



REVISIÓN

Terapia personalizada en cáncer de mama precoz. Implicancias prácticas

Personalized therapy in early breast cancer. Practical implications

Francisco Acevedo^a, Cesar Sánchez^a, Benjamín Walbaum^a.

^a Departamento de Hematología-Oncología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 16 10 2021.
Aceptado: 27 12 2021.

Palabras clave:

Cáncer de Mama;
Medicina de Precisión;
Genómica; Proteómica.

Key words:

Breast Neoplasm;
Precision Medicine;
Genomics; Proteomics.

RESUMEN

Cáncer de mama es el cáncer más frecuente en Chile y el mundo. El desarrollo de mejores tratamientos sistémicos ha mejorado considerablemente su sobrevida. Desde el descubrimiento del receptor de estrógeno, hace más de 50 años, hasta la fecha mucho se ha avanzado en comprender la heterogeneidad de esta patología. Avances en nuestro entendimiento en proteómica, genómica y biología del cáncer han llevado a una apreciación más profunda de la complejidad y variabilidad de los genes involucrados y su representación fenotípica. Consecuentemente, el tratamiento de estas pacientes se ha vuelto cada vez más individualizado y preciso. Nada ejemplifica esto mejor que el cáncer de mama: el uso de biomarcadores de fácil utilización en clínica con demostrada utilidad pronóstica y predictiva han llevado la pauta de cómo debe ser tratado el cáncer en general. En el siguiente artículo intentaremos describir este camino, mostraremos el significado y las potenciales implicancias de los subgrupos intrínsecos, el uso de plataformas genómicas para definir tratamientos más individualizados y cuál es el futuro de la terapia de precisión en cáncer. El objetivo final es entregar una visión general de como la medicina de precisión ha impactado el manejo del cáncer de mama precoz.

SUMMARY

Breast cancer is the most frequent cancer in Chile and the world. The development of systemic treatments has considerably improved breast cancer survival. Since the discovery of the estrogen receptor more than 50 years ago, much progress has been made in understanding the heterogeneity of this disease. Advances in our understanding of proteomics, genomics, and cancer biology have led to a deeper appreciation of the complexity and variability of the genes involved and their phenotypic representation. Consequently, the treatment of these patients has become increasingly individualized and precise. Nothing better to exemplify this than what has happened in breast cancer: easy to use clinical biomarkers with proven prognostic and predictive utility have led the way in how cancer should be treated in general. In the next article we will try to describe this path, we will show the meaning and potential implications of intrinsic subgroups, the use of genomic platforms to define more individualized treatments and how the future is going to be shaped by precision therapy in cancer. The goal is to provide an overview of how precision medicine has impacted the management of early breast cancer.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: fnacevedo@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.12.002>
e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente y la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres chilenas¹. Afortunadamente, la sobrevida del cáncer de mama ha mejorado consistentemente en el tiempo, lo cual tiene que ver con la masificación de los métodos de cribado y principalmente a mejoras en los tratamientos sistémicos^{2,3}. Clínicamente, el CM se caracteriza por ser una enfermedad altamente heterogénea demostrada por un comportamiento biológico diverso y probabilidad de responder a distintas terapias muy variadas. Diferencias en tamaño tumoral, histología, grado histológico, índice mitótico y elevación de Ki-67 son parte de lo que representa esta variabilidad. Y si bien todos estos son elementos ampliamente utilizados en la clínica existiendo evidencia con respecto a la importancia pronóstica, su utilidad predictiva y por lo tanto, para la toma de decisiones terapéuticas específicas, es discutible⁴.

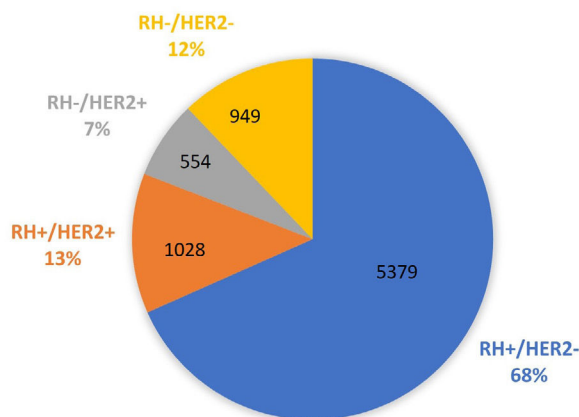
LOS INICIOS DE LA TERAPIA PERSONALIZADA

Por mucho tiempo, la única terapia sistémica existente para el CM se basaba en el uso de tratamientos citotóxicos como los agentes alquilantes⁵. Y si bien, desde fines del siglo XIX ya era sabido que el solo hecho de remover los ovarios en algunas pacientes premenopáusicas con CM era capaz de producir una disminución dramática en el tamaño tumoral y mejorar pronóstico, poco se sabía con respecto a qué gatillaba esta respuesta⁶. No fue hasta el descubrimiento del receptor de estrógeno (RE) por Elwood Jensen y la posterior demostración de que este puede ser utilizado para predecir respuesta a la terapia hormonal, que se abrió camino a la exitosa terapia personalizada en CM^{7,8}. La explosión de nuevas técnicas en biología molecular hizo que se descubrie-

ran nuevos factores de crecimiento y receptores, además de RE, como potenciales blancos terapéuticos. Dentro de estos, ninguno ha logrado más impacto en CM que el del receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). El gen que codifica esta proteína está amplificado y sobre-expresado en aproximadamente 20-30% de los CM y su presencia le confiere agresividad a la enfermedad^{9,10}. Paralelamente, se logró desarrollar un anticuerpo monoclonal ("4D5", ahora llamado Trastuzumab) contra el receptor de HER2 que tanto en modelos pre-clínicos como humanos lograba resultados nunca reportados en CM avanzado^{11,12}.

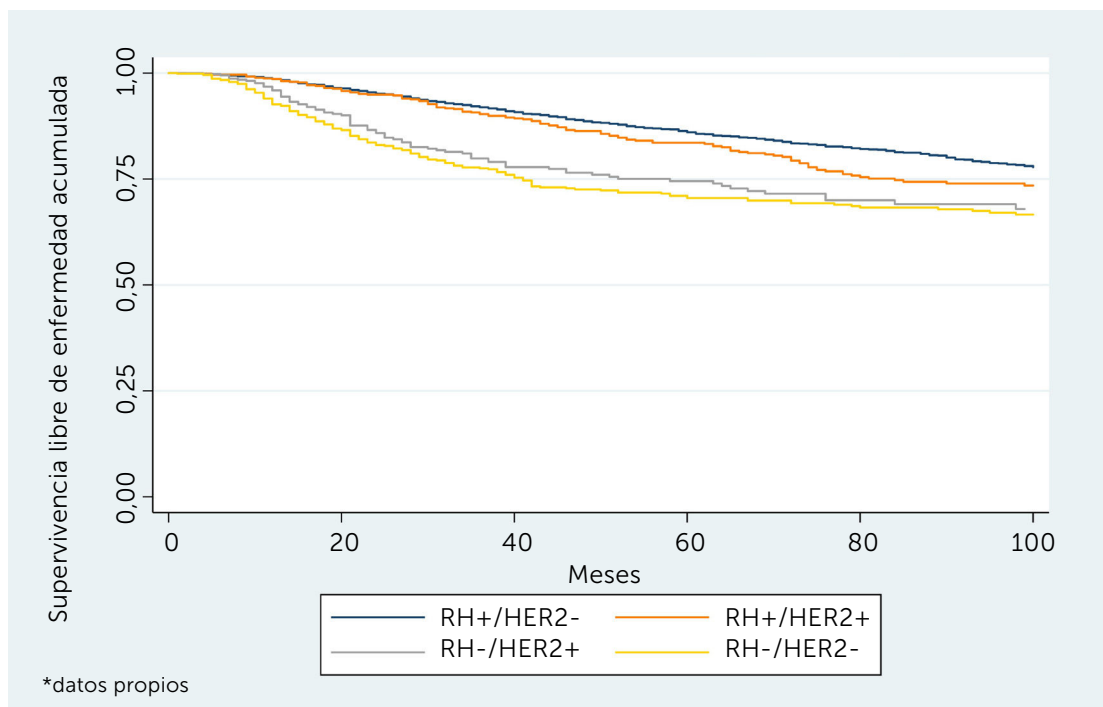
Es tanta la importancia de estos blancos moleculares que, en la actualidad, toda biopsia de CM es sometida a estudio de inmunohistoquímica (IHQ) buscando los denominados "receptores hormonales" (RH): tanto RE y receptor de progesterona (RP) y el receptor HER2. Así, según la expresión (o no expresión) de estos, podemos clasificar al CM en cuatro grupos: RH+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+ y RH-/HER2- (este último denominado triple negativo (TN) por la ausencia de los tres marcadores). Datos de nuestro grupo, considerando cerca de 8,000 pacientes, muestra como es la distribución de estos receptores en CM lo cual va acorde con lo reportado en la literatura internacional (Figura 1). Sin embargo, y pese a que la gran mayoría de los CM expresan alguno de estos blancos terapéuticos, más del 30% de las pacientes va a presentar algún tipo de recurrencia y, a 10 años, más del 10% va a fallecer por la enfermedad^{13,14} pese a haber recibido un tratamiento en concordancia con la expresión de estos receptores (Figura 2). Se requiere, por lo tanto, otro tipo de enfrentamiento que logre entender con mayor claridad la heterogeneidad del CM y los mecanismos de resistencia a terapias habituales.

Figura 1. Distribución de pacientes con cáncer de mama (CM), según estado de receptores, tratadas en Servicio de Salud Metropolitano Suroriente y Hospital Clínico Universidad Católica entre 2000 y 2020



Abreviaturas: RH+: receptor hormonal positivo; HER2+: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano positivo; RH-: receptor hormonal negativo; HER2-: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo.
Datos propios.

Figura 2. Supervivencia acumulada de pacientes con cáncer de mama (CM), tratadas en Servicio de Salud Metropolitano Suroriente y Hospital Clínico Universidad Católica entre 2000 y 2020



SUBTIPOS INTRINSECOS

Basado en la expresión de perfiles genéticos utilizando microarreglos, Perou et al. lograron identificar subtipos moleculares (denominados subgrupos intrínsecos) de CM^{15,16}. Este hecho provocó un significativo impacto en el entendimiento de la biología y heterogeneidad en CM.

Los primeros dos subtipos son los denominados subtipos “luminales”, los cuales se caracterizan por la expresión de genes relacionados con el RE y que además se subclasifican según baja (luminal-A) o alta (luminal-B) expresión de genes relacionados con proliferación celular como HER2 o Ki-67. Tumores luminales-A además, tienen mayor expresión de genes denominados “luminales” (como *RP* y *FOXA1*), presentan menor cantidad de mutaciones en su genoma, tienen menor probabilidad de mutación en *TP53* y mayor probabilidad de mutación en el gen *PIK3CA* que los Luminales-B. Consecuentemente, neoplasias luminales-A han mostrado tener mejor pronóstico que cualquier otro subtipo intrínseco.

El subtipo HER2-enriquecido se caracteriza por alta proliferación de genes relacionados con HER2 y baja expresión de RE y genes luminales. A nivel de DNA, estos tumores muestran el mayor número de mutaciones en su genoma (72% presentan mutación de *TP53*). Por último, el subtipo “basaloide” se caracteriza por baja expresión de genes asociados a HER2 y RE pero expresan con más frecuencia proteínas que inducen proliferación como EGFR,

además de citoqueratinas 5/6 y c-KIT¹⁷. Tumores que se originan en pacientes con variante patogénica germinal de *BRCA1* se asocian a este subtipo¹⁸. Estudios genéticos muestran además que el subtipo basaloide impresiona ser una entidad molecular distinta, alejada del CM clásico y asemejándose más a otro tipo de tumores, como el carcinoma escamoso pulmonar, por lo que es probable que tenga una vía de carcinogénesis distinta a otros subtipos de CM¹⁹.

Uno de los estudios de caracterización molecular más importantes jamás realizados en CM proviene del “*The Cancer Genome Atlas Project*” (TCGA) donde más de 500 CM fueron extensamente analizados a nivel de DNA, RNA y proteínas²⁰. Los resultados del estudio objetivaron la presencia de cuatro entidades en CM. Quizás más interesante, es que estas 4 entidades representaban con bastante certeza los 4 subtipos intrínsecos ya previamente descritos (luminal-A y B, HER2-enriquecido y basaloide)²¹.

Múltiples estudios posteriores han demostrado como los subgrupos intrínsecos se correlacionan con pronóstico y distintas respuestas a tratamientos sistémicos en diferentes escenarios. Sin embargo, y si bien hay consenso en la importancia de su determinación, el alto costo y la falta de estudios aleatorizados y prospectivos utilizando esta clasificación, han hecho que su utilidad clínica sea más limitada para la práctica estándar de nuestro medio.

Así, se han propuesto definiciones “sustitutas” de estos perfiles genómicos utilizando principalmente inmunohistoquímica (Tabla 1). Si bien esta asociación es práctica y ampliamente utilizada, está lejos de ser perfecta. De hecho, se estima que casi 1 de cada 3 pacientes presentará discordancia entre estas dos clasificaciones por lo que estos métodos y su terminología no deben ser considerados sinónimos^{22,23}.

Tabla 1. Correlato patológico de subtipos intrínsecos en cáncer de mama

SUBTIPO MOLECULAR O INTRÍNSECO	EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)
Luminal A	RE+, RP+, HER2-, GH 1-2, Ki-67 bajo
Luminal B	RE+, RP+/-, HER2+/-, GH 2-3, Ki-67 elevado
HER2 enriquecido	RE-, RP-, HER2+
Triple Negativo(TN)	RE-, RP-, HER2 -

Abreviaturas: RE: receptor de estrógeno, RP: receptor de progesterona, HER2: factor de crecimiento epidérmico tipo 2, GH: grado histológico.

RH+/HER2-

Un 90% corresponden a tumores ya sea luminal A o B. En comparación con neoplasias luminal-A (RH+/HER2-), aquellas luminal-B (RH+/HER2-) presentan peor pronóstico con mayor riesgo de recaída y mortalidad asociada a CM independiente del tratamiento recibido^{24,25}. Además, se ha demostrado que CM luminal-B tiene mayor probabilidad de responder a quimioterapia²⁶. Sin embargo, neoplasias HER2-enriquecidas y basaloideas representan al 5-10% y 1-5% respectivamente de los tumores RE+/HER2- por IHQ. Estos subtipos más infrecuentes se concentran en aquellos tumores con menor expresión de RE: de hecho, en estudios donde se analizan tumores con baja expresión de RE (1-9%), la mayoría demostraron ser no-luminales por estudios genómicos²⁷. Desde un punto de vista pronóstico y predictivo, parecen tener mayor riesgo de recaída y comportarse como hormono-resistentes, con curvas de supervivencia similares a CM TN^{28,29}.

HER2+

Similar a lo que ocurre en otros grupos definidos por IHQ, todos los subtipos intrínsecos pueden ser encontrados en tumores que amplifican HER2. En un estudio, menos de la mitad de las pacientes HER2 positivo por IHQ correspondían a HER2-enriquecidos y el resto se distribuían casi equitativamente en los otros subgrupos²². La información acerca de la expresión del RH tampoco parece ayudar. De hecho, el 20% de las pacientes RH+/HER2+ eran no-luminales y el 23% de las RH-/HER2+ eran identificadas como luminales. Lo interesante de esto es que tumores HER2- por IHQ,

pero HER2-enriquecidas por perfil genómico, el que parece determinar la biología real del tumor es el subtipo intrínseco. Lo mismo ocurre en tumores HER2+ pero luminal-A: estos tienen el mismo riesgo de recurrencia que tumores luminal-A/HER2-³⁰. En estudios de neoadyuvancia (NA), el mayor beneficio del tratamiento anti-HER2 se observa en pacientes HER2+, especialmente si son RH-³¹. Interesantemente, impresiona que el subtipo HER2-enriquecido identifica un subgrupo altamente sensible a esta terapia, por lo que en un futuro se pudiese utilizar la clasificación de subgrupos intrínsecos para ofrecer tratamientos personalizados, precisos y más sencillos de utilizar^{32,33}.

Triple negativo

Al igual que HER2+, en tumores TN por IHQ, todos los subgrupos intrínsecos pueden ser identificados. Sin embargo, a diferencia del primero, la gran mayoría corresponde al subtipo basaloide (70-80%)²². Se han descrito además otras clasificaciones basadas en estudios genómicos en tumores TN^{34,35}. Como era esperable, la gran mayoría de estos subtipos fueron identificados como basaloideas, con excepción del subgrupo “luminal asociado al receptor de andrógeno” (LAR) en los cuales, el subtipo predominante fue el HER2-enriquecido (74%) seguido de luminal-B (14%).

El estándar de tratamiento sistémico en CM TN es la quimioterapia (QT) combinada, a la que recientemente se ha agregado la inmunoterapia tanto en escenario localizado como metastásico. Identificar quienes se benefician más (o menos) de estos tratamientos será relevante, dado sus efectos adversos y costos asociados a su uso. Otro marcador de utilidad clínica creciente, es la determinación de infiltrado linfocitario en el tumor: es fácil de medir y múltiples estudios han demostrado su valor pronóstico y predictivo pudiendo tener un rol además en el creciente uso de inmunoterapia en CMTN³⁶.

En resumen, el uso de IHQ clásica no es capaz de recapitular con exactitud los subtipos intrínsecos de CM. No obstante, si bien impresiona que realizar un estudio que permita categorizar subgrupos moleculares logra capturar mejor la biología y heterogeneidad del CM, su real utilidad en la práctica habitual aún está en investigación por lo que su utilización debe ser realizada en este contexto. Una excepción a esto tiene que ver con el uso de plataformas genómicas para definir si una paciente con CM RH+/HER2- debe recibir o no quimioterapia dentro de su esquema de tratamiento.

USO DE PLATAFORMAS GENÓMICAS PARA DEFINIR QUIMIOTERAPIA

Pacientes con CM HER2+ deben recibir terapia anti-HER2 asociado a QT y pacientes con CM TN, al tener tumores más agresivos y sin blanco molecular conocido, deben recibir QT en su mayoría como parte del tratamiento curativo. Pero ¿qué pasa con pacien-

tes con CM RH+/HER2-, ¿es la hormonoterapia suficiente en estas pacientes? ¿Quiénes se benefician además de QT? O, por otro lado: ¿qué pacientes tienen buen pronóstico y no se verían beneficiadas del aporte de QT?

Por años, la utilización de factores pronósticos clínico-patológicos en la toma de decisiones ha sido la respuesta. En pacientes con CM localizado, la determinación del tamaño tumoral, compromiso ganglionar, permeaciones linfovasculares, grado histológico, Ki-67, edad, estado menopáusico, preferencias de la paciente y comorbilidades son todas características que tomamos en consideración cuando pensamos en prescribir QT. Los algoritmos disponibles en Internet, son fáciles de utilizar. Entre ellos *Predict* (<https://breast.predict.nhs.uk>) o *Adjuvant! Online*, que han sido validados en distintas poblaciones con la finalidad de integrar todos estos parámetros y ayudar en la toma de decisiones de tratamiento.

El desarrollo de la tecnología y de la genómica asociados a una mejor comprensión de la biología del CM, tal como se detalla más arriba, han logrado determinar la relevancia de algunos genes para definir el riesgo de recurrencia y sobrevida lo que ha permitido establecer firmas genéticas pronósticas. Estas firmas, ya disponibles comercialmente, no tienen como objetivo categorizar el CM dentro un subgrupo intrínseco, y si bien algunas lo hacen como PAM50 (actualmente Prosigna®), su principal rol es la definición de un grupo de CM RE+/HER2- precoz de bajo riesgo, en quienes el tratamiento de QT no se justifica. Algunas de ellas han sido validadas en estudios prospectivos y su uso esta recomendado en guías internacionales.

Oncotype DX®

Esta firma (también llamada "Score de Recurrencia" o RS por sus siglas en inglés) se basa en la medición de 16 genes (mas 5 genes de referencia) asociados al riesgo de recurrencia pese a tratamiento con hormonoterapia. El resultado entrega un puntaje que divide CM en tres grupos: bajo riesgo de recurrencia, en quienes es probable que el beneficio de QT sea muy bajo por lo que no habría indicación; riesgo intermedio con beneficio incierto de este tratamiento; y alto riesgo de recurrencia en quienes el beneficio de la QT justifica ampliamente los riesgos asociados a su uso. TAILORx es un estudio fase III donde se aleatorizaron pacientes con CM RE+/HER2- sin compromiso ganglionar con score intermedio (RS 11-25) a recibir hormonoterapia asociada a QT o solo hormonoterapia³⁷. Los resultados obtenidos mostraron tasas de recurrencia a distancia y sobrevida global similares en ambos grupos. Un análisis exploratorio, sin embargo, sugiere que pacientes menores de 50 años y con un score intermedio-alto (RS 21-25) podrían verse beneficiadas del uso QT, hallazgo que aún está en activo debate. Si bien estos datos validaron el uso de *Oncotype DX* en pacientes con CM sin compromiso ganglionar, resultados similares fueron descritos en el estudio RxPonder (*San Antonio*

Breast Cancer Symposium 2020) que incluyó pacientes con 1 a 3 ganglios y donde nuevamente, pacientes postmenopáusicas con puntajes ≤ 25 no obtuvieron beneficio significativo en sobrevida libre de recurrencia con la adición de quimioterapia. Todos estos datos confirman que el compromiso ganglionar, un importante factor pronóstico, no necesariamente es predictivo de respuesta a tratamiento citotóxico.

MammaPrint®

Esta plataforma se basa en la medición de 70 genes asociados a recurrencia. Es capaz de dividir pacientes en dos grupos: bajo o alto riesgo de recurrencia. Su utilidad pronóstica fue demostrada en el estudio MINDACT, el cual incluyó pacientes con CM RE+/HER2- con 0 a 3 ganglios comprometidos. En este estudio, pacientes fueron primero a una caracterización de riesgo clínico basado en *Adjuvant! Online* y luego a evaluación del perfil genómico³⁸. Pacientes con resultados discordantes (alto riesgo clínico, pero bajo riesgo genómico o bajo riesgo clínico pero alto riesgo genómico) fueron aleatorizadas a recibir o no QT. En aquellas pacientes con alto riesgo clínico (Tabla 2) y bajo riesgo genómico la probabilidad de recurrencia fue similar con o sin QT. No obstante, al igual que en TAILORx, se encontraron diferencias significativas en pacientes premenopáusicas, grupo en que podría existir un beneficio con el uso de QT para pacientes de bajo riesgo. Esta diferencia podría explicarse no sólo por su efecto citotóxico, sino por la supresión ovárica secundaria a QT que se sabe, de estudios previos, tiene impacto en sobrevida³⁹. Finalmente, MammaPrint puede además identificar un subgrupo de tan bajo riesgo que es probable que en el futuro sea posible desescalar con otros tratamientos como la hormonoterapia⁴⁰.

Prosigna®

Prosigna® o PAM50, es un test que utiliza 50 genes capaces de caracterizar un tumor individual en su subgrupo intrínseco (ver más arriba). Los resultados de esta prueba además generan un score de recurrencia (ROR por sus siglas en inglés) que estratifica

Tabla 2. Características de pacientes consideradas de alto riesgo clínico según *Adjuvant! Online* e incluidas en estudio MINDACT

Variable clínica Alto Riesgo		
Grado histológico	Compromiso Ganglionar	Tamaño (cms)
1	NO	3,1 – 5,0
	SÍ	2,1 – 5,0
2	NO	2,1 – 5,0
	SÍ	Cualquier tamaño
3	NO	1,1 – 5,0
	SÍ	Cualquier tamaño

pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto de recurrir a 10 años. La utilidad pronóstica y su capacidad de determinar beneficio de QT ha sido demostrada en varios estudios.

Otros

Existen otros test que pueden ser utilizados como *Endopredict* o *Breast Cancer Index* cuya validación y utilidad en ciertos subgrupos van más allá del objetivo de esta revisión.

MODELO DE NEOADYUVANCIA PARA DEFINIR TRATAMIENTOS PERSONALIZADOS

Una forma de avanzar en el desarrollo de terapia personalizada en CM es a través del uso de la neoadyuvancia como modelo de investigación. La terapia neoadyuvante (NA) se refiere al uso de algún tratamiento, generalmente quimioterapia (QT), previo a la cirugía. Si bien estudios pivotaes, como el NSABP B-18 y B-27⁴¹, lograron demostrar el beneficio de la QTNA en la disminución del volumen tumoral y así lograr cirugías menos invasivas, estos datos no se tradujeron en beneficio en supervivencia al comparar con tratamiento adyuvante (después de la cirugía). Esto hizo que por mucho tiempo la QTNA se utilizara solo en aquellas pacientes con tumores localmente muy avanzados o en quienes era deseable preservar la mama.

Sin embargo, dos hechos provocaron que la QTNA se convirtiera en el estándar de tratamiento para muchas pacientes, independiente de la cirugía a realizar.

El primero fue su valor pronóstico. Estudios posteriores a los NSABP previamente señalados, mostraron que lograr que el tumor desapareciera por completo tanto en la mama como en la axila, lo cual se denomina Respuesta Patológica Completa (RPC), se asocia a menor riesgo de recurrencia y mejor supervivencia⁴². Este hecho es mucho más claro en aquellos subtipos más agresivos (TN o HER2+)^{43,44}. Ha sido tanto el impacto de esta asociación que la *Food and Drug Administration* (FDA) por primera vez dio una aprobación condicional a un medicamento (pertuzumab) solo basado en la medición de este parámetro⁴⁵.

El segundo es su valor predictivo. Pacientes con tumores HER2+ que no logran RPC son candidatas a recibir trastuzumab-emtansina adyuvante en lugar de trastuzumab posterior a cirugía dado su beneficio en recurrencia⁴⁶ y aquellas pacientes con tumores TN que también mantienen enfermedad residual, se puede conside-

rar el uso de capecitabina luego de la cirugía o el uso de olaparib en pacientes con mutación germinal de *BRCA*^{47,48}.

El modelo de estudio basado en terapia NA, dado que da cuenta de la sensibilidad *in vivo*, toma en consideración la heterogeneidad previamente planteada, y permite la medición de cambios moleculares durante y posterior al tratamiento, hace posible la evaluación de bio-marcadores pronósticos y predictivos, lo cual puede ser utilizado como plataforma para el descubrimiento de nuevos medicamentos en forma más rápida y barata. Esto parece ser el camino hacia una terapia personalizada y una solución a la gran cantidad de pacientes, tiempo y costos asociados al desarrollo de estudios clínicos fase III en adyuvancia.

El estudio I-SPY 2 (*Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response with Imaging and Molecular Analysis 2*, NCT01042379), por ejemplo, es un estudio adaptativo en el escenario NA, que busca establecer el impacto de nuevos medicamentos utilizando la RPC como parámetro. El objetivo final es desarrollar nuevas estrategias de tratamiento en forma rápida, barata y altamente personalizada según la presencia, o no, de ciertos biomarcadores (ClinicalTrials.gov).

CONCLUSIÓN

Mucho se ha avanzado en medicina de precisión desde el descubrimiento del RE hace más de 60 años. Un mejor entendimiento de la biología del CM, asociado al desarrollo de nuevas tecnologías ha llevado a la medicina de precisión a la vanguardia en el descubrimiento de bio-marcadores, blancos terapéuticos y fármacos con beneficio clínico para nuestras pacientes. El objetivo final es entregar la terapia más apropiada según las características biológicas y moleculares de cada tumor minimizando los potenciales efectos adversos. Mucho queda aún por entender con respecto a cuál es la mejor estrategia de diagnóstico y tratamiento. Esto se sigue estudiando activamente en múltiples estudios prospectivos. El costo y la disponibilidad de las plataformas genómicas para evaluar subtipos intrínsecos y predecir beneficio de quimioterapia hacen que su aplicabilidad en nuestro medio aun no sea estándar. El modelo de neoadyuvancia parece ser una forma sencilla, barata y atractiva de acercarnos mejor a la búsqueda de este tratamiento más personalizado de lo cual, creemos, nos tenemos que hacer parte activa incorporando la investigación dentro de nuestro rol como médicos.

Declaración de conflicto de interés
Autores no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer*. 2015;137(1):165-72. doi: 10.1002/ijc.29364.
- Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O, et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11):dju289. doi: 10.1093/jnci/dju289.
- Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/djaa201.
- Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H, et al. 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. *N Engl J Med*. 1975;292(3):117-22. doi: 10.1056/NEJM197501162920301.
- Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb*. 1896;15:153-179.
- Jensen E V. On the Mechanism of Estrogen Action. *Perspect Biol Med*. 1962;6(1):47-60. doi: 10.1353/pbm.1963.0005
- Block GE, Ellis RS, DeSombre E, Jensen E. Correlation of estrophilin content of primary mammary cancer to eventual endocrine treatment. *Ann Surg*. 1978;188(3):372-6. doi: 10.1097/00000658-197809000-00012.
- King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985;229(4717):974-6. doi: 10.1126/science.2992089.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. doi: 10.1126/science.3798106.
- Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol*. 1989;9(3):1165-72. doi: 10.1128/mcb.9.3.1165-1172.1989.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52. doi: 10.1038/35021093.
- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(19):10869-74. doi: 10.1073/pnas.191367098.
- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1368-76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
- Prat A, Cruz C, Hoadley KA, Díez O, Perou CM, Balmaña J. Molecular features of the basal-like breast cancer subtype based on BRCA1 mutation status. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):185-91. doi: 10.1007/s10549-014-3056-x.
- Prat A, Adamo B, Fan C, Peg V, Vidal M, Galván P, Vivancos A, Nuciforo P, Palmer HG, Dawood S, Rodón J, Ramon y Cajal S, Del Campo JM, Felip E, Taberero J, Cortés J. Genomic analyses across six cancer types identify basal-like breast cancer as a unique molecular entity. *Sci Rep*. 2013;3:3544. doi: 10.1038/srep03544.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70. doi: 10.1038/nature11412.
- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z, Quackenbush JF, Stijleman IJ, Palazzo J, Marron JS, Nobel AB, Mardis E, Nielsen TO, Ellis MJ, Perou CM, Bernard PS. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370.
- Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S26-35. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.008.
- Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011;5(1):5-23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003.
- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2783-90. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1558.
- Martín M, Prat A, Rodríguez-Lescure A, Caballero R, Ebbert MT, Munárriz B, et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(2):457-66. doi: 10.1007/s10549-013-2416-2.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
- Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):729-34. doi: 10.1200/JCO.2011.36.2574.
- Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342-9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6950.
- Schrödi S, Braun M, Andrlut A, Harbeck N, Mahner S, Kiechle M, et al. Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohort. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1410-1424. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1988.
- Prat A, Carey LA, Adamo B, Vidal M, Taberero J, Cortés J, et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):dju152. doi: 10.1093/jnci/dju152.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandini S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640-7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
- Prat A, Pascual T, De Angelis C, Gutierrez C, Llombart-Cussac A, Wang T, et al. HER2-Enriched Subtype and ERBB2 Expression in HER2-Positive Breast Cancer Treated with Dual HER2 Blockade. *J Natl Cancer Inst*.

- 2020;112(1):46–54. doi: 10.1093/jnci/djz042.
33. Pernas S, Petit A, Climent F, Paré L, Perez-Martin J, Ventura L, et al. PAM50 Subtypes in Baseline and Residual Tumors Following Neoadjuvant Trastuzumab-Based Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer: A Consecutive-Series From a Single Institution. *Front Oncol.* 2019;9:707. doi: 10.3389/fonc.2019.00707.
 34. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shtyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750–67. doi: 10.1172/JCI45014.
 35. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1688–98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
 36. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol.* 2019 Mar 1;37(7):559–569. doi: 10.1200/JCO.18.01010.
 37. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111–121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
 38. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delalogue S, et al.; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717–29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
 39. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delalogue S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):476–488. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3.
 40. Esserman LJ, Yau C, Thompson CK, van't Veer LJ, Borowsky AD, Hoadley KA, et al. Use of Molecular Tools to Identify Patients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades. *JAMA Oncol.* 2017;3(11):1503–1510. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1261.
 41. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778–85. doi: 10.1200/JCO.2007.
 42. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–2848. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
 43. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):751–60. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6113.
 44. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
 45. Esserman LJ, DeMichele A. Accelerated approval for pertuzumab in the neoadjuvant setting: winds of change? *Clin Cancer Res.* 2014;20(14):3632–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3131.
 46. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, et al.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
 47. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147–2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
 48. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.