXC1 es un biomarcador sensible para CMTN (cáncer de mama triple negativo) , en particular el cáncer de mama basal like. (31)

4.2.2. Genes de susceptibilidad asociados a cáncer de mama síndromico:

TP53 – Tumor Protein 53 – Síndrome de Li-Fraumeni

TP53 es un gen situado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) que codifica la proteína supresora de tumores P53. Sus mutaciones están asociadas al aumento de cáncer de mama en mujeres de mediana edad en una proporción casi igual a la de BRCA1. (20) La penetrancia de esta mutación alcanza el 100% en casos de mutaciones germinales si se alcanza la edad adulta (32). Es por ello que existen programas de cribado para prevenir la aparición de cáncer de mama en estos pacientes (33).

PTEN – Phosphatase and Tensin Homolog – Síndrome de Cowden

PTEN es un gen supresor tumoral situado en 10q23 que regula la proliferación celular. Las mutaciones de alta penetrancia en este gen dan lugar al síndrome de hamartoma tumoral PTEN (PHTS, por sus siglas en inglés), cuya incidencia es de aproximadamente 1/200,000. Su aparición conlleva un riesgo del 25 al 85% de desarrollar cáncer de mama, que a menudo es premenopáusico. Se recomienda comenzar el screening anual con RM de mama inmediatamente tras el diagnóstico de la mutación.

Por otro lado, la profilaxis quirúrgica también debe ofrecerse según las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer. De forma similar a las mutaciones de TP53, el cribado completo del cáncer para las neoplasias malignas asociadas debe comenzar a una edad temprana. (26)

STK11 – Serine Threonine Kinase 11 - Síndrome de Peutz-Jeghers

Este gen, localizado en el cromosoma 19 (19p13.3), codifica una serina/treonina quinasa que colabora en la ruta de la apoptosis inducida por TP53. Su mutación se asocia a un incremento del riesgo de cáncer de mama del 20-30%. (32)

CDH1 – E-Cadherina 1 – Cáncer gástrico difuso hereditario

Este gen, localizado en el cromosoma 16q22.1 codifica la molécula de adhesión celular E-Cadherina. Desempeña un papel importante en la formación de la arquitectura celular, el mantenimiento de la integridad del tejido y la fisiología del tejido epitelial. Además, es considerado un gen supresor de tumores.

La pérdida de heterosigocidad (LOH) de este gen es responsable del desarrollo de carcinomas en la mama. LOH se considera un importante evento mutacional para los alelos de cadherina-E en el cáncer de mama lobulillar. Sin embargo, en los carcinomas ductales de mama no se han registrado hasta ahora mutaciones de cadherina-E a pesar del hecho de que estos tumores muestran una marcada disminución de la expresión de esta proteína. Esta disminución en la expresión de la proteína probablemente se puede atribuir a hipermetilación, reordenamientos de la cromatina y alteraciones transcripcionales en la unión del factor trans. Debido a la pérdida de esta molécula de adhesión, hay un aumento en la motilidad celular que permite que las células cancerosas atraviesen la membrana basal e invadan los tejidos cercanos dando lugar a metástasis. (20)

➤ Histopatogenia

El cáncer de mama se origina por la proliferación incontrolada de las células madre (“stem cells”, SC) o de las células progenitoras (CP) del epitelio que reviste los conductos o lobulillos de la mama (34), provocada por la desregulación de sus vías de autorenovación (35). Alteraciones genéticas como el silenciamiento de BRCA1, la amplificación de HER2 o la expresión anómala de citoqueratinas (CK) son alguno de los eventos implicados en la promoción tumoral (36). Aunque la iniciación y la progresión del tumor son predominantemente impulsadas por alteraciones genéticas adquiridas, recientemente también se ha demostrado que los cambios microambientales y epigenéticos juegan un papel fundamental (35). El subtipo de CM que se desarrolle dependerá del tipo celular que se malignice.

➤ Clínica

En un 50% de los casos, el CM se detecta en mujeres asintomáticas mediante mamografía. Cuando hay signos o síntomas, el más frecuente es la detección de un bulto en una mama (65%-76% de los casos). Otros síntomas locales pueden ser dolor mamario, retracción cutánea o del pezón, emisión líquida sanguinolenta por el pezón, ganglios en la axila o erosión o lesión eczematoide (enfermedad de Paget), con costras, irritación y retracción del pezón.

Con frecuencia, el CM metastatiza a distancia. El factor predictivo de metastasis más importante es la afección ganglionar axilar en el diagnóstico. Las metástasis pueden ser ganglionares a distancia, óseas (50% de los casos) o viscerales (las más frecuentes, pulmonares, hepáticas y en el SNC). (37)

➤ Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina) o BAG (Biopsia Aguja Gruesa). La localización se realiza mediante una mamografía esterotáxica. La BAG permite un buen estudio histopatológico y determinación de receptores y HER2, y constituye el método inicial de elección. En cualquier caso, cabe realizar biopsia quirúrgica abierta. Una vez establecido el tipo tumoral, su agresividad se clasifica en bien, moderado o pobremente diferenciado, o el grado histológico, de mas a menos favorable, de I a III. Posteriormente es obligatorio determinar los receptores hormonales y HER2.

La mamografía es indispensable para el diagnóstico y el seguimiento. Si es preciso, se completa con ecografías y RM. Para el diagnóstico de extensión, se realizan radiografías de tórax, ecografía hepática y gammagrafía ósea y, si se considera conveniente, TC o RM. La PET puede ser útil en el seguimiento sólo en casos muy seleccionados.

En cuanto al diagnóstico genético en el cáncer de mama actualmente se ofrecen **test genéticos** como oncotypeDX. Esta prueba destaca por su utilidad: permite estimar el riesgo de recurrencia en el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos y en estadio temprano, así como la probabilidad de que la paciente pueda beneficiarse de la quimioterapia después de la cirugía de cáncer de mama, y por otro lado, estimar el riesgo de recurrencia de CDIS (carcinoma ductal in situ) o el riesgo de un nuevo cáncer invasivo en la misma mama, así como la probabilidad de que la paciente pueda beneficiarse de la terapia de radiación después de la cirugía de CDIS. Existen otras pruebas genómicas conocidas como: EndoPredict, MammaPrint (38), Mammostrat, etc.

Algunas de las **técnicas** comúnmente utilizadas actualmente para la detección de mutaciones son: análisis de proteínas truncadas (PTT), amplificación múltiple de sondas ligando dependientes (MLPA) y desnaturalización de cromatografía líquida de alto rendimiento (DHPLC). Estos métodos han mostrado buenos resultados pero, sin duda,

la mejor prueba, a pesar de su elevado coste, es la secuenciación completa del gen, también llamada *Next Generation Sequencing* (NGS). (39) Esta técnica tiene la ventaja de mejorar los diagnósticos clínicos, así como la investigación dirigida a descubrir nuevos genes causantes de enfermedades.

El estudio de las alteraciones genéticas (perfil genético) propias de cada tipo de neoplasia está adquiriendo cada vez mayor relevancia con la introducción de la tecnología de los microarrays del DNA y del RNA (técnica que permite el estudio sincrónico de miles de genes expresados por un tumor), tanto desde punto de vista de la biología molecular en el entendimiento de la etiopatogenia de los procesos neoplásicos como desde punto de vista clínico, puesto que se han establecido correlaciones estrechas entre la expresión de determinados perfiles genéticos por las células neoplásicas y el pronóstico de la enfermedad. (40)

Otras de las técnicas conocidas, más novedosa, es el Panel de genotipado múltiple SNaPshot, este kit de reactivos permite la detección múltiple de varios SNPs, pero es necesario diseñar los cebadores de PCR para la generación de los amplicones que contengan los lugares polimórficos y los cebadores específicos de extensión que interrogan el lugar SNP. (41)

18 países europeos han establecido programas de **screening poblacional** mediante mamografía a nivel nacional o regional para detectar los casos de cáncer de mama en estadios preclínicos. El screening mediante mamografía realizado cada 2 años ha demostrado aportar el mayor beneficio en la reducción de la mortalidad en edades entre 50 y 69 años y está recomendado por la Unión Europea y numerosos países. La evidencia acerca de la efectividad del screening mamográfico en edades comprendidas entre 40 y 49 años es limitado.

En mujeres con cáncer de mama familiar, con o sin mutaciones BRCA, el screening mediante RM resonancia magnética de la mama en combinación con mamografía puede detectar la enfermedad en un estadio mas favorable en comparación con el screening mamográfico solamente (reducción del riesgo de ser diagnosticadas con cáncer de mama en estadio dos o superior del 70%). Sin embargo se desconoce si disminuye la mortalidad por cáncer. Se recomienda la RM anual concomitantemente o alternando cada 6 meses con mamográfica, empezando 10 años antes de la edad de diagnóstico inferior en la familia. (11)

➤ **Tratamiento**

En aquellos canceres de mama localizado un posible tratamiento es la terapia conservadora junto con radioterapia o mastectomía. La terapia conservadora ofrece a las mujeres la opción de preservar la mama sin compromiso de la supervivencia. El tumor se extirpa alcanzando márgenes libres de células tumorales. Tras la cirugía se continua con radioterapia, ya sea en toda la mama o únicamente en el lugar de origen del tumor (radioterapia parcial) para erradicar los restos tumorales que puedan haber

quedado. La cirugía conservadora de la mama unida a la radioterapia ofrece unas tasas de supervivencia equiparables a las de la mastectomía con la ventaja de que permite a las mujeres preservar mayor tejido mamario.

Una vez finalizada la terapia localizada del cáncer de mama (cirugía mas radioterapia) existe la opción de tratar a nuestros pacientes con adyuvancia basada en hormonoterapia, terapia biológica con Trastuzumab (receptor tipo 2 del EGF: Epidermal Growth Factor) o quimioterapia con el objetivo de reducir la recurrencia y la mortalidad. En el caso del cáncer de mama no localizado es necesaria la administración de terapia neoadyuvante con hormonoterapia, quimioterapia y/o trastuzumab.

Nuevos tratamientos en el cáncer de mama triple negativo

El propósito final de la medicina de precisión basada en el análisis genómico, consiste en identificar alteraciones moleculares que permitan el desarrollo de terapias dirigidas ya establecidas o bien la inclusión en ensayos clínicos disponibles, mejorando así los resultados del paciente.

ADCs: Antibody–drug conjugates

Los ADCs, resultado de la combinación de anticuerpos monoclonales y moléculas efectoras (fármacos) se encuentran en estudio actualmente para una administración de fármacos más precisa. Una de estas terapias es Glembatumumab Vedotin, combinación de un anticuerpo contra la glicoproteína transmembrana gnNMB, sobreexpresada en el TNBC, y el fármaco citotóxico Monometil auristatina. Sacituzumab govitecan es otro de los nuevos conjugados anticuerpo–fármaco que combina el metabolito activo del Irinotecan, SN-38, con un anticuerpo monoclonal anti-Trop2 específico frente a una glicoproteína hallada en este tipo de tumores. (42)

Receptores de andrógenos:

Se ha detectado en un 12-55% de los casos de cáncer de mama, la expresión del receptor de andrógenos (AR). El significado pronóstico del AR en los carcinomas triple negativos es controvertida, pero está asociada con una mejora en la supervivencia en otros subtipos de tumores. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con resultados prometedores sobre antagonistas de AR (como Bicalutamida y Enzalutamida) en AR+ (definidos por una tinción nuclear >10% de las células tumorales por inmunohistoquímica). (43)

Mevastatina y LBH589

Este estudio (44) demuestra la eficacia y el potencial terapéutico de los fármacos Mevastatina y LBH589 sinérgicamente en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo, su mecanismo de acción se basa en la autofagia de moduladores, vertiente de tratamiento que continua en estudio y constituye un novedoso campo de estudio para futuras investigaciones.

5. HETEROGENEIDAD DEL CÁNCER DE MAMA

Como ya sabemos, el cáncer de mama destaca por su heterogeneidad a todos los niveles, y ésta comienza con la existencia de dos tipos de cáncer de mama, el hereditario y el esporádico, cuya distinción se inicia ya en el proceso de carcinogénesis.

La carcinogénesis mamaria es un proceso que requiere múltiples acontecimientos genéticos que básicamente consisten en la inactivación de genes supresores, la activación de oncogenes y/o la modificación de la expresión de genes reguladores del ADN.

Los CME no suelen presentar mutaciones en genes supresores de tumores (45), sin embargo, en más de un 25% de CME se ha descrito la pérdida de funcionalidad o haploinsuficiencia de los genes BRCA1/2 (BRCAness), principalmente provocada por la metilación de su promotor o por inactivación de uno de estos genes a nivel somático. (46)

La predisposición hereditaria al cáncer de mama es producida por **mutaciones de carácter recesivo que se segregan en la línea germinal** y afectan a genes supresores provocando la pérdida de función de alguno de los alelos (47). En el caso del cáncer de mama hereditario, el mecanismo más común de inactivación del alelo es la pérdida de heterocigosidad (Loss Of Heterozygosity, LOH), mecanismo descrito por Knudson en el año 1971 (48). Cuando esto ocurre, la mayoría de las células mueren por apoptosis, sin embargo, el tejido mamario y ovárico escapan a ella, acumulando mutaciones que al no poder ser reparadas dan lugar a inestabilidad genómica, proliferación celular descontrolada y carcinogénesis (22).

En la *Figura 2* están representadas las distintas vías de carcinogénesis y desarrollo tumoral. (36)

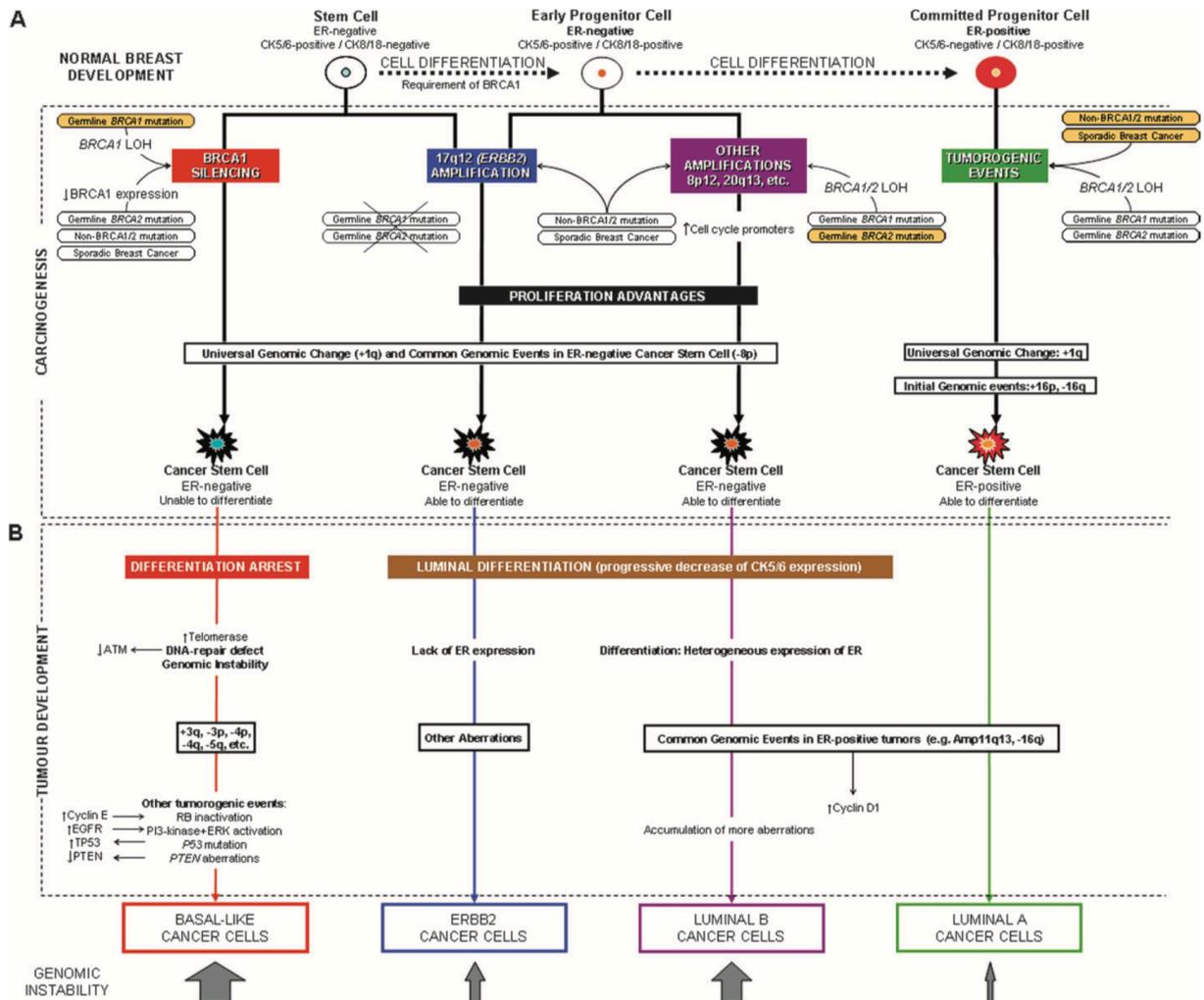


Figura 2 Origen y desarrollo tumoral del cáncer de mama esporádico y hereditario (36)

5.1. HETEROGENEIDAD INTERTUMORAL

Aquellas características que diferencian varios tumores entre sí.

5.1.1. Clínica e histopatológica

La mejor método para ilustrar la heterogeneidad intertumoral es la exploración física y las pruebas de imagen. El estadiaje TNM desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) incorpora el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a distancia.

El carcinoma ductal invasivo (CDI) de “tipo no especial” o Not otherwise specified (NOS) es el tipo histológico mas frecuente (40-75%). Si bien, aunque común, el IDC NOS no está todavía bien definido, y la clasificación de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) lo define por exclusión como: “grupo heterogéneo de tumores que no presentan suficientes características para ser englobados dentro de un tipo histológico específico”. Además, esta clasificación incluye 21 subtipos especiales con distintas características morfológicas entre los que se encuentra el carcinoma lobulillar invasivo (CLI), el mas frecuente de ellos (5-15%). Las tumoraciones papilares, mucinosas y tubulares tienen normalmente un pronóstico excelente en comparación con CLI y CDI y no siempre son tratados con quimioterapia. (43)

El carcinoma ductal in situ (CDIS) consiste en la proliferación de células epiteliales malignas, limitadas a los conductos y lobulillos mamarios sin sobre- pasar la membrana basal. El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) consiste en la proliferación de células epiteliales malignas que afecta al lóbulo sin capacidad de infiltrar la membrana basal. (49)

En la *Figura 3* aparecen representados los distintos tipos histológicos de cáncer de mama y su clasificación. (50)

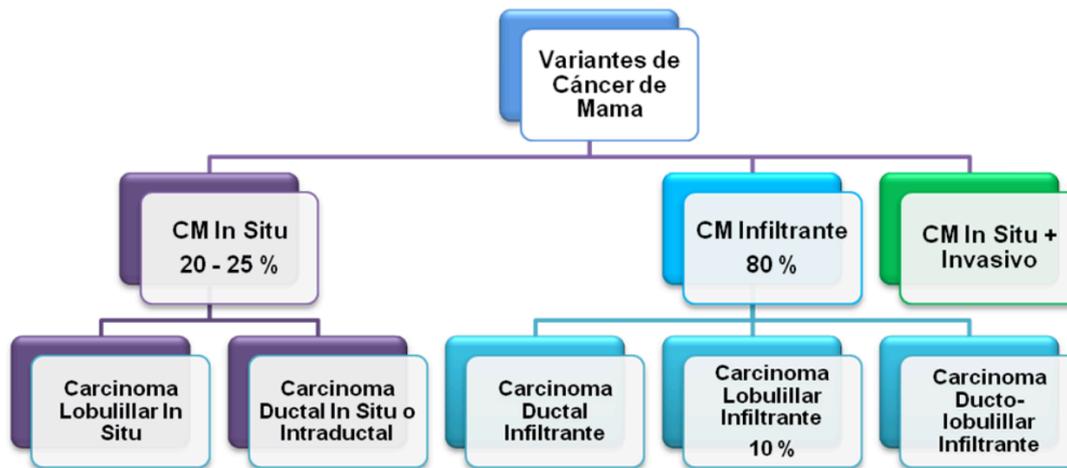
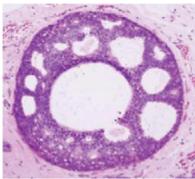
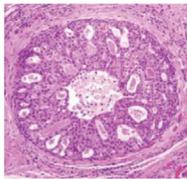
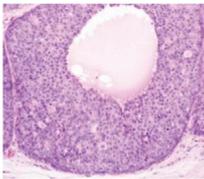


Figura 3 Tipos histológicos cáncer de mama (36)

El grado de un carcinoma mamario también marca su heterogeneidad. Existen tres grados (bajo, intermedio y alto) según un sistema basado en la evaluación de 3 parámetros morfológicos, el porcentaje de tumor en glándulas y estructuras tubulares, el grado de pleomorfismo nuclear y el índice mitótico. El grado es un importante factor pronóstico y está incluido en las herramientas de decisión clínica, como el Índice Pronóstico de Nottingham y “Adyuvant Online”. (43)

En la *Figura 4* se presenta un esquema de las características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares del carcinoma ductal in situ (DCIS). (51)

DCIS:	1	2	3
			
ER	+	+/-	-/+
PgR	+	+/-	-/+
HER2	-	-/+	+/-
p53	-	-/+	+/-
Proliferation	low	variable	high
Number of changes	low	intermediate	high
Ploidy	near diploid	aneuploid (~40-50%)	frequently aneuploid
Recurrent changes	1q+, 16q-	1q+, 8p-, 11q-, 16q-, 17p-	1q+, 3q+, 17q+, 8q+, 5q-, 11q-, 14q-, 8p-, 13q-
Amplifications	Rare; 8p11.2-p12	8p11.2-p12, 11q13	17q12, 6q22, 8q22, 11q13, 20q13
Molecular subtype	Luminal A > B	Luminal A, B	Luminal B, HER2, Basal

+ frecuentemente positivo
 +/- bastante frecuente positivo
 -/+ frecuentemente negativo

Figura 4 Grado histológico CDIS (51)

En la *Figura 5* se incluye un esquema simplificado de la clasificación TNM. (52)

Tumor	
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor de más de 2 cm pero menos de 5 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel
Nódulos linfáticos regionales	
N0	No se palpan ganglios axilares
N1	Ganglios axilares móviles en el lado del tumor
N2	Ganglios axilares fijos en el mismo lado en ausencia de metástasis clínicamente evidentes
N3	Metástasis en los ganglios infra- o supraclaviculares
Metástasis	
MX	No se pueden evaluar metástasis distantes
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
ESTADIOS CLINICOS	
Estadio I	T1, N0, M0 ó T2, N0, M0
Estadio IIA	T1, N1, M0 ó T2, N0, M0
Estadio IIB	T2, N1, M0 ó T3, N0, M0
Estadio IIIA	T1, N2, M0 ó T2, N2, M0 ó T3, N1-N2, M0
Estadio IIIB	T4, N0-N1-N2, M0
Estadio IIIC	Cualquier T, N3, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Figura 5 Clasificación TNM del cáncer de mama (52)

5.1.2. Biomarcadores

La expresión de ER (Estrogen receptor), PR (Progesterone Receptor) y HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) se analiza en todo carcinoma de mama invasivo mediante inmunohistoquímica de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica/Colegio de Patólogos Americano (ASCO/CAP) (53). Estos biomarcadores son factores pronósticos y predictivos establecidos y su expresión resulta de gran valor en la orientación de tratamiento de los pacientes.

El receptor de estrógenos y el receptor de progesterona se expresan en aproximadamente en el 80% y 60-70% de carcinoma de mama respectivamente. Aunque los tumores con receptores de estrógenos positivos coexpresan receptores de progesterona (ER+/PR+) en el 70-80% de los casos, algunos carcinomas son ER+/PR- o, raramente, ER-/PR+. La respuesta al tratamiento hormonal también varía, alcanzando la mayor respuesta en los tumores ER+/PR+ (tasa ¿? Es tasa ¿ de respuesta del 60%) y una menor respuesta en los ER+/PR- y ER-/PR+.

La oncoproteína HER2 se encuentra sobreexpresada en aproximadamente el 15-20% de tumores primarios de mama. Los carcinomas de mama HER2 positivos tienen el pronóstico más desfavorable de todos los tipos de cáncer de mama invasivo, pero muestran una alta tasa de respuesta a la terapia dirigida anti-HER2 (Trastuzumab, Lapatinib). (43)

5.1.3. Genética

Los estudios más recientes mediante el empleo de la técnica de *microarrays* del DNA pone de manifiesto la existencia de 3 grandes subtipos de carcinoma de mama infiltrante desde el punto de vista del **perfil genético**, con relevancia pronóstica y terapéutica:

El subtipo **luminal A y luminal B** (RE/RP+) representa el 75-80% de los CM y se caracteriza por una asociación a alta expresión de receptores estrogénicos y progesterona, lo que les proporciona una alta de respuesta a hormonoterapia con tamoxifeno y mayor supervivencia.

El subtipo **HER2+** (RE/RP-) supone el 15-20% y se asocia con la sobreexpresión de genes relacionados con una mayor agresividad biológica. Suelen ser más agresivos y han mostrado peor pronóstico, presentando relativa resistencia a determinados agentes quimioterápicos (esquema CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo) y al Tamoxifeno. Sin embargo, el tratamiento con el anticuerpo monoclonal Trastuzumab (Herceptin) (54) ha conseguido mejorar el pronóstico y la supervivencia de estas pacientes de manera significativa.

El 15-20% restante está constituido por el subtipo "**basal-like**", también denominado fenotipo **triple negativo** (receptores estrogénicos, progesterónicos y HER2/neu negativos). En la mitad de los casos sobreexpresan EGFR. Se asocian con hallazgos

histopatológicos de mal pronóstico como alto grado, pleomorfismo o alto índice mitótico. Actualmente no se dispone de tratamiento específico pero sí presenta una alta tasa de respuesta a la quimioterapia. (40)

La desregulación de las células madre mamarias adultas (aMaSC) durante la tumorigénesis se cree que contribuye al desarrollo de TNBC. Las aMaSCs dan lugar a células progenitoras que se pueden diferenciar tanto a progenitores basales que evolucionaran a células basales maduras, como a progenitores luminales. La interrupción en la homeostasis de las células progenitoras luminales puede conducir al desarrollo de TNBC. Los colaboradores en el desarrollo de TNBC incluyen vías de señalización activadas aberrantemente, tales como Wnt / β -catenina y Notch, factores transcripcionales como Snail, y marcadores de células madre embrionarias que incluyen Sox2, Nanog y Oct4. Estas alteraciones permiten restaurar la capacidad de proliferación y la desdiferenciación de estas células progenitoras, lo que lleva a la acumulación de mutaciones que dan lugar a TNBC.(55)

Este tipo de neoplasias constituyen un 15-25% de los casos de cáncer de mama, se caracterizan por ser negativos a receptores hormonales de estrógenos, progesterona y HER2, en los que la estrategia de tratamiento se fundamenta en la quimioterapia con antraciclinas/taxanos (tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia). (56) A pesar de ser sensibles a la quimioterapia han demostrado una mejor respuesta a la terapia neoadyuvante frente a los tumores con receptores positivos para estrógenos (42); este tipo de tumores presentan mayor riesgo de recurrencia a distancia, altas tasas de metástasis, mayor probabilidad de recaída y peor supervivencia global en comparación con otros tipos.(55)

La falta de identificación de alteraciones significativas del genoma en TBNC, y el grado de heterogeneidad de las células tumorales ha dificultado el desarrollo de una diana terapéutica específica. (42) Esto hace que sea necesario su investigación con el fin de desarrollar nuevos tratamientos que permitan aumentar la supervivencia y mejorar el pronóstico de estas pacientes.

Estos tumores expresan especialmente alteraciones en los genes de reparación del ADN debido a un déficit en los mecanismos de recombinación homóloga del mismo, principalmente en BRCA1, pero también en el caso de BRCA2. (56)

En la *Tabla 2* se presentan los diferentes subtipos de cáncer de mama de acuerdo a su clasificación genética. (57)

Molecular Subtype	Gene expression pattern	Clinical features	Common treatment options
Luminal A	ER ⁺ and/or PR ⁺ , HER2 ⁻ , and low Ki67	30–70% prevalence; Tumor grade of 1 or 2	Endocrine therapy; Aromatase inhibitors; Standard chemotherapy; Best prognosis of the four tumor types
Luminal B	ER ⁺ and/or PR ⁺ and HER2 ⁺ or ⁻ ; High Ki67	10–20% prevalence; Often younger age of diagnosis; Higher grade and worse prognosis than luminal A	Endocrine therapy; Aromatase inhibitors; Standard chemotherapy
HER-2-enriched	ER ⁻ , PR ⁻ , and HER2 ⁺	5–15% prevalence; Likely to be high grade and LN+; Poor prognosis	Trastuzumab; Pertuzumab; T-DM1; lapatinib; TKIs; anthracycline-based chemotherapy
Triple negative/basal-like	ER ⁻ , PR ⁻ , HER2 ⁻	15–20% prevalence; High grade and proliferation; Often BRCA-1 related;	Radiation; Platinum-based chemotherapy; PARP inhibitors

Tabla 2 Clasificación molecular del cáncer de mama (57)

SR: esteroide hormonal, CC: ciclo celular, IR: respuesta inmune, ECM: matriz extracelular, BL1/2: tipo basal-like 1/2
IM: inmunomodulador, MSL: tipo estem-like mesenquimal, LAR: receptor androgénico luminal, LN: nodo linfático

El cáncer de mama con niveles bajos de claudinas es un tipo molecular de cáncer de mama que se identificó en 2007 y se caracterizó por la expresión disminuida de genes implicados en uniones estrechas y adhesión celular. (42) Estos tumores muestran preferentemente un fenotipo triple negativo, sin embargo, solo una pequeña parte de los cánceres de mama triple negativos tienen una reducida expresión de esta proteína.

Usando este enfoque determinamos que el cáncer de mama con niveles disminuidos de claudinas es típicamente negativo para ER, PR, HER2, claudin 3, claudin 4, claudin 7 y E-cadherin. Son tumores asociados a una edad de inicio temprana, un grado tumoral mayor, un tamaño tumoral mayor, un infiltrado linfocítico extenso y un margen tumoral circunscrito. Los pacientes con tumores bajos en claudina tienen una supervivencia general peor en comparación con los pacientes con cáncer de mama tipo A luminal. Curiosamente, los tumores se asociaron con una baja tasa de recurrencia local después de la terapia conservadora de mama. (58)

5.2. HETEROGENEIDAD INTRATUMORAL

Características que determinan las diferencias existentes en un mismo tumor.

5.2.1. Histopatológica

La variabilidad morfológica puede apreciarse en la existencia de diferentes áreas en un mismo tumor (heterogeneidad espacial) o en la progresión tumoral en el tiempo (heterogeneidad temporal). La heterogeneidad espacial se puede apreciar fácilmente en la práctica quirúrgica diaria en un único tumor, pero también se puede detectar entre un carcinoma de mama primario y sus metástasis linfáticas e incluso entre metástasis de diferentes sitios. (43)

5.2.2. Biomarcadores

La expresión de biomarcadores puede ser altamente variable en un mismo tumor provocando problemas de interpretación y discordancia en los resultados de biopsias pequeñas. La proporción de células tumorales que expresan ER/PR varía de 1 a 100%, y los niveles de expresión se correlacionan directamente con la respuesta a la terapia endocrina. (43)

5.2.3. Genética

El cáncer de mama presenta una considerable heterogeneidad intratumoral con respecto a las alteraciones cromosómicas y genómicas que afectan muchos procesos y funciones, como vías de señalización, inmunidad antitumoral, senescencia celular, migración y metástasis, angiogénesis, respuesta al tratamiento y rutas metabólicas. Los diferentes clones celulares pueden segregarse en diferentes áreas del tumor o diseminarse y mezclarse dentro de la misma área. (43)

En la *Figura 6* se presentan dos modelos de heterogeneidad intratumoral y progresión tumoral. De acuerdo con la hipótesis de la célula madre origen de un cáncer (esquema A), las células cancerosas diferenciadas derivan de células madre neoplásicas y ellas no son capaces de renovarse por autodivisión. En esta hipótesis solamente la célula madre cancerosa es la que puede acumular mutaciones genéticas o cambios genéticos adicionales que conducen a la progresión celular y resistencia a fármacos.

Según la hipótesis B o modelo de evolución clonal, los distintos fenotipos de las células tumorales son el resultado de la combinación de varios factores: el origen de los distintos tipos celulares que dan lugar al tumor, alteraciones genéticas y epigenéticas adquiridas y de la señalización paracrina de las células y tejidos contiguos. Los fenotipos celulares son inestables y cambian con la evolución tumoral. Todas las células tumorales pueden autorenovarse mediante proliferación y consecuentemente todas ellas contribuyen a la progresión tumoral y resistencia a fármacos.

Ambas hipótesis no son excluyentes y su combinación es posible. (35)

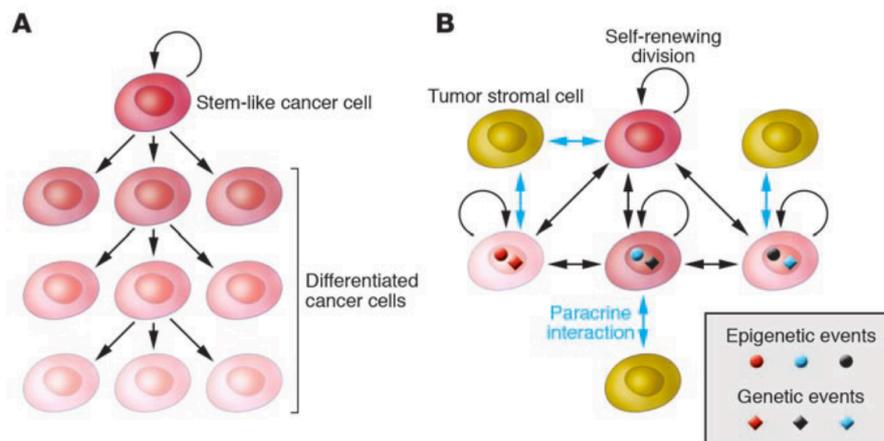


Figura 6 Modelos de heterogeneidad intratumoral y evolución tumoral (35)

5.2.4. Epigenética

La epigenética se define como aquellas modificaciones en la capacidad de expresión génica sin que ello implique mutaciones o cambios en la secuencia del ADN.

Los mecanismos epigenéticos son fundamentales en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. Durante las primeras etapas de la carcinogénesis, las alteraciones en la estructura de la cromatina a través de la modificación bioquímica del ADN (metil CpG, 5-hidroximetilcitosina, 5hmC) y las modificaciones postraduccionales de las proteínas de unión del ADN, resultado de lesiones genéticas o efectos ambientales afectan a la plasticidad celular y favorecen la reprogramación oncogénica de las células madre tumorales promoviendo la adquisición de propiedades de autorrenovación incontroladas. En etapas posteriores del desarrollo del cáncer, cambios epigenéticos adicionales, junto con mutaciones subclonales y señales microambientales, modulan el fenotipo de la célula cancerosa y afectan a la predisposición metastásica del tumor.

En el cáncer de mama, el **silenciamiento epigenético** a través de modificaciones en las histonas, la metilación del ADN o el silenciamiento génico mediado por ARN no codificante (59) puede afectar a los genes supresores de tumores incluyendo p16NK4A y RASSF1A, y ER/PR/HER2. (60)

Recientemente, más allá de los mecanismos epigenéticos clásicos, se está dando un papel cada vez más reconocido como modificadores epigenéticos a los ARN no codificantes (ncRNA), especialmente a miRNAs e lncRNAs. De hecho, aunque se ha demostrado que de forma similar a los genes codificadores de proteínas los ncRNAs son susceptibles a la regulación epigenética a nivel transcripcional, ellos son responsables a su vez de la regulación de la expresión génica actuando tanto directamente como a través de sus interacciones con DNA y/o proteínas. Esto permite que los ncRNAs influyan en varios genes al mismo tiempo, y que su disregulación afecte por tanto a cada paso de la cancerogénesis. A la luz de esto, el análisis epigenómico ofrece la oportunidad de identificar nuevas características del cáncer y así mejorar su pronóstico y tratamiento. (61)

6. ASESORAMIENTO GENÉTICO

El Consejo Genético o Asesoramiento Genético (nombre más adecuado en español) es una de las actividades propias de la Genética Clínica y consiste en un proceso comunicativo para informar, educar y dar soporte a individuos y familias que tienen una enfermedad genética o el riesgo de tenerla. El consejo genético les brinda a los pacientes información acerca de su enfermedad y les ayuda a tomar decisiones informadas respetando siempre su autonomía y privacidad.

El asesoramiento genético en cáncer hereditario debe ofrecerse, idealmente, en determinadas circunstancias:

- Cuando el individuo presente rasgos de su historia personal o familiar sugestivos de una susceptibilidad genética al cáncer,
- Cuando la prueba genética disponible pueda ser interpretada adecuadamente y
- Cuando los resultados puedan ayudar al diagnóstico o influir en la actuación médico-quirúrgica del paciente o de los miembros de su familia con riesgo hereditario de cáncer. (15)(62)

Criterios de derivación desde una consulta de atención primaria a una consulta de **evaluación de riesgo** de cáncer de mama/ovario en una unidad hospitalaria de cáncer familiar: (63)

- Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar
- Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (<50 años)
- Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo
- Cáncer de mama en el varón
- Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años)

Los criterios clínicos para indicar un estudio de los genes BRCA1 y BRCA2 están basados en la historia personal y familiar. Aproximadamente, el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de un 57% en las personas portadoras de mutación en BRCA1 y de un 49% en las personas portadoras de mutación en BRCA2. (64)

Criterios clínico-patológicos de alto riesgo de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario: (64)

1 caso de cáncer de mama en la familia:

- Cáncer de mama y Cáncer de ovario sincrónico o metacrónico en la misma persona
- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 35 años
- Cáncer de mama bilateral, cuando el 1º fue diagnosticado antes de los 40 años
- Cáncer de mama triple negativo diagnosticado antes de los 50 años
- Carcinoma de ovario seroso-papilar de alto grado

2 casos de cáncer en la familia:

- Cáncer de mama bilateral + Cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años
- 1 cáncer de mama en el varón
- Cáncer de mama + Cáncer de ovario
- 2 Cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años

3 o más casos de cáncer en la familia:

- ≥ 3 casos de cáncer de mama y/o cáncer de ovario (independiente de la edad)

En la *Figura 7* se explican los distintos pasos a seguir en el asesoramiento genético (63). En la **1ª consulta** se procede a evaluar si nos encontramos realmente ante un proceso de cáncer hereditario o familiar. Para ello, debemos recoger los datos de filiación, aspectos de interés sobre otros factores exógenos de riesgo oncológicos (hábitos de salud, hábitos tóxicos, etc.) e interrogaremos de manera detallada acerca de la historia familiar de la persona que consulta. Recogeremos todos los datos referentes a la historia oncológica de la familia: tipos de cáncer, quién los ha padecido, a qué edad, y si ha fallecido, a qué edad y cuál fue la causa. De igual manera recogeremos datos de otras patologías que puedan relacionarse con síndromes hereditarios concretos y que nos puedan ayudar a encuadrar a esa persona en un síndrome exacto.

En la **2ª consulta**, y tras un tiempo de reflexión para decidir si realiza o no el test genético, se procede a la extracción de sangre para el estudio de los genes que puedan estar implicados en el síndrome que se sospecha. Es indispensable que firme un consentimiento informado autorizando la realización del mismo

En la **3ª consulta** se procederá a explicar al probando el resultado del test. Generalmente se realiza un rápido recordatorio del síndrome hereditario ante el que nos encontramos y las implicaciones que va a tener el conocer el resultado del test tanto para él como para el resto de sus familiares. (64)

Existen estudios (65) que demuestran un aumento de la esperanza de vida en mujeres con riesgo de cáncer de mama hereditario gracias a la realización de un test genético compuesto por 7 genes frente al análisis de BRCA1/2 únicamente.

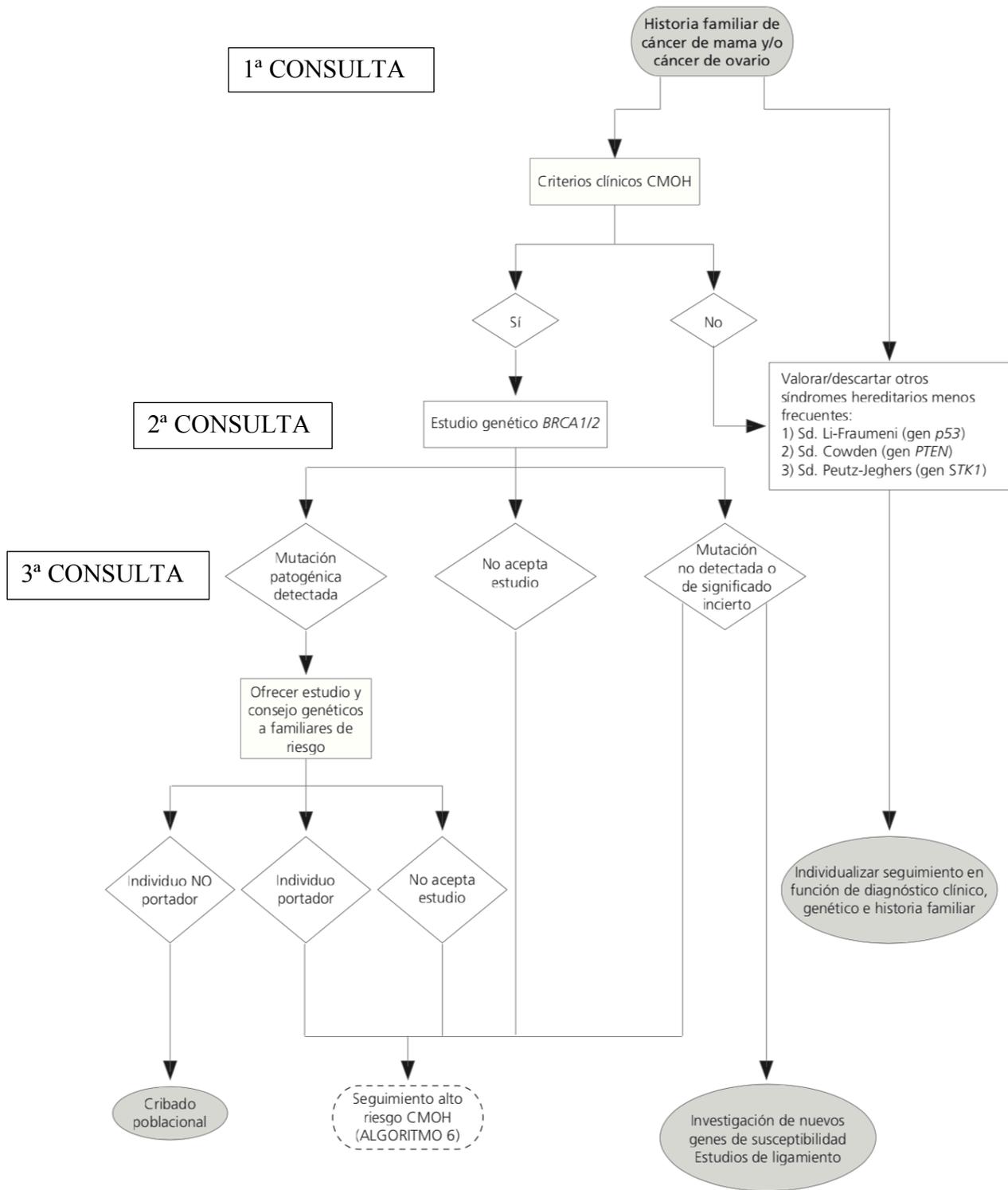


Figura 7 Esquema de asesoramiento genético en el cáncer de mama (63)

7. CONCLUSIONES

El cáncer de mama es una neoplasia que destaca por su heterogeneidad y complejidad especialmente determinada por su fenotipo y genotipo. Aunque existen grandes progresos en el estudio de esta patología, no se han logrado avances clínicos significativos que mejoren las estrategias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

La ampliación de conocimientos sobre los genes implicados en el complejo proceso del cáncer de mama posibilita identificar nuevos genes de riesgo y consecuentemente diseñar estudios genéticos dirigidos a individuos con una historia familiar de susceptibilidad al cáncer.

Actualmente el tratamiento se basa en análisis de los receptores ER, PR y HER2 del tumor primario y, en su caso, sin biopsiar las metástasis del tumor para obtener una confirmación histológica o analizar sus biomarcadores. Idealmente, la variabilidad intratumoral debería evaluarse secuencialmente, no sólo en el momento del diagnóstico sino a lo largo de su seguimiento, con el fin de identificar los cambios tumorales (genéticos, epigenéticos, histológicos, etc.) responsables de la progresión de la enfermedad y de la aparición de resistencias.

Lo que permitiría ajustar el tratamiento según cada etapa de la enfermedad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2018 [Internet]. SEOM. Madrid; 2018. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
2. Wang L, Qian S, Zhi H, Zhang Y, Wang B, Lu Z. The association between BRCA1 gene polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(9):8681–94.
3. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Friedenreich CM, Calle EE, et al. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(11):1141–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
4. Dierssen-Sotos T, Palazuelos-Calderón C, Jiménez-Moleón JJ, Aragonés N, Altzibar JM, Castaño-Vinyals G, et al. Reproductive risk factors in breast cancer and genetic hormonal pathways: A gene-environment interaction in the MCC-Spain project. *BMC Cancer*. 2018;18(280).
5. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2017;19(118).
6. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and Cancer. *Oncologist* [Internet]. 2010;15:556–65. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2009-0285>
7. Gonçalves AK, Dantas Florencio GL, Maisonnette de Atayde Silva MJ, Cobucci R, Giraldo P, Cote N. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *Hum Kinet*. 2014;11(2):445–54.
8. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Judy E, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for the Prevention of BRCA1- and BRCA2-Associated Breast and Gynecologic Cancer: A Multicenter, Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331–7.
9. Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Fernández-Navarro P, Altzibar JM, González-Donquiles C, et al. Validating a breast cancer score in Spanish women. The MCC-Spain study. *Sci Rep*. 2018;8(3036).
10. Güemes Careaga I, Gutiérrez Ibarluzea I y el grupo AUnETS de documentación. Desarrollo de protocolos de búsqueda bibliográfica de la literatura adaptándolos a los diferentes productos de evaluación. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2006/03.
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(April):v8–30.

12. Chirivella I. Genética del Cáncer Hereditario. In: *Genetica de las enfermedades humanas*. 2016. p. 1–23.
13. Honrado E, Osorio A, Milne RL, Paz MF, Melchor L, Cascón A, et al. Immunohistochemical classification of non-BRCA1/2 tumors identifies different groups that demonstrate the heterogeneity of BRCA families. *Mod Pathol*. 2007;20(12):1298–306.
14. Van Der Groep P, Bouter A, Van Der Zanden R, Siccama I, Menko FH, Gille JJP, et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *J Clin Pathol*. 2006;59(6):611–7.
15. Margarit S. Cáncer Hereditario De Mama. *Rev Chil Radiol*. 2008;14(3):135–41.
16. Comander A, Moy B, Isakoff SJ, Cigler T, Ryan PD. Breast Cancer. In: *Harrison's Manual of Oncology*. 2nd ed. Boston: McGraw-Hill Education; 2014. p. 534–60.
17. Antony MP, Surakutty B, Vasu TA, Chisthi M. Risk factors for breast cancer among Indian women: A case-control study. *Niger J Clin Pract [Internet]*. 2018;21(4):436–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29607854>
18. Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, Olshan AF, Yankaskas BC, Millikan RC. Mammographic density and breast cancer risk in White and African American Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(2):571–80.
19. Gracia-Aznarez FJ, Fernandez V, Pita G, Peterlongo P, Dominguez O, de la Hoya M, et al. Whole Exome Sequencing Suggests Much of Non-BRCA1/BRCA2 Familial Breast Cancer Is Due to Moderate and Low Penetrance Susceptibility Alleles. *PLoS One*. 2013;8(2).
20. Sheikh A, Hussain SA, Ghori Q, Naeem N, Giri S, Sathian B, et al. The Spectrum of Genetic Mutations in Breast Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(6):2177–85.
21. Hamada J, Nakata D, Nakae D, Kobayashi Y, Akai H, Konishi Y, et al. Increased Oxidative DNA Damage in Mammary Tumor Cells by Continuous Epidermal Growth Factor Stimulation. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(3):214–9.
22. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(1):68–78.
23. Veeck J, Ropero S, Setien F, Gonzalez-Suarez E, Osorio A, Benitez J, et al. BRCA1 CpG island hypermethylation predicts sensitivity to poly(adenosine diphosphate)-ribose polymerase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):563–4.
24. D MWA, E MJ. The risk of breast cancer due to PALB2 gene mutations. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(2):339–42.
25. Southey MC, Winship I, Nguyen-Dumont T. PALB2: Research reaching to clinical outcomes for women with breast cancer. *Hered Cancer Clin Pract [Internet]*. 2016;14(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13053-016-0049-2>

26. Frey JD, Salibian AA, Schnabel FR, Choi M, Karp NS. Non-BRCA1/2 Breast Cancer Susceptibility Genes: A New Frontier with Clinical Consequences for Plastic Surgeons. *PRS Glob Open* [Internet]. 2017; Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=01720096-900000000-98594>
27. Erel S, Thull DL, Soran A. Partner and Localizer of BRCA-2 (PALB-2) Mutation Analysis Is Rapidly Being Adopted into Clinical Practice. *J Breast Heal* [Internet]. 2014;10(4):189–189. Available from: <http://www.thejournalofbreasthealth.com/sayilar/37/buyuk/189.pdf>
28. Apostolou P, Papisotiriou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther*. 2017;9:331–5.
29. Jara L, Morales S, de Mayo T, Gonzalez-Hormazabal P, Carrasco V, Godoy R. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. *Biol Res*. 2017;50(1):35.
30. Elian FA, Yan E, Walter MA, Elian FA, Yan E, Walter MA, et al. FOXC1, the new player in the cancer sandbox. *Oncotarget* [Internet]. 2018;9(8):8165–78. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/22742>
31. Ray PS, Wang J, Qu Y, Sim MS, Shamonki J, Bagaria SP, et al. FOXC1 Is a Potential Prognostic Biomarker with Functional Significance in Basal-like Breast Cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2010;70(10):3870–6. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-09-4120>
32. Godet I, M. Gilkes D. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther* [Internet]. 2017;4(1):1–17. Available from: <http://oatext.com/BRCA1-and-BRCA2-mutations-and-treatment-strategies-for-breast-cancer.php>
33. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(April):v103–10.
34. Lippman ME. Cáncer de mama. In: *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18th ed. Mexico: McGraw-Hill; 2012. p. 563–70.
35. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest* [Internet]. 2007;117(11):3155–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2045618&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Melchor L, Benítez J. An integrative hypothesis about the origin and development of sporadic and familial breast cancer subtypes. *Carcinogenesis*. 2008;29(8):1475–82.
37. Farreras P, Rozman C. *MEDICINA INTERNA*. In: *Farreras-Rozman: Medicina Interna*. 17th ed. ELSERVIER; 2012.
38. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delalage S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(8):717–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602253>

39. Narod S a, Rodríguez A a. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2011;53(5):420–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22218796>
40. Khosravi Shahi P, Pérez Manga G. La aplicación de la tecnología de los Microarrays en la oncología clínica. *An Med Interna* [Internet]. 2006;23(6):255–6. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000600001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
41. Kwong A, Ho JCW, Shin VY, Kurian AW, Tai E, Esserman LJ, et al. Rapid detection of BRCA1/2 recurrent mutations in Chinese breast and ovarian cancer patients with multiplex SNaPshot genotyping panels. *Oncotarget*. 2018;9(8):7832–43.
42. Marotti JD, de Abreu FB, Wells WA, Tsongalis GJ. Triple-Negative Breast Cancer: Next-Generation Sequencing for Target Identification. *Am J Pathol* [Internet]. 2017;187(10):2133–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.05.018>
43. Turashvili G, Brogi E. Tumor Heterogeneity in Breast Cancer. *Front Med* [Internet]. 2017;4(227). Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2017.00227/full>
44. Lin Z, Zhang Z, Jiang X, Kou X, Bao Y, Liu H, et al. Mevastatin blockade of autolysosome maturation stimulates LBH589-induced cell death in triple-negative breast cancer cells. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(11):17833–48. Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/14868>
45. Lerebours F, Lidereau R. Molecular alterations in sporadic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2002;44(2):121–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842801001913>
46. Dobrovic A, Simpfendorfer D. Methylation of the BRCA1 Gene in Sporadic Breast Cancer. *Cancer Res*. 1997;57:3347–50.
47. Esteller M, Fraga MF, Guo M, Garcia-foncillas J, Godwin AK, Trojan J, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. *Hum Mol Genet*. 2001;10(26):3001–7.
48. Knudson J. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1971;68(4):820–3. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.68.4.820>
49. Guerra A, Moreno F. Guía clínica: Diagnóstico y tratamiento Cáncer de Mama. Madrid: OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid; 2007.
50. Abdo Andrade A. Tipos histológicos de cáncer de mama [Internet]. Cáncer de mama, la amenaza de la salud pública. [cited 2018 Jun 15]. Available from: <https://elcancerdemamablog.wordpress.com/tipos-histologicos/>
51. O'Malley FP, Pinder SE, Mulligan AM. Breast Pathology. In: Goldblum JR, editor. *Foundations in Diagnostic Pathology*. 2°. ELSEVIER; 2011.

52. Galiano Ramos Á. Atlas de Ginecología [Internet]. IQB. [cited 2018 May 17]. Available from:
<http://www.iqb.es/ginecologia/atlas/mama/tratamiento/tratamiento00.htm>
53. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:907–1101.
54. Nasrazadani A, Thomas RA, Oesterreich S, Lee A V. Precision Medicine in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2018;8(May):144. Available from:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00144/full>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29780747>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5945817>
55. Neophytou C, Boutsikos P, Papageorgis P. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutic Targets of Triple-Negative Breast Cancer Metastasis. *Front Oncol* [Internet]. 2018;8(February). Available from:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00031/full>
56. Davalos V, Martinez-Cardus A, Esteller M. The Epigenomic Revolution in Breast Cancer: From Single-Gene to Genome-Wide Next-Generation Approaches. *Am J Pathol* [Internet]. 2017;187(10):2163–74. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.07.002>
57. Song Y, Wang Z, Wang Y. Mechanism of immune evasion in breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2017;1561–73.
58. Dias K, Dvorkin-Gheva A, Hallett RM, Wu Y, Hassell J, Pond GR, et al. Claudin-low breast cancer; clinical & pathological characteristics. *PLoS One.* 2017;12(1):1–17.
59. Cavagnari B. Regulation of gene expression: how do epigenetic mechanisms work. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2012;110(2):132–6. Available from:
<http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2012/v110n2a08.pdf>
60. Huang Y, Nayak S, Jankowitz R, Davidson NE, Oesterreich S. Epigenetics in breast cancer: What's new? *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):1–11.
61. Pasculli B, Barbano R, Parrella P. Epigenetics of breast cancer: Biology and clinical implication in the era of precision medicine. *Semin Cancer Biol.* 2018;(April 2017).
62. Society E, Genetics H. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(6):720–1.
63. Andreu M, Balil A, Balmaña J, Bellosillo B, Blando I, Brunet J. Guía de referencia rápida. *OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario.* Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2006.

64. Morales Chamorro R. Consejo genético [Internet]. SEOM. Madrid: SEOM; 2017. Available from: <https://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico?start=3#content>
65. Li Y, Arellano AR, Bare LA, Bender RA, Strom CM, Devlin JJ. A Multigene Test Could Cost-Effectively Help Extend Life Expectancy for Women at Risk of Hereditary Breast Cancer. *Value Heal* [Internet]. 2017;20(4):547–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.01.006>