



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

MEDICINA DE PRECISIÓN EN CÁNCER DE MAMA: PROMESA Y PREMISA

Lluc Riera Martínez

Grado de Biología

Facultad de Ciencias

Año Académico 2020-21

MEDICINA DE PRECISIÓN EN CÁNCER DE MAMA: PROMESA Y PREMISA

Lluc Riera Martínez

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Ciencias

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2020-21

Palabras clave del trabajo:

Medicina personalizada, carcinoma mamario, biomarcador, farmacogenómica, supervivencia libre de progresión

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Bernhard Oliver Vögler

Nombre Tutor/Tutora (si procede)

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
x	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>

Resumen

La implementación de la medicina de precisión en el cáncer de mama pretende identificar subgrupos de pacientes en base a sus factores genéticos con el objetivo de dar con el tratamiento más apropiado y eficaz. El uso de novedosos biomarcadores, como RH, HER2, ER, PR, CK5/6 y Ki67, ha permitido clasificar los tumores de mama en varios subtipos, que son los luminales A y B, HER2 positivos, triple negativo y bajos en claudinas. El pronóstico (tasa de supervivencia) y la eficacia de los quimioterapéuticos varía en función del subtipo, lo que permite una optimización del tratamiento farmacológico. Hay indicios de la existencia de más subgrupos tanto con respecto a la eficacia como a la tolerancia de la quimioterapia, lo que personalizaría aún más el tratamiento. Sin embargo, esta posibilidad depende en primer lugar de la validación de nuevos biomarcadores para estos subgrupos.

Resum

La implementació de la medicina de precisió en el càncer de mama pretén identificar subgrups de pacients en base als seus factors genètics amb l'objectiu de donar amb el tractament més apropiat i eficaç. L'ús de novedosos biomarcadors com RH, HER2, ER, PR, CK5/6 y Ki67, han permès classificar els tumors de mama en diferents subtipus, entre els quals destaquen tumors luminals A i B, HER2 positius, triple negatiu i baixos en claudines. El prognòstic (taxa de supervivència) i l'eficàcia dels quimioterapèutics varia en funció del subtipus, el que permet una optimització del tractament farmacològic. Hi ha indicis de l'existència de més subgrups tant respecte a l'eficàcia com en la tolerància de la quimioteràpia, fet que personalitzaria encara més el tractament. No obstant, aquesta possibilitat depèn en primer lloc de la validació de nous biomarcadors per aquests subgrups.

Abstract

The implementation of precision medicine in breast cancer aims to identify subgroups of patients based on their genetic factors in order to find the most appropriate and effective treatment. The use of novel biomarkers, such as RH, HER2, ER, PR, CK5/6 y Ki67, has allowed to classify breast cancer in various subtypes, which are luminal A, and B, HER2 positive, basal-like and claudin-low tumors. The prognosis (survival rate) and the efficacy of chemotherapeutics varies depending on the subtype, which allows optimization of drug treatment. There is evidence that more subgroups might exist regarding both efficacy and tolerance of chemotherapy, which would allow for further personalization of pharmacological treatment. However, this possibility depends primarily on the validation of novel biomarkers for these subgroups.

Índice

Resumen.....	2
Abreviaciones.....	4
Introducción.....	5-6
Hipótesis.....	6
Objetivos.....	6-7
Materiales y métodos.....	8
Resultados y discusión.....	9-26
Tumores luminales subtipo A.....	12-14
Tumores luminales subtipo B.....	14-15
Tumores triple negativo (<i>Basal-like</i>).....	15-19
Tumores HER2 positivos.....	20-23
Tumores <i>Claudin-low</i>	23-25
Distribución del cáncer de mama por género.....	26
Conclusiones.....	26-27
Referencias.....	27-32

Abreviaciones

ADN: ácido desoxiribonucleico
ALDH1A1: aldehído deshidrogenasa 1
AMPK: quinasa dependiente de AMP
BRCA1: *breast cancer susceptibility protein 1*
BrdU: bromodesoxiuridina
CAF: conjugado anticuerpo-fármaco
CdK: quinasa dependiente de ciclina
CHEK1: serina-treonina quinasa 1
CK5/6: citoqueratinas 5 y 6
CR: coeficiente de riesgo
CSC: células madre cancerosas
EGFR: receptor para el factor de crecimiento epidérmico
ER: receptor de estrógenos
FDA: administración de drogas y alimentos de los EE.UU
FGF: factor de crecimiento de fibroblastos
FGF-R: receptor para el factor de crecimiento de fibroblastos
HER2: Receptor factor de crecimiento epidérmico tipo 2
IGF: factor de crecimiento similar a la insulina
IHQ: inmunohistoquímica
IMC: índice de masa corporal
Ki67: marcador de proliferación celular
mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero
RPC: respuesta patológica completa
PARP: poli ADP-ribosa polimerasa
PIK3C α : fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, subunidad catalítica alfa
PR: receptor de progesterona
RH: receptor hormonal
RTK: receptor de tirosina quinasa
TTL: trisulfato de topsentinol L
SG: supervivencia global
SLE: supervivencia libre de enfermedad
SLP: supervivencia libre de progresión
TIL: infiltrado linfoplasmocitario
TKI: receptor tirosina quinasa
VEGFR-A: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A

Introducción

En la actualidad existe una gran relación entre los conceptos "medicina de precisión" y "medicina personalizada". A pesar de que antiguamente el concepto más empleado era el de "medicina personalizada", se tenía la creencia de que podría llegar a malinterpretarse dando a entender que las terapias, tratamientos y prevenciones que se desarrollan son específicas para cada individuo. Sin embargo esto no es cierto, ya que el objetivo se basa en la identificación de aquellos tratamientos que serán efectivos para agrupaciones de pacientes en base a factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Por tanto, en el año 2011 el Consejo Nacional de Investigación decidió cambiar el término a "medicina de precisión".

La medicina de precisión marcó en primera instancia nuevos enfoques en el descubrimiento de nuevas terapias dirigidas. Este hecho contribuyó en la mejora de las tres áreas sobre las que se sostiene la medicina de precisión: diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer (Bettaieb *et al.*, 2017). Dichos enfoques incluyen la medicina estratificada, en la que se prueba un fármaco específico en una cohorte de pacientes en presencia de una alteración molecular, y la medicina personalizada que determina si un tratamiento en concreto mejora los resultados en una población determinada (Workman, 2008). La detección de nuevas mutaciones y genes inductores han contribuido en gran parte al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas combinadas con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama (Yang *et al.*, 2011). Sin embargo, existen ciertos obstáculos relacionados con la heterogeneidad tumoral y la reaparición de mutaciones espontáneas en el genoma debido a las terapias aplicadas. El factor de heterogeneidad tumoral puede asociarse entre tumores de cánceres que provienen del mismo origen pero que presentan diferencias en las funciones moleculares o bien por un incremento en la viabilidad intratumoral de mutaciones genéticas dentro de un único tumor y su evolución en el tiempo como es el caso de tumores metastásicos (Allison, 2014). El desarrollo de la medicina personalizada para el tratamiento del cáncer de mama se enfrenta a varios desafíos importantes que incluyen la baja frecuencia de alteraciones moleculares, así como la disponibilidad de terapia dirigida (Arnedos *et al.*, 2015).

La mama es un órgano glandular túbulo-alveolar de estructura compleja fijado en el interior del tejido conectivo fibroso (Stingl *et al.*, 2005). La arquitectura estándar de la mama está formada por un epitelio estratificado, formado por células mioepiteliales y epiteliales, rodeado por una membrana basal y fijado en una plantilla de vasos sanguíneos, células del estroma y linfáticas (Stingl *et al.*, 2006). En cuanto a la glándula mamaria, está formada principalmente por tejido adiposo rodeado por numerosos lóbulos que se encuentran interconectados a los

conductos galactóforos. Además, este tejido se encuentra inervado por una red de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios compuestos por tejido conjuntivo denso (Thomsen, 1998).

Como cualquier otra célula, las distintas células de este órgano pueden sufrir mutaciones genéticas que tienen el potencial de conducir a una proliferación celular descontrolada y continua. En este caso particular la aparición de una división celular constante ha obtenido el término clínico “tumor de mama”. Dicho crecimiento descontrolado o incremento anómalo del tejido se conoce también como neoplasma. La formación de un neoplasma en un tejido determinado puede ser benigno (no cancerígeno), maligno en estadio temprano (pre-cancerígeno) o maligno (cancerígeno).

El cáncer de mama se considera uno de las neoplasias con mayor prevalencia en todo el mundo. Además, es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Según la European Cancer Information System en Europa se llegaron a diagnosticar aproximadamente 2,3 millones de casos en el año 2018, lo que representa un 11,6% de los tumores de mama diagnosticados en mujeres. En los últimos años, gracias a los avances en diagnóstico y tratamiento, la tasa de mortalidad se ha reducido considerablemente. La mayoría de los casos diagnosticados se encuentran en personas con edad comprendida entre los 50 y 64 años (Ferlay *et al.*, 2013). No obstante, The European Breast Cancer Coalition expone que en el año 2020 la incidencia acumulada de mujeres de cáncer de mama ascendió a más de 570.000 casos. En España, los datos obtenidos por la Asociación Española contra el Cáncer de Mama demuestran que 28 de cada 100.000 son personas fallecidas por esta patología (AECC, 2019).

Hipótesis

La medicina de precisión pretende aplicar un tratamiento más personalizado a cada paciente basándose en un diagnóstico genético detallado, y la posterior elección de la intervención farmacológica más favorable según los resultados obtenidos. En el campo de la oncología el enfoque de este diagnóstico se centra en las mutaciones oncogénicas del cáncer y en las que determinan la posibilidad del desarrollo de metástasis. En este sentido, la medicina de precisión promete encontrar el tratamiento más adecuado y eficaz, lo que supone la curación o un aumento del tiempo de supervivencia del paciente.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es comprobar si mediante la aplicación de la medicina de precisión, en base al diagnóstico, el pronóstico y la terapia dirigida se haya podido incrementar la

esperanza de vida de los pacientes con cáncer de mama y hasta qué nivel de implementación haya llegado la medicina de precisión en esta patología.

Material y Métodos

Para llevar a cabo la investigación bibliográfica se ha utilizado, en primer lugar, la base de datos PubMed (Public Medline from National Library of Medicine) y, seguidamente, se ha complementado a partir de las bases de datos de Sciencedirect y Google Académico. Estas bases de datos han sido elegidas como fuente de información científica para cubrir el tema principal de este trabajo de fin de grado debido a la gran diversidad de artículos que proporcionan al respecto. El Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), en colaboración con PubMed, tiene acceso a todo tipo de información relacionada con el campo de la biomedicina y pone a disposición pública toda su información sobre artículos científicos relacionados.

Todos los artículos considerados han pasado por un proceso de revisión por pares “peer review” que tiene el propósito de garantizar el rigor científico y la confiabilidad de las publicaciones académicas, además de evaluar su calidad para que pueda ser aceptada su publicación en una revista.

Como el tema de este trabajo de fin de grado está muy vinculado con las ciencias de la salud y PubMed se centra principalmente en el campo biomédico, ha sido la base de datos más consultada para encontrar publicaciones para llevar a cabo este trabajo. En algunos, el trabajo se publicó en formato de acceso abierto y la opción de descargarlo de forma gratuita estaba disponible para cualquier público. No obstante, otros artículos fueron de pago y sólo se pudo acceder a ellos a través de la biblioteca electrónica de la UIB identificándose con las credenciales universitarias de estudiante.

La búsqueda de artículos científicos comenzó con un enfoque general, donde se buscó la palabra clave “precision medicine” junto con otras palabras del campo como “breast cancer” o “pharmacogenomics”, seguido del uso de combinaciones de 3 o más palabras clave y de esta forma precisar en la búsqueda de resultados (tabla 1). Cabe mencionar que, en algunos casos se utilizaron también las referencias encontradas en un artículo, de esta manera generando una cadena de múltiples referencias asociadas al mismo artículo, ya que de esta forma se pudo seguir más fácilmente el desarrollo histórico del tema. Otro objetivo por el que se usaron combinaciones de múltiples palabras en el buscador fue para encontrar resultados que mostraran evidencias en la aplicación de la medicina de precisión en el cáncer de mama.

Más adelante se realizó un esquema mecanístico en el que se expusieron las evidencias científicas sobre el campo de la medicina personalizada en el tratamiento de enfermedades.

Palabras clave	Número de resultados en Pubmed
"precision medicine" + "breast cancer"	1.824
"precision medicine" + "pharmacogenomics"	1.434
"breast cancer" + "pharmacogenomics"	492
"precision medicine" + "breast cancer" + "survival"	401
"breast cancer" + "risk factors" + "tumor subtypes"	77
"precision medicine" + "breast cancer" + "treatment" + "chemotherapy"	270
"breast cancer" + "oncogenic pathways"	195
"breast cancer" + "tumor subclasses"	5
"breast cancer tumor subclasses" + molecular mechanism	26
"breast cancer" + "heterogeneity" + "subtypes"	885
"breast cancer" + "prognoses" + "diagnosis" + "treatment"	94

Tabla 1. Relación de palabras clave utilizadas en la base de datos consultada para adquirir la información presentada en este trabajo de fin de grado.

Resultados y Discusión

La mama es un órgano glandular túbulo-alveolar de estructura compleja fijado en el interior del tejido conectivo fibroso (Stingl *et al.*, 2005). La arquitectura estándar de la mama está formada por un epitelio estratificado, formado por células mioepiteliales y epiteliales, rodeado por una membrana basal y fijado en una plantilla de vasos sanguíneos, células del estroma y linfáticas (Stingl *et al.*, 2006). En cuanto a la glándula mamaria, está formada principalmente por tejido adiposo rodeado por numerosos lóbulos que se encuentran interconectados a los conductos galactóforos. Además, este tejido se encuentra inervado por una red de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios compuestos por tejido conjuntivo denso (Thomsen, 1998). Como cualquier otra célula, las distintas células de este órgano pueden sufrir mutaciones genéticas que tienen el potencial de conducir a una proliferación celular descontrolada y continua. En este caso particular la aparición de una división celular constante ha obtenido

el término clínico “tumor de mama”. Dicho crecimiento descontrolado o incremento anómalo del tejido se conoce también como neoplasma. La formación de un neoplasma en un tejido determinado puede ser benigno (no cancerígeno), maligno en estadio temprano (pre-cancerígeno) o maligno (cancerígeno).

Los neoplasmas benignos, o también denominados adenomas, son tumores no cancerígenos que se originan casi exclusivamente en el tejido epitelial que se suele encontrar, por ejemplo, en glándulas. Una característica importante de estas neoplasias es que no suelen infiltrar a otros tejidos y que tampoco forman metástasis. Por este motivo, no se consideran muy perjudiciales para la salud, aunque, dependiendo de su localización, el incremento del volumen de un adenoma puede causar efectos graves por la presión física en estructuras vecinas vitales como los nervios. Por otro lado, un neoplasma maligno, es decir, un cáncer, es aquello que ha llegado al estadio de cancerígeno, en base a las siguientes características: incremento anómalo de la proliferación celular, capacidad de invasión a otros tejidos (ver figura 1) y extensión por los vasos sanguíneos o linfáticos, siendo estos últimos los detonantes de la formación de metástasis (Rubin, 2012).

En este contexto, el cáncer de mama es una patología muy heterogénea a nivel genético que puede ser producida por una variedad de mutaciones en las células epiteliales mamarias, lo que conlleva manifestaciones de la enfermedad muy diferentes en pacientes individuales (Lüönd, 2021). Esta heterogeneidad viene marcada por la formación de células madre cancerosas (CSC, *cancer stem cells*) que ya en condiciones fisiológicas presentan una alta capacidad de proliferación celular en un tejido determinado. Además se pueden detectar cambios neoplásicos de las células mioepiteliales y epiteliales (Wang *et al.*, 2016). El cáncer de mama se caracteriza por células tumorales con un estado de diferenciación reducido, donde muestran sus características de células progenitoras y desarrollan una gran plasticidad que les permite transitar entre diferentes estados celulares por la glándula mamaria (figura 2). Las células cancerosas son muy similares a las células normales, y tienden a diseminarse más lentamente que las células cancerosas poco diferenciadas. Por ello, se usan sistemas de estadificación por grado de los tumores, que son diferentes para cada tipo de cáncer.

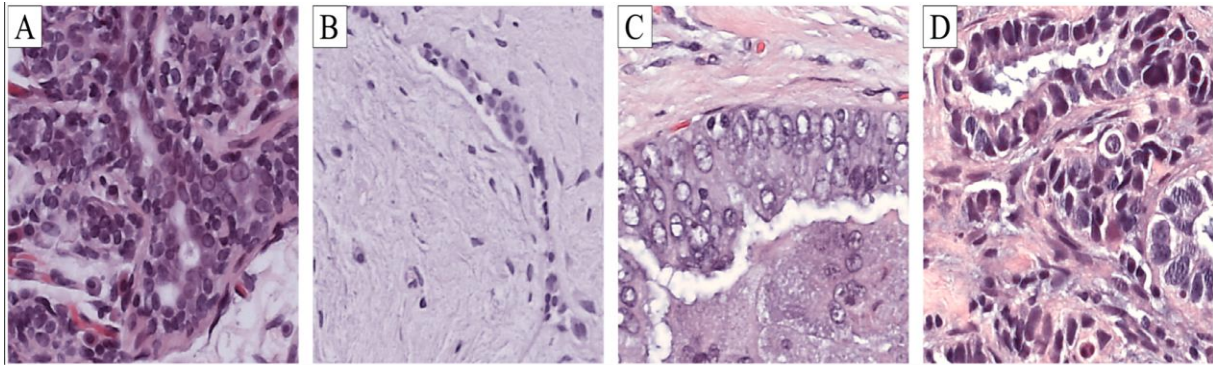


Figura 1. Se observan los núcleos y el citoplasma en color púrpura y rosado, respectivamente, debido a la tinción con hematoxilina y eosina. En violeta se observan los núcleos y el citoplasma en color rosado. En la imagen **A** se observa un tejido normal con abundancia de núcleos condensados y organizados; en el **B** una anomalía benigna; en **C** la formación de un carcinoma maligno *in situ* donde las células quedan restringidas en el interior de los lobulillos de la glándula mamaria y en **D** se aprecia un carcinoma invasivo maligno, que ocasiona una distorsión en la estructura aumentando la densidad y variabilidad de los núcleos. Imagen de Araújo *et al.*, 2017.

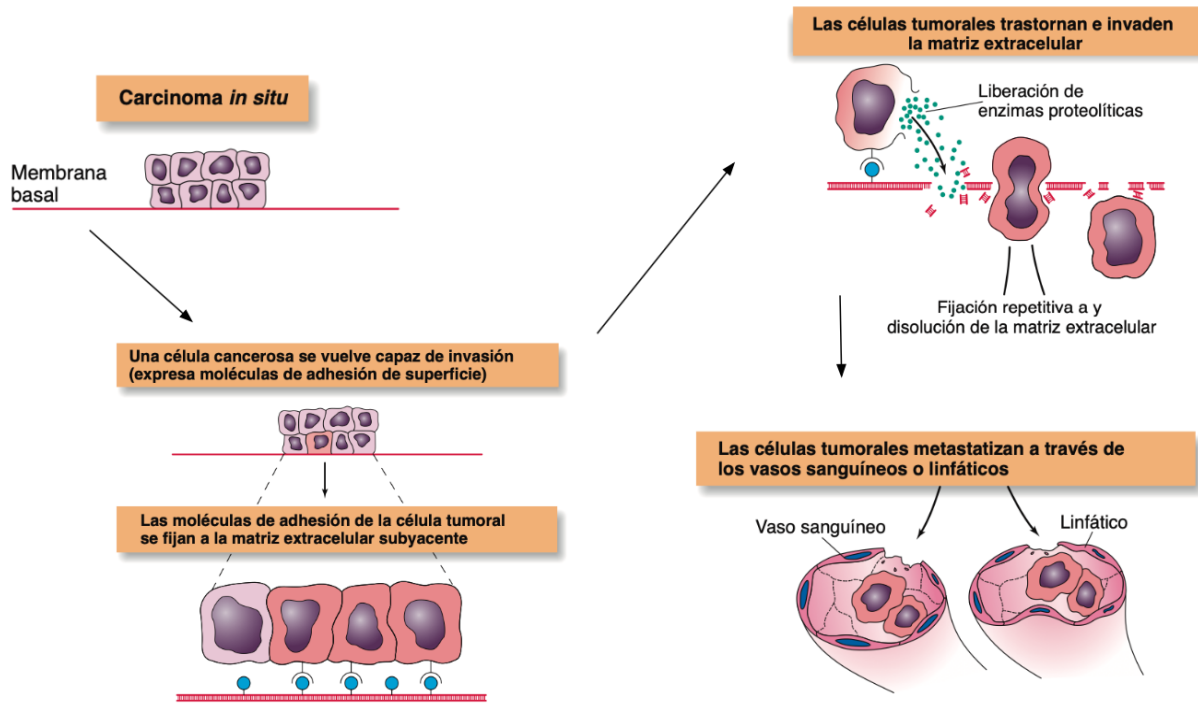


Figura 2. Mecanismo de la metástasis tumoral. Se observan el esquema en el que un tumor maligno entra en la membrana basal e invade el espacio extracelular. Las células tumorales se fijan a la matriz extracelular mediante uniones adherentes como claudinas, cadherinas o integrinas. Seguidamente de las células tumorales salen enzimas proteolíticas con capacidad de degradar la matriz. Su proliferación y extensión se promueve a través de los vasos sanguíneos o linfáticos. Imagen de Rubin, 2012.

Las mutaciones producidas en las CSC pueden proceder de células madre normales que han sufrido una mutación que perturba el control estricto de su autorenovación (ver figura 3), o

derivan de su inmediata progenie que sufre algún cambio genético después del cual, en lugar de desarrollar células diferenciadas maduras, se desdiferencian y readquieren el poder de autorrenovarse (Angosto, 2009).

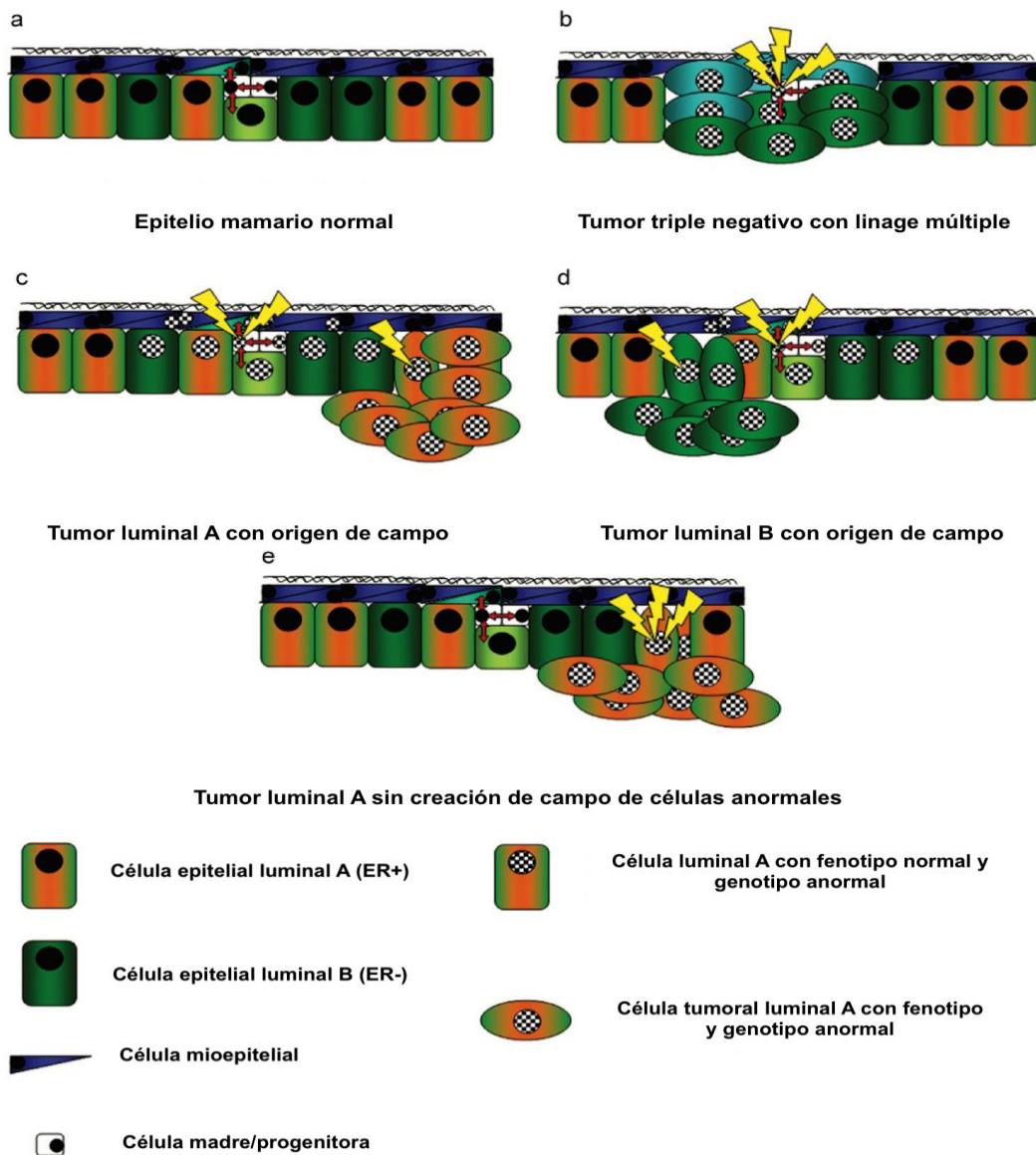


Figura 3. Modelo de los orígenes de los subtipos de cáncer de mama. En **A** se muestra el epitelio mamario normal, compuesto por células mioepiteliales (en azul), ER+ luminal (naranja/verde) y ER- luminal (verde), así como un compartimento progenitor (en blanco). En **B** los tumores triple negativo (*basal-like*) pueden surgir después de la transformación de una célula madre como consecuencia de la acumulación de daño genético (formación de núcleos eclosionados). Los tumores luminales pueden surgir de un campo de células anormales generadas cuando las células madre adquieren daño genético sin realmente transformarse. Una lesión genética final en una célula luminal ER+ (**C**) o ER- célula luminal (**D**) dentro del campo genera un tumor. Alternativamente, si la primera lesión genética en una célula no progenitora promueve su autorrenovación, o si se trata de una célula intrínsecamente longeva, las mutaciones podrían acumularse en una célula diferenciada o amplificadora de tránsito para generar un tumor sin creando un campo de células anormales (**E**). Fuente: Molyneux *et al.*, 2007.

A nivel molecular en el cáncer de mama la hipótesis de que las células madre tienen un ciclo lento *in vivo* ha llevado al uso de la retención de etiquetas de ADN en experimentos de tipo

persecución de pulsos y caza (*Pulse-chase analysis*) para identificar supuestas células madre. En estos experimentos, las células se tratan con [3H]-timidina o bromodesoxiuridina (BrdU), un marcador de ADN, en todas las células durante un período de pulso. En el período de persecución que sigue al pulso de la etiqueta, la etiqueta se pierde cuando las células mueren o se dividen y diluyen la etiqueta entre sus hijas. Sin embargo, en las poblaciones de células madre de vida larga y de ciclo lento, se conserva la etiqueta (Molyneux *et al.*, 2007).

En cuánto al tratamiento administrado hablamos de terapias neoadyuvantes y adyuvantes, es decir, aquellas terapias aplicadas antes de la cirugía y que tienen el objetivo de reducir todo lo posible el tumor para que en el momento de la cirugía se pueda extirpar por completo el tumor, o bien las terapias adyuvantes que se aplican después de realizar la cirugía con el objetivo de eliminar por completo todas aquellas células tumorales que pudieran quedar después de la cirugía.

La medicina de precisión se basa en la diferenciación de subgrupos de pacientes con una cierta patología que se clasifican con el objetivo de hallar un tratamiento más eficaz para cada subgrupo. Este enfoque permitiría tanto a los sanitarios como a los investigadores predecir con mayor firmeza qué tratamiento sería el más eficaz para cada subgrupo. En el cáncer de mama, la división de subgrupos se lleva a cabo mediante técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) que consisten en el uso de anticuerpos para la detección de ciertas proteínas específicas en la membrana plasmática celular y que se pueden utilizar como biomarcadores. De esta forma, es posible definir los siguientes subtipos moleculares de cáncer de mama (ver tabla 2): luminal A, luminal B (que sigue subdividiéndose en luminales B1 o B2), *basal-like* (triple negativo), HER2 positivo y *Claudin-low* (bajo en claudinas) (Skibinski, 2015).

			Biomarcadores					
			RH	RE	PR	HER2	CK5/6	Ki67
Subtipos de pacientes	Luminal A		+	+	+	-	-	<20%
	Luminal B	B1	+	-	-	-	-	>20%
		B2	+	-	-	-	-	*
	Triple negativo		-	-	-	-	+	>20%
	HER2 positivo		-	-	-	+	-	*
	<i>Claudin low</i>		-	-	-	-	*	>20%

Tabla 2. Clasificación de los subtipos tumorales de los pacientes con cáncer de mama en función de la expresión de los biomarcadores de diagnóstico. En + (verde) se expresa y en - (rojo) no se expresa, en * (amarillo) se desconoce la expresión del biomarcador con el subgrupo, >20% (lila) y <20% (naranja).

Tumores luminales subtipo A

El subtipo luminal A se caracteriza por ser RH+, HER2-, ER+, PR+, CK5/6- y con un nivel de Ki67 por debajo del 20%. Se puede determinar mediante ensayos basados en genes y marcadores IHQ. Según Goldhirsch (2011) se adopta un nuevo enfoque basado en subtipos para tratar el cáncer de mama temprano en el entorno adyuvante utilizando niveles de expresión ER, PR, Ki67 y HER2. Los estudios sugieren un valor de pronóstico positivo en comparación con otros subtipos de cáncer de mama (Gao, 2018). Continuando con el estudio de Goldhirsch (2011) los resultados indican que el subtipo luminal A presentaba una respuesta baja frente a la quimioterapia y en su defecto se propone una terapia endocrina para tratar el cáncer de mama mediante el uso de fármacos para reducir los niveles de las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona) o bloqueando la acción de estas hormonas en las células cancerosas. También reduce la proliferación de un carcinoma mamario que se ha diseminado a otras regiones del cuerpo. Hasta la fecha, los tratamientos para luminal A se basan en terapias hormonales, ya sean solas o en combinaciones, que incluyen Tamoxifeno, Fulvestrant, Exemestano o IA (inhibidores de la aromatasa), y otros como Rapamicina (inhibidor de la proteína mTOR), Everolimus, y algunos agentes quimioterapéuticos, incluidos los inhibidores de microtúbulos como T-DM1 (trastuzumab-emtansina), antraciclinas o ciclofosfamida (Abdalla *et al.*, 2020). La combinación de paclitaxel y bevacizumab (inhibidor anti-VEGFR-A) se utiliza en casos de carcinoma más agresivo (Mestres *et al.*, 2017). En lo que respecta al Tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno, es el fármaco más eficaz para el cáncer de mama luminal A. Posee un elevado efecto terapéutico, que se demuestra al unirse con el receptor de estrógenos (RE), provocando un efecto antiproliferativo sobre las células cancerosas mamarias (Abdalla *et al.*, 2020). No obstante, este fármaco puede producir reacciones adversas secundarias importantes, entre ellas un incremento de coágulos sanguíneos, deterioro cognitivo, cambios de humor, depresión y trastornos sexuales (Irrázaval, 2016). En general, la aparición de efectos secundarios y su gravedad depende, entre otros factores, del metabolismo del fármaco administrado y este no es necesariamente igual para todos los pacientes. Un ejemplo es la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, una enzima involucrada en el paso limitante de la ruta de la pentosa fosfato, que genera NADPH. Cuando pacientes con esta deficiencia reciben medicamentos cuya degradación metabólica depende de la vía de la pentosa fosfato el fármaco se acumula a niveles muy altos. De esta manera, una dosis habitual puede provocar reacciones adversas mucho más fuertes o incluso efectos tóxicos (Ryan, 2020). Cabe la posibilidad que entre los pacientes con cáncer de mama existen también diferentes subgrupos que toleran mejor o peor el tamoxifeno. Identificar estos posibles subgrupos entre los pacientes con tumores luminales subtipo A podría ayudar a determinar aquellos pacientes que podrían aprovecharse de la alta eficacia del tamoxifeno sin grandes problemas y los que no lo deberían hacer. Sería otro paso

hacia una medicina de precisión cada vez más personalizada, pero depende de la identificación del biomarcador responsable de las diferencias de tolerancia del tamoxifeno.

Respecto a los datos de supervivencia, se observa una elevada independencia de la edad en función del subtipo tumoral del paciente. Además, se ha visto que las mujeres jóvenes presentaban mayor frecuencia de tumores HER2 positivos y triple negativo, mientras que las mujeres de edad avanzada (entre 70 y 89 años) tenían con mayor frecuencia tumores de tipo luminal A (Johansson *et al.*, 2019). Sin embargo, según Johansson (2019) se asocia la edad joven con un aumento de la mortalidad específica por cáncer de mama subtipo luminal A, mientras que en los ancianos se asoció con un aumento de la mortalidad en todos los subtipos.

Tumores luminales subtipo B

Este subtipo de pacientes presentan prácticamente los mismos biomarcadores que los del luminal A pero con la diferencia en el valor de Ki67, una proteína que se utiliza como marcador de proliferación celular cuya expresión se relaciona con tumores de mama de mal pronóstico. Si es superior al 20% se corresponde a un tumor luminal subtipo B1 y si es independiente será subtipo B2 (además de ser HER2+ amplificado). A partir de lo que se observa en la figura 4 se muestra una descripción general de las vías de señalización bloqueadas o inhibidas con compuestos dirigidos en cánceres luminales de mama subtipo B (Ades *et al.*, 2014). Los inhibidores de la vía PI3K - Akt - mTOR interfieren en múltiples como la supervivencia y proliferación celular, así como en vías del metabolismo y síntesis proteica. Los inhibidores IGF y FGF interactúan con receptores de tirosina quinasa (RTK) en la membrana plasmática; y los inhibidores de CdK intervienen en la proliferación celular a partir de la vía PI3K - Akt - mTOR.

En el ámbito clínico, los cánceres luminales B se diferencian del resto de cánceres luminales según los marcadores de proliferación (Wirapati *et al.*, 2008). Se reconoce que dicho subtipo de cáncer tiene un comportamiento agresivo, con pronóstico similar al de HER2 positivo y triple negativo, mientras que el cáncer de mama luminal A se identifica por tener un resultado clínico más favorable (Sørli *et al.*, 2001). Según Ignatiadis (2009), los primeros 5 años después de su diagnóstico muestran un incremento en la tasa de recaída, que va disminuyendo a lo largo de los años, así como un patrón de diseminación metastásico similar al triple negativo y HER2 positivo.

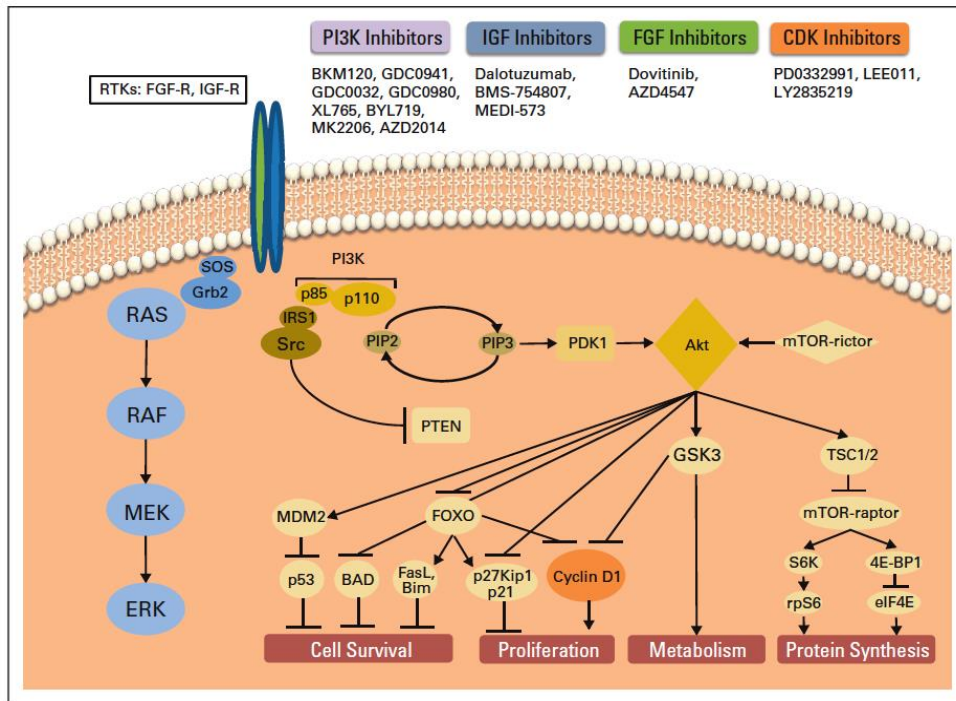


Figura. 4. Vías de señalización bloqueadas con compuestos diana en el cáncer de mama luminal. Cdk, quinasa dependiente de ciclina; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FGF-R, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; IGF-R, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos; PI3K, fosfatidilinositol-3-quinasa; RTK, receptor de tirosina quinasa. Fuente: Ades *et al.*, 2014.

En el mismo estudio, se observó que en una serie de 831 ganglios negativos no tratados en pacientes, el CR de metástasis precoz (en los primeros 5 años) fue de 2,86; por metástasis tardía fue de 0,65 en comparación con la luminal A. Además, este subtipo de cáncer tiene un patrón distintivo de diseminación, con predilección al tejido óseo y en menor grado por el pulmón. Esto coincide con el cáncer de mama luminal A, para el cual el hueso es también el principal sitio metastásico, a pesar de que muestra una baja frecuencia de metástasis a otros sitios (Smid *et al.*, 2008). Otros estudios como el descrito por Ades *et al.*, 2014 comparan la respuesta patológica completa (RPC) después de la administración de quimioterapia neoadyuvante entre los diferentes tipos de cáncer de mama. Los resultados obtenidos son los que se muestran en la tabla 3:

Fármaco	Resultados clínicos RPC (%)			
	Luminal A	Luminal B	HER2 positivo	Triple negativo
P-FAC	7	7	45	45
AC + Taxano	0	15	36	27
AC o DX	1	4	54	67
AC-P	5	13	55	34
Antraciclina o Taxano	1,8	1,4	33,3	30,4
FEC, DC o DE	0	8,7	22,2	24,4
AD	3	3	32	34

Tabla 3. Valores de RPC en tratamiento de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama luminal B. Abreviaturas: **AC**, doxorubicina + ciclofosfamida; **AC-P**, doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel; **AD**, doxorubicina + docetaxel; **DC**, docetaxel + carboplatino; **DE**, docetaxel + epirubicina; **DX**, docetaxel + capecitabina; **FEC**, fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida; **P-FAC**, paclitaxel, fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. El paclitaxel se une a la subunidad beta de la tubulina estabilizando la red de microtúbulos y previniendo su despolimerización. El fluorouracilo se une de forma covalente a la enzima timidilato sintasa, cuya función radica en la síntesis de nucleótidos de timina. La doxorubicina se intercala en el ADN inhibiendo la enzima topoisomerasa II en el proceso de transcripción. Las antraciclinas o taxanos son agentes citostáticos con funciones similares a la doxorubicina. La ciclofosfamida se trata de un agente alquilante con función antineoplásica que se intercala en el ADN dañándolo y ocasionando la muerte celular. Fuente: Ades *et al.*, 2014.

Tumores triple negativo (*Basal-like*)

Otro subgrupo de pacientes presentan una combinación de los siguientes biomarcadores: CK5/6+, Ki67 superior al 20% y un marcador basal que se expresa en función de su presencia u ausencia. Presentan una deficiencia en el receptor de progesterona, EGFR2 humano y la expresión del receptor de estrógenos (Liedtke *et al.*, 2008). Se considera el subtipo tumoral más agresivo de los carcinomas mamarios, siendo responsable del 10-15% de los casos diagnosticados en mujeres de origen caucásico (Foulkes *et al.*, 2010). Más del 75% de las mujeres con este tipo de tumor son portadoras de una mutación en el gen BRCA1 (*breast cancer susceptibility protein 1*), característico por ser susceptible al cáncer de mama, y por el cuál se ha relacionado con un fenotipo triple negativo (Reis-Filho, 2008). A diferencia de las mujeres sin cáncer, las que lo desarrollan alcanzan la menarquia a una edad muy temprana, así como un índice de masa corporal (IMC) más alto durante los años previos a la menopausia y una duración menor de la lactancia materna (Yang *et al.*, 2007). Además, se ha visto que en contraste con el riesgo del cáncer de mama luminal A, el riesgo de cáncer de mama triple negativo aumenta con el diámetro de la cintura a la cadera (Foulkes *et al.*, 2010). Su pronóstico se describe como el carcinoma mamario primario más invasivo con una alta tasa de recurrencia y un mal pronóstico, en concreto durante los primeros cinco años de la enfermedad (Badowska, 2016). Según Badowska (2016), estos resultados se basan en función de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) media, que se define como el

periodo de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la progresión del tumor, que es de solo 1 año siendo muy particular la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales. La medicina de precisión es un proceso continuo, ya que dentro de los triple negativos se ha encontrado un nuevo subgrupo rico en interferón (*Interferon-rich*), que engloba los tumores con un pronóstico considerablemente mejor que el asociado con otros cánceres de mama triple negativos (Foulkes *et al.*, 2010). A pesar de ello, todavía son desconocidos los fármacos o terapias dirigidas con los que se podría combatir.

A nivel celular, el cáncer de mama triple negativo muestra un perfil de marcadores de superficie celular caracterizado por el fenotipo CD44+ CD24- (en el que CD44 se expresa en niveles elevados pero los niveles de CD24 son prácticamente indetectables) y la expresión de la aldehído deshidrogenasa 1 (ALDH1A1) (Morrison *et al.*, 2008). La expresión de CD44 también está regulada positivamente en subpoblaciones de células cancerosas y se reconoce como un biomarcador molecular para las CSC (Yin *et al.*, 2016). CD44 y CD24 son glucoproteínas de la superficie celular transmembrana implicadas en las interacciones célula-célula y adhesión celular, hecho que explica el motivo de la metástasis en tejidos tumorales y su comportamiento agresivo (Chen *et al.*, 2018).

En cuanto a la supervivencia, los pacientes con un carcinoma mamario triple negativo, a diferencia del resto de tumores de mama, presentan una SLP muy baja durante los primeros 5 años después de su diagnóstico (Liedtke *et al.*, 2008). Pasados 10 años, según la figura 5 la probabilidad de recaída es más elevada en cánceres ER+ que en ER-. Por ello, a pesar de que se trate de un tipo de cáncer muy agresivo, en muchos de ellos el tratamiento llega a ser efectivo (Cheang *et al.*, 2008).

Según un estudio de Colleoni *et al.*, 2010, la administración de quimioterapia como neoadyuvante resulta ser mucho más eficaz con valores de RPC excelentes, a diferencia de los que presentan la patología de forma residual después del tratamiento. Además, en este mismo estudio (tabla 4) se sugiere que la combinación de docetaxel o paclitaxel con fármacos adyuvantes como las antraciclinas pueden presentar mejor pronóstico en subtipos de cáncer HER2 positivo y triple negativo.

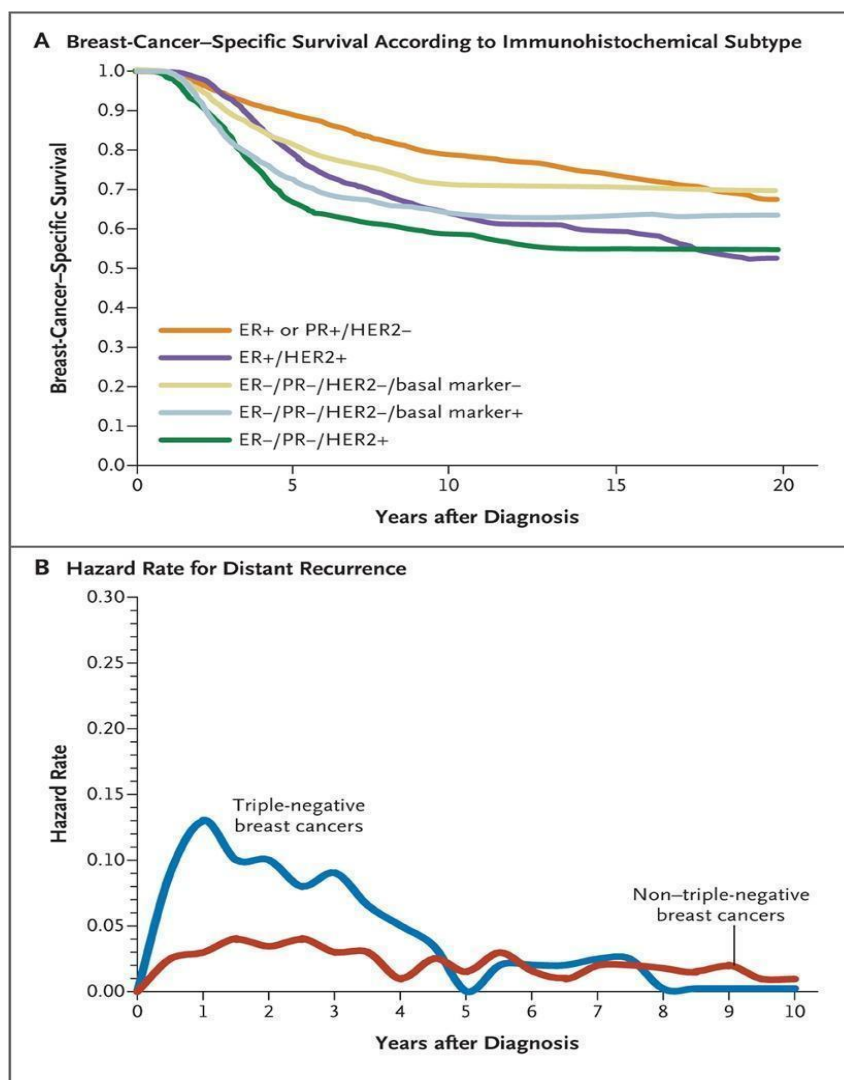


Figura 5. Ratio de supervivencia después de realizar el diagnóstico de cáncer de mama. En **A** se observa la tasa de supervivencia en función del subtipo de tumor de mama. Se puede apreciar la baja tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de mama luminal B2 (lila), HER2+ (verde) y triple negativo (amarillo y azul), a diferencia del luminal A (naranja) que presenta mejor pronóstico. En **B** se observa la tasa de riesgo de recurrencia entre carcinomas triples negativo (azul) y otros subtipos (rojo). Imagen de Foulkes *et al.*, 2010.

	Resultados clínicos			
	Fármaco	nº de pacientes	nº eventos de recaída	Incidencia acumulada de recaída a los 10 años
Triple negativo	Sin CMF	133	49	36±4
	CMF	170	38	21±3
HER2 positivo	Sin CMF	54	22	41±7
	CMF	65	17	27±6

Tabla 4. Valores de incidencia acumulada en recaída de la enfermedad según subtipo tumoral triple negativo y HER2 positivo en función de la administración del fármaco CMF (ciclofosfamida-metotrexato-fluorouracilo). Fuente: Colleoni *et al.*, 2010.

Otro estudio en fase experimental sugiere la administración de cisplatino y carboplatino como neoadyuvante para los tumores triple negativo y su relación con la disfuncionalidad del gen BRCA1 en la reparación del ADN (Cheang *et al.*, 2009). Los resultados iniciales muestran elevadas tasas de RPC en pacientes con triple negativo y mutación en gen BRCA1. Sin embargo, cada vez suena más interesante la diana terapéutica basada en la enzima PARP (poli ADP-ribosa polimerasa). Esta enzima nuclear tiene función reparadora de roturas del ADN e interviene en apoptosis o muerte celular programada. En los primeros ensayos clínicos con fármacos inhibidores de PARP se han visto resultados prometedores en aquellos tumores con el gen BRCA1 mutado (Fong *et al.*, 2009). En dicho ensayo clínico, se combinó el inhibidor PARP denominado olaparib con quimioterapia de gemcitabina y carboplatino y se observaron mejoras claramente significativas en la reducción del tumor, tal y como se muestra en la tabla 5 y la figura 6.

Resultados clínicos					
Fármaco	Tasa de regresión (%)	p.valor	SLP (meses)	CR	SG (meses)
sin OGC	16	0,002	3,3	0,34	7,2
OGC	48		6,9		12,2

Tabla 5. Comparación de resultados de la tasa de regresión, SLP, CR y SG entre los tratamientos con y sin OGC (olaparib-gemcitabina-carboplatino). Datos obtenidos por Robson *et al.*, 2017.

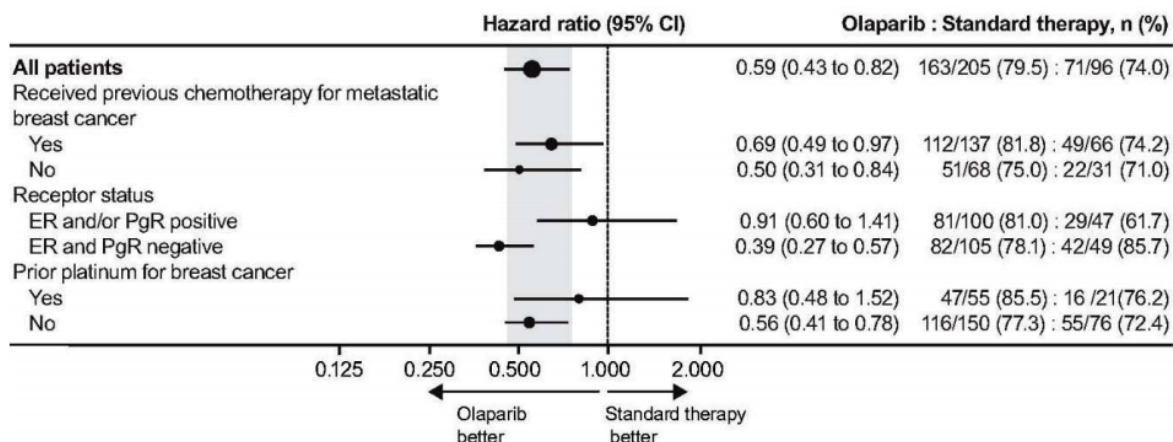


Figura 6. Análisis del coeficiente de riesgo de los pacientes con cáncer de mama comparando el tratamiento de Olaparib y la terapia estándar. Fuente de Foulkes *et al.*, 2010.

Los datos de supervivencia libre que se muestran en la tabla 4 y en contraste con lo que se observa en la figura 7, la SLP mejora significativamente con el tratamiento olaparib que con la terapia estándar.

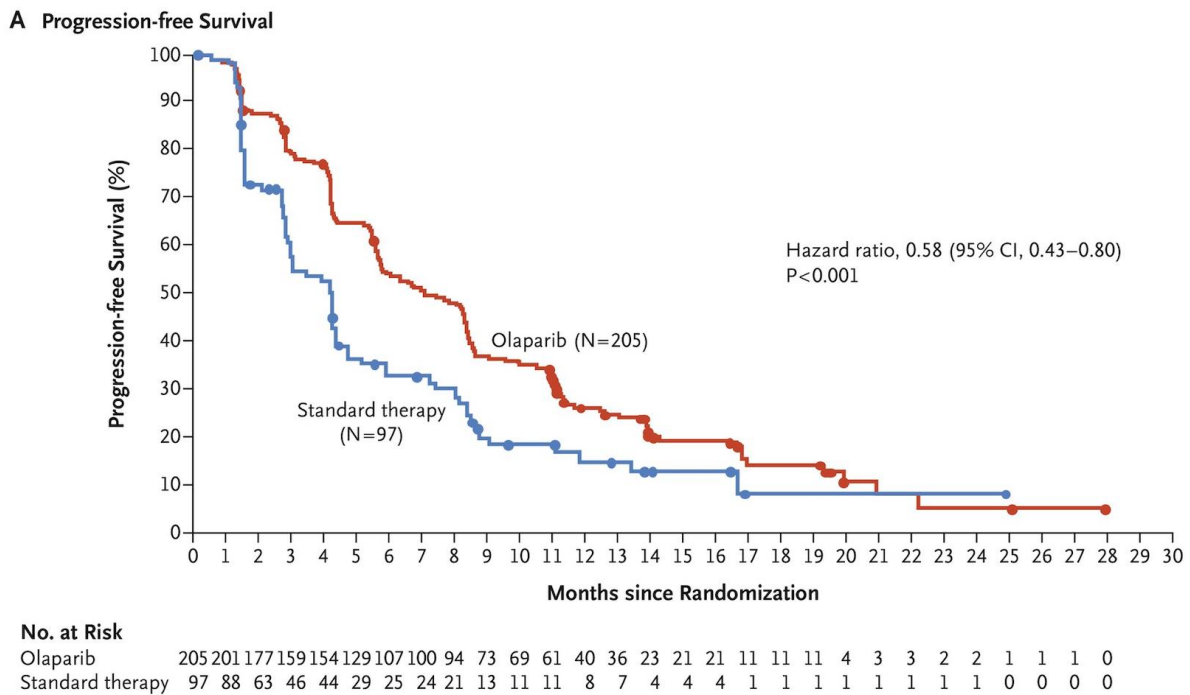


Figura 7. Estimación de la SLP de Kaplan-Meier entre el tratamiento olaparib y la terapia estándar en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Imagen de Robson *et al.*, 2017.

Tumores HER2 positivos

Tal y como su propio nombre indica, los pacientes con este subtipo tumoral presentarán únicamente el marcador HER2+ (figura 8). En general, el cáncer de mama HER2 positivo se asocia con un fenotipo celular agresivo, con una elevada tasa de recurrencia y resultados de supervivencia muy bajos (Choong *et al.*, 2020).

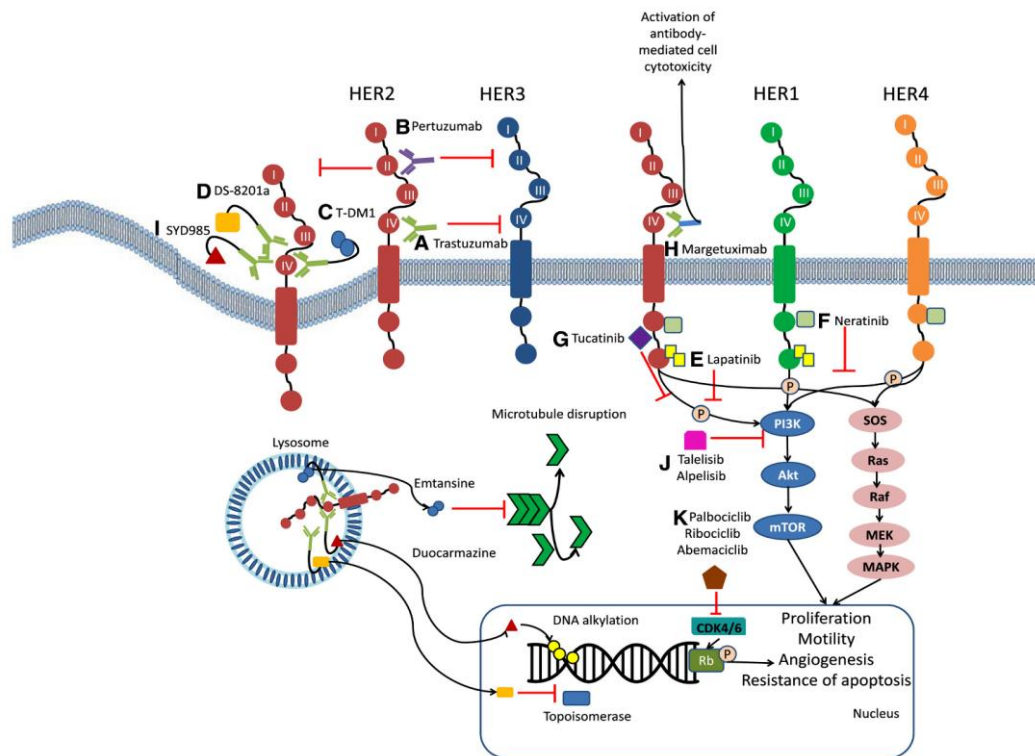


Figura 8. Varios modelos de mecanismos de acción de terapias terapéuticas nuevas y estándar dirigidas por HER2. El tratamiento estándar incluye: **(A)** trastuzumab (en verde), que se une al subdominio IV de la membrana extracelular de HER2, lo que conduce a la inhibición de la señalización de HER2; **(B)** pertuzumab (violeta), que se une al subdominio II de HER2, evitando la homodimerización y heterodimerización con HER2 y HER3; **(C)** T-DM1, un CAF en el que trastuzumab se une a emtansina, un inhibidor de microtúbulos, y el resto de emtansina (marcados como círculos azules) se libera después de la fagocitosis del CAF en lisosomas intracelulares; **(D)** DS-8201a (trastuzumab deruxtecan), otro CAF que combina trastuzumab y deruxtecan (marcado como un rectángulo naranja), un potente inhibidor de la topoisomerasa I; **(E)** lapatinib, que es un inhibidor reversible de la tirosina quinasa (TKI) de HER1 y HER2 que inhibe las vías de señalización aguas abajo (*downstream*), incluidas PI3K, Akt y Ras / MAPK, entre otras vías; **(F)** neratinib (marcado como cuadrado verde), otro TKI que inhibe HER1, HER2 y HER4; y **(G)** tucatinib (en cuadrado lila), un TKI de HER2 específico. Las terapias en investigación incluyen: **(H)** Margetuximab, un CAF que combina trastuzumab con un dominio FC- γ modificado, lo que conduce a la activación de células T y citotoxicidad celular mediada por anticuerpos; **(I)** SYD985, un CAF que combina trastuzumab y duocarmazina, un agente alquilante del ADN, lo que resulta en una disminución de la proliferación celular; **(J)** los inhibidores de PI3K taselsib y alpelisib; e inhibidores de CDK4 y CDK6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib), todos ellos forman parte de ensayos clínicos que investigan dianas alternativas. Imagen de Choong *et al.*, 2020.

A principios del siglo XXI, los resultados de los estudios de referencia habían demostrado que la quimioterapia junto con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a HER2, mejoró significativamente la SLP y supervivencia global (SG) tanto en estadios iniciales como avanzados. Por lo tanto, los tratamientos basados en trastuzumab se convirtieron en el centro de atención (Romond *et al.*, 2005). Teniendo en cuenta estos avances, aproximadamente el 20% de los pacientes con recaída de cáncer de mama en estadio temprano (EBC), y el 15% de los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo presentan una recaída

primaria o resistencia secundaria a las terapias dirigidas con trastuzumab (Lux *et al.*, 2018). Por ello, la investigación se ha centrado en la búsqueda de estrategias para superar la resistencia a las terapias dirigidas por HER2, con el objetivo de mejorar aún más los resultados de los pacientes. De acuerdo con Choong (2020), existen 6 agentes dirigidos a HER2 aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para su uso en el cáncer de mama HER2 positivo ya sea metastásico o en estadio temprano (ver tablas 6, 7 y 8): trastuzumab; pertuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a HER2; neratinib, un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) con potencial antineoplásico; tucatinib, otro tipo de TKI selectivo para HER2; y 2 conjugados anticuerpo-fármaco (CAF): trastuzumab-emtansina (T-DM1) y trastuzumab-deruxtecan (DS-8201a).

Fármaco	Mecanismo de acción	Ajuste de tratamiento	Resultados clínicos	Año aprobado
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a dominio de membrana externa de HER2	Adyuvante HER2 + EBC	SSE aproximadamente 80% (p-valor < 0,001) con un 33% de reducción de riesgo de muerte (p-valor = 0,015)	2006
Pertuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a l subdominio HER2, evitando formación de homo o heterodímero	Adyuvante HER2 + EBC	SLE a 3 años en un 93,2% combinación de trastuzumab + pertuzumab + quimioterapia (p-valor = 0,02)	2017
Neratinib	TKI oral irreversible para HER1, HER2 y HER4	Adyuvante HER2 + EBC	SLE a 2 años se favorece el tratamiento de neratinib frente al placebo (p-valor = 0,0091)	2017
Trastuzumab- emtansina (T-DM1)	CAF con trastuzumab unido a maitansinoide, un agente disruptor de microtúbulos	Previo tratamiento neoadyuvante y después adyuvante HER2 + EBC	SLE favorece a T-DM1 frente al trastuzumab (p-valor < 0,0001)	2019

Tabla 6. Fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano. Fuente: Choong *et al.*, 2020.

Fármaco	Mecanismo de acción	Línea de terapia	Resultados clínicos	Año aprobado
Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a)	CAF anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado + trastuzumab unido a inhibidor de la topoisomerasa I.	Tercera línea	Previa a la administración de DS-8201a los participantes del estudio recibieron un neoadyuvante T-DM1. La SLP observada fue de 16,4 meses con un IC del 95%. Además se observaron efectos adversos tales como citopenias de bajo grado y presencia de tóxicos intestinales.	2019

Tucatinib	TKI para HER2 muy selectivo.	Tercera línea	<p>Previa a la administración de Tucatinib los participantes del estudio recibieron un neoadyuvante T-DM1.</p> <p>Aproximadamente el 50% de los pacientes presentaban metástasis cerebral sin tratar. Se observó una SLP de 7,8 meses frente a 5,6 meses del grupo control (p-valor < 0,00001) y una SG media de 21,9 meses frente a 17,4 meses del grupo control. Se observaron efectos adversos esperados de diarrea, así como niveles altos de aspartato, alanina aminotransferasa y eritrodisestesia en el brazo donde se administró Tucatinib.</p>	2020
------------------	------------------------------	---------------	--	------

Tabla 7. Fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Fuente: Choong *et al.*, 2020.

Fármaco	Mecanismo de acción	Resultados clínicos
Margetuximab	Anticuerpo dirigido a HER2 modificado para inducir toxicidad celular dependiente de anticuerpos a través de su unión a las células tumorales.	Se comparó su eficacia frente al Trastuzumab (ambos combinados con quimioterapia). Los resultados obtenidos revelaron una SLP de 5,8 meses frente a 4,9 de Trastuzumab (p-valor =0,03), así como una SG más elevada en pacientes con Margetuximab frente a los de Trastuzumab (21,6 meses frente 19,8 meses, con un p-valor de 0,326). Se considera en un futuro evaluar Margetuximab combinado con inmunoterapia y ser aprobada por la FDA. Se observaron efectos adversos de grado 3.
Azetolizumab	Inhibidor de punto de control inmunitario que impide la acción de proteínas control de los linfocitos T. Este bloqueo hace que los linfocitos T destruyan mejor las células cancerosas.	Se comparó Atezolizumab + T-DM1 frente a solo T-DM1. La SLP incrementó en 8,5 meses en el tratamiento combinado mientras que el tratamiento con solo T-DM1 mostró una SLP de 4,9 meses y una SG a 1 año del 89,1% en el tratamiento combinado. Se observaron efectos adversos de grado 3 tales como trombocitopenia en gran medida y dolor abdominal y convulsiones ambos en menor grado.
Pozotinib	Inhibidor TKI inespecífico de HER1, HER2 y HER4.	Se hizo un estudio de monofármaco solo Pozotinib. La SLP fue de 4,04 meses (p-valor =0,001). Se observaron mutaciones en PIK3CA que explicarían la causa de la reducción de la supervivencia de los pacientes. También se observaron efectos adversos en gran medida como diarrea, estomatitis y aparición de erupciones cutáneas.
Ribociclib	Inhibidor CdK 4 y 6.	Se combinó con T-DM1 + Trastuzumab + Fulvestrant y se observó una SLP de 12,5 meses, así como efectos adversos tales como neutropenia, infecciones y anemia en menor medida.
Alpelisib	Inhibidor de PIK3Ca	Combinación de Alpelisib + T-DM1. Resultado de la SLP

		de unos 6 meses. Se observaron efectos adversos como hiperglucemia, erupciones cutáneas y pérdida de peso.
--	--	--

Tabla 8. Resultados clínicos de los ensayos que evaluaron nuevas terapias dirigidas para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Fuente: Choong *et al.*, 2020.

A partir de los resultados observados se puede decir que aquellos tratamientos combinados con más de un fármaco presentan un mayor índice de SLP y SG poblacional, así como aquellos tratamientos combinados con un neoadyuvante como puede ser T-DM1 o bien mediante la administración de adyuvantes. También cabe destacar la importancia del mecanismo molecular de cada fármaco, ya que no se generan las mismas reacciones adversas con un fármaco de tipo CAF que uno de tipo TKI. Según los resultados observados aquellos fármacos como tucatinib presentaron sintomatología más severa a diferencia de aquellos tratamientos basados en anticuerpos monoclonales CAF, los cuales presentaban efectos adversos de bajo grado. En cuanto a los ensayos clínicos estudiados en dicho artículo de Choong *et al.*, 2020, los tratamientos basados en CDK e inhibidores de PIK3C α presentaron mejores pronósticos clínicos en base a los resultados de los SLP. No obstante, se observaron efectos adversos más severos a diferencia de los ensayos con tratamientos basados en inhibidores de puntos de control inmunitario como azetolizumab el cual bloquea la acción de las proteínas punto de control generadas por los linfocitos T, permitiendo una mayor capacidad destructiva hacia las células cancerosas.

Tumores Claudin-low

Al principio cuando se descubrió este tipo de cáncer de mama se consideraba un segundo subtipo derivado de los pacientes con tumores triple negativo debido que presentan los mismos marcadores. Sin embargo, tiempo después se catalogó como un subtipo de pacientes diferente debido que expresaban 40 genes relacionados con respuesta inmune celular, que en el caso del triple negativo no se encontraba. Clínicamente se consideran carcinomas de alto grado. Alrededor del 20% presentan ER positivos. Los tumores bajos en claudinas se caracterizan por una baja inestabilidad genómica basada en una elevada carga mutacional y en niveles de proliferación, así como altos niveles de infiltración de linfocitos y células inmunitarias estromales (Fougner *et al.*, 2020). Las claudinas son proteínas integradas en las zonas de oclusión (“Zonula occludens”) como uniones herméticas o estanca entre las células del epitelio y del endotelio, creando una impermeabilidad para el flujo de sustancias entre células vecinas. Por ello, este subtipo de tumores de mama presenta una baja expresión de genes de adhesión célula-célula (Prat *et al.*, 2010). Los datos de prevalencia sugieren que muestra una gran variabilidad que oscila entre el 1,5 y el 14% de los tumores en las cohortes de cáncer de mama (Sabatier *et al.*, 2014). Se relaciona este subtipo de carcinoma mamario

con la expresión del gen MKI67 al observarse diferencias significativas de su expresión con otros subtipos (Fougner *et al.*, 2020). En cuanto al pronóstico, los tumores bajos en claudinas se caracterizan por ser agresivos, sin embargo no existen evidencias que indiquen un bajo nivel de claudinas afecte a la SLP en pacientes con cáncer de mama (Sabatier *et al.*, 2014). A su vez, Sabatier describe que a la hora de llevar a cabo un diagnóstico, se ha visto que este subtipo de tumores aparecen en mayor medida en pacientes jóvenes. Para el tratamiento se ha identificado un esteroide natural (figura 9) obtenido a partir del purificado de una esponja del género *Topsentia* sp. llamado trisulfato de topsentinol L (TTL) y por el que se demuestra que al aplicarse en líneas celulares de cáncer de mama bajo en claudinas y en triple negativo con TTL se condujo a la inhibición de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK) y la serina-treonina quinasa 1 (CHEK1) (El-Chaar *et al.*, 2021).

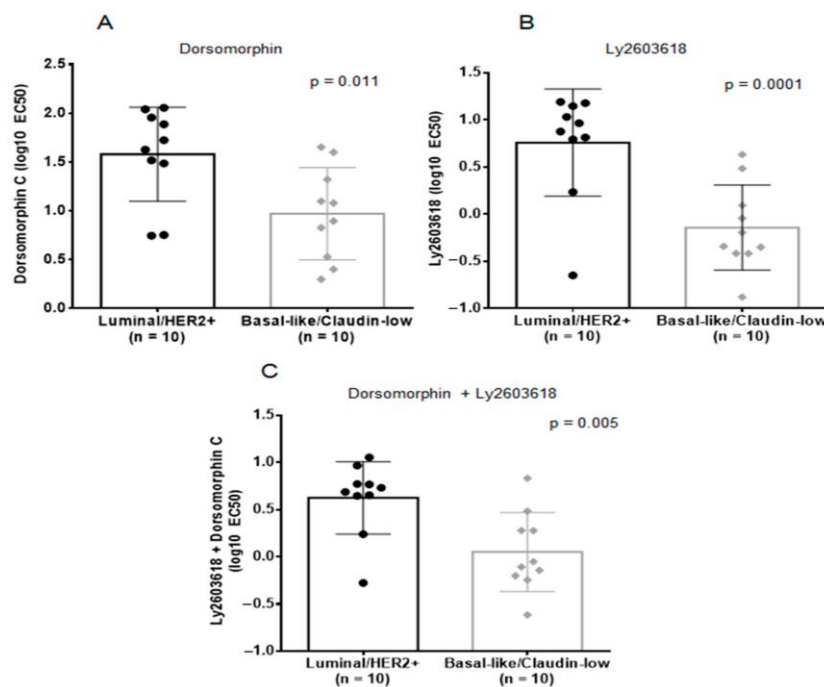


Figura 9. Resultados de la inhibición de AMPK usando Dorsomorfina (A), como inhibidor de CHEK1 se usó Lys2603618 (B) y en C el combinado de ambos inhibidores contra las líneas celulares de cáncer de mama triple negativo y bajo en claudinas. Se comparó el mismo procedimiento pero con líneas celulares de cáncer de mama Luminal y HER2+. Los tres tratamientos mostraron diferencias significativas en función del tipo de línea celular tratada.

AMPK es una enzima que interviene en el control del balance energético a partir del aumento de la ratio AMP/ATP de las células; y CHEK1 es una proteína específica que se une al dominio fosfatasa cdc25, gran regulador del ciclo celular, para la entrada de la célula en mitosis. A pesar de los resultados mostrados, se indica que el TTL no sería un buen candidato para el desarrollo de fármacos antitumorales debido a su reducida capacidad de eficacia y potencial.

Fármacos												
		Tam	Exe	Rap	Cic	Pac	Dox	Flu	Ola	Ner	Car	Tra
	Luminal A	+++	+++	+++	+	+	++	+	-	++	+	+++
	Luminal B	+++	+	+++	+	++	++	++	-	++	++	+
Subtipos de pacientes	Triple negativo	++	+	-	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+
	HER2 positivo	+	++	++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++
	<i>Claudin low</i>	+	-	-	-	+++	++	-	-	-	++	+++

Tabla 9. Clasificación a modo de resumen de los diferentes tipos de fármacos en función de su eficacia respecto a cada tipo de subgrupo de pacientes con cáncer de mama. **Tam** (Tamoxifeno), **Exe** (Exemestano), **Rap** (Rapamicina), **Cic** (Ciclofosfamida), **Pac** (Paclitaxel), **Dox** (Doxorrubicina), **Flu** (Fluorouracilo), **Ola** (Olaparib), **Ner** (Neratinib), **Car** (Carboplatino), **Tra** (Trastuzumab). La clasificación se ha llevado a cabo siguiendo el siguiente criterio: - (no descrito, rojo), + (poca efectividad, naranja), ++ (efectividad moderada, amarillo) y +++ (muy eficaz, verde).

Distribución del cáncer de mama por género

El cáncer de mama masculino es una patología poco común que representa un porcentaje por debajo del 1% de todos los cánceres de mama invasivos. Por ello, las estrategias para la determinación de un tratamiento efectivo para hombres con cáncer de mama se extrapola en base a ensayos clínicos que incluyen además mujeres. La mayoría de los cánceres de mama en hombres consisten en carcinomas ductales invasivos ER+ y HER2- (Goldhirsch *et al.*, 2011). Se ha visto que entre el 5 y 10% de los hombres con una mutación en el gen BRCA2 pueden llegar a desarrollar un carcinoma mamario (Evans *et al.*, 2010). Las condiciones que alteran la proporción de estrógeno a andrógeno se han relacionado con el riesgo de cáncer de mama en los hombres (Ruddy, 2013). Probablemente por la falta de conocimiento de la patología y los retrasos en el diagnóstico, la mayoría de los estudios sugieren que a los hombres se les diagnostican tumores en estadio avanzado y tienen un pronóstico general más precario (Nahleh *et al.*, 2007). Para el tratamiento, a pesar de no ser del todo claro y se requiere más investigación, se han visto resultados positivos con el uso de terapias adyuvantes basadas en antraciclinas como doxorrubicina (Giordano, 2005). Además, el mismo estudio destaca el uso de terapias endocrinas adyuvantes como tamoxifeno, con unos valores de SLP mejorados y similares a los obtenidos en estudios con mujeres.

Conclusiones

Sin ser consciente de la medicina de precisión la oncología clásica ya aplicaba este concepto, aunque de una forma muy rudimentaria, ya que un cáncer de mama no se trataba igual que un cáncer de cerebro, pero la única división en subgrupos que se hizo fue a través del tejido de origen. Hoy en día sabemos que esta distinción no es la única posible porque se ha seguido dividiendo el cáncer de mama en más subtipos no por el origen celular, sino por la identificación de biomarcadores específicos que consisten en proteínas de la membrana plasmática de las células tumorales.

Se ha comprobado que esta nueva estrategia es necesaria y fundamental para hallar diferentes subgrupos de tumores de mama y elaborar una rigurosa clasificación en base a sus factores de riesgo, diagnóstico, pronóstico y terapias dirigidas con evidencias científicas de su eficacia en los pacientes con la patología. Se ha sugerido además la creación de más subgrupos dentro de estos, como es el caso del tumor rico en interferón (triple negativo). Además, hay otra posibilidad de crear subgrupos que aún no se ha explotado, como la tolerancia al fármaco, que se da como resultado de una administración continuada, generando en la persona una menor sensibilidad hacia ella, con lo que se necesitarían dosis más elevadas para producir los mismos efectos.

La medicina de precisión en cáncer de mama ha permitido un pronóstico diferencial en los distintos subgrupos de la patología y protocolos de tratamientos más eficaces para estos subtipos. Sin embargo aún queda mucho potencial, pero la premisa imprescindible para personalizar aún más el tratamiento es la identificación de nuevos biomarcadores con relevancia clínica en cáncer de mama.

Referencias

Abdalla, A.N., et al. (2020). "Significance of Targeting VEGFR-2 and Cyclin D1 in Luminal-A Breast Cancer", *Molecules*, 25(20), p.p. 4606.

Ades, F., et al. (2014). "Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives", *Journal of Clinical Oncology*, 32(25), p.p. 2794-2803.

Allison, K.H., et al. (2014). "Heterogeneity and cancer", *Oncology (Williston Park)*, 28(9), p.p. 772-8.

Álvarez Hernández, C., et al. (2014). "Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/IV)", *SEMERGEN, Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista*, p.p. 460-472.

Angosto, M.C. (2009). "Células madre y cáncer", *Anales de la Real Academia de Doctores de España*, 13(1), p.p. 61-82.

Araújo, T., et al. (2017). "Classification of breast cancer histology images using convolutional neural networks", *PLoS One*, 12(6), e0177544.

Arnedos, M., et al. (2015). "Precision medicine for metastatic breast cancer—limitations and solutions", *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(12), p.p. 693-704.

Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) [Internet]. Madrid. 2019 [revisado; consultado].

Badowska-Kozakiewicz, A.M. & Budzik, M.P. (2016). "Immunohistochemical characteristics of basal-like breast cancer", *Contemporary Oncology*, 20(6), p.p. 436.

Bettaieb, A., et al. (2017). "Precision medicine in breast cancer: reality or utopia?", *Journal of Translational Medicine*, 15(1), p.p. 1-13.

Cheang, M.C., et al. (2008). "Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype", *Clinical Cancer Research*, 14(5), p.p. 1368-1376.

Cheang, M.C., et al. (2009). "Anthracyclines in basal breast cancer: the NCIC-CTG trial MA5 comparing adjuvant CMF to CEF", *Journal of Clinical Oncology*, 27(15), p.p. 519-519.

Chen, C., et al. (2018). "The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications". *Journal of Hematology & Oncology*, 11(1), p.p. 1-23.

Choong, G.M., et al. (2020). "Evolving standards of care and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(5), p.p. 355-374.

Colleoni, M., et al. (2010). "Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer", *Journal of Clinical Oncology*, 28(18), p.p. 2966.

El-Chaar, N.N., et al. (2021). "Topsentinol L Trisulfate, a Marine Natural Product That Targets Basal-like and Claudin-Low Breast Cancers", *Marine Drugs*, 19(1), p.p. 41.

Evans, D.G.R., et al. (2010). "Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers", *Journal of Medical Genetics*, 47(10), p.p. 710-711.

Ferlay, J., et al. (2013). "Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012", *European Journal of Cancer*, 49(6), p.p. 1374-1403.

Fong, P.C., et al. (2009). "Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers", *New England Journal of Medicine*, 361(2), p.p. 123-134.

Fougner, C., et al. (2020). "Re-definition of claudin-low as a breast cancer phenotype", *Nature Communications*, 11(1), p.p. 1-11.

Foulkes, W., et al. (2010). "Triple-negative breast cancer", *New England Journal of Medicine*, 363, p.p. 1938-48.

Gao, J.J., & Swain, S.M. (2018). "Luminal A breast cancer and molecular assays: a review", *The oncologist*, 23(5), p.p. 556.

Giordano, S.H. (2005). "Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 104(11), p.p. 2359-2364.

Goldhirsch, A. et al. (2011). "Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011", *Annals of Oncology*, 22, p.p. 1736–1747.

Ignatiadis, M., et al. (2009). "A Meta-Analysis of Gene Expression Profiling Studies Identifies Clinically Relevant Oncogenic Pathways in Basal-Like Breast Cancer", *Cancer Research*, 69(24), p.p. 106-106.

Irarrázaval, O.M., & Gaete, G.L. (2016). "Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence", *Revista Medica de Chile*, 144(10), p.p. 1326-1335.

Johansson, A.L., et al. (2019). "Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort", *International Journal of Cancer*, 144(6), p.p. 1251-1261.

Liedtke, C., et al. (2008). "Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer", *Journal of Clinical Oncology*, 26, p.p. 1275–81.

Lüönd, F., et al. (2021). "Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression", *British Journal of Cancer*, p.p. 1-12.

Lux, M.P., et al. (2018). "Therapy landscape in patients with metastatic HER2-positive breast cancer: data from the PRAEGNANT real-world breast cancer registry", *Cancers (Basel)*, 11, p.p. 10.

Mestres, J.A., et al. (2017). "Defining the optimal sequence for the systemic treatment of metastatic breast cancer", *Clinical and Translational Oncology*, 19(2), p.p. 149-161.

Molyneux, G., et al. (2007). "Common Molecular Mechanisms of Mammary Gland Development and Breast Cancer", *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(24), p.p. 3248-3260.

Morrison, B.J., et al. (2008). "Breast cancer stem cells: implications for therapy of breast cancer", *Breast Cancer Research*, 10(4), p.p. 1-14.

Nahleh, Z.A., et al. (2007). "Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis", *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 109(8), p.p. 1471-1477.

Prat, A. et al. (2010). "Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer", *Breast Cancer Research*, p.p. 12

- Reis-Filho, J.S., & Tutt, A.N.J. (2008). "Triple negative tumours: a critical review", *Histopathology*, 52(1), p.p. 108-118.
- Robson, M., et al. (2017). "Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation", *New England Journal of Medicine*, 377(6), p.p. 523-533.
- Romond, E.H., et al. (2005). "Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer", *New England Journal of Medicine*, 353, p.p. 1673-1684.
- Rubin, R., & Strayer, D.S. (2012). *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. (6a ed, p.p 193).
- Ruddy, K.J., & Winer, E.P. (2013). "Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship", *Annals of oncology*, 24(6), p.p. 1434-1443.
- Ryan, K., & Tekwani, B.L. (2020). "Current investigations on clinical pharmacology and therapeutics of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency", *Pharmacology & Therapeutics*, p.p. 107788.
- Sabatier, R., et al. (2014). "Claudin-low breast cancers: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization", *Molecular Cancer*, 13, p.p. 228.
- Skibinski, A., & Kuperwasser, C. (2015). "The origin of breast tumor heterogeneity", *Oncogene*, 34(42), p.p. 5309-5316.
- Smid, M., et al. (2008). "Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse", *Cancer Research*, 68(9), p.p. 3108-3114.
- Stingl, J., et al. (2006). "Deciphering the mammary epithelial cell hierarchy". *Cell Cycle*, 5, p.p. 1519–22.
- Stingl, J., et al. (2005). "Epithelial progenitors in the normal human mammary gland", *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 10, p.p. 49–59.
- Sørli, T., et al. (2001). "Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), p.p. 10869-10874.
- Thomsen, S., & Tatman, D. (1998). "Physiological and Pathological Factors of Human Breast Disease That Can Influence Optical Diagnosis", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 838(1), p.p. 171-193.
- Wang, Y., et al. (2016). "Myoepithelial cells in lobular carcinoma in situ: distribution and immunophenotype", *Human Pathology*, 55, p.p. 126-134.
- Wirapati, P., et al. (2008). "Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures", *Breast Cancer Research*, 10(4), p.p. 1-11.

Workman, P., & de Bono, J. (2008). "Targeted therapeutics for cancer treatment: major progress towards personalised molecular medicine", *Current Opinion in Pharmacology*, 8(4), p.p. 359–62.

Yang, X.R., et al. (2011). "Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies", *Journal of the National Cancer Institute*, 103(3), p.p. 250–63.

Yin, T., et al. (2016). "Human cancer cells with stem cell-like phenotype exhibit enhanced sensitivity to the cytotoxicity of IL-2 and IL-15 activated natural killer cells", *Cellular Immunology*, 300, p.p. 41–45.