

Dianas moleculares en la inmunoterapia contra el cáncer de mama en mujeres en edad fértil: Revisión Bibliográfica

Molecular targets in immunotherapy against breast cancer in women of childbearing age: Literature Review

Ángeles Tamia De la Fuente Fernández

adelafuente8180@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-5765-4564>

Student of the Faculty of Health Sciences, Medicine Degree, Technical University of Ambato (UTA), Ecuador

Josué Acosta Acosta

josueacosta@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-8489-0279>

Professor at the Faculty of Health Sciences, Medicine Department, Technical University of Ambato (UTA), Ecuador

RESUMEN

Introducción: El problema de cáncer de mama en mujeres en edad fértil no deja de ser un tema relevante y actual, que amerita revisar las investigaciones realizadas por los expertos en la materia. **Objetivo:** Comparar las evidencias científicas disponibles sobre el avance en el desarrollo de nuevas terapias oncológicas dirigidas a dianas moleculares específicas para el control del Cáncer de Mama en mujeres en edad fértil. **Métodos:** Estudio descriptivo no experimental, con metodología cualitativa para la recolección de datos. Se utilizó enfoque integrado en la evaluación para recopilar metódicamente la literatura de fuentes académicas confiables, como Science direct y PubMed. Las frases clave incluidas en la búsqueda bibliográfica fueron "Molecular target", "Immunotherapy", "Breast cancer", "Women" y "Childbearing age", refinando la búsqueda con el operador booleano AND, a través de los términos DeSC / MeSH. **Resultados:** Se identificaron 200 publicaciones elegibles, eliminando 75 por ser duplicadas e irrelevantes, 60 por haber sido publicadas antes del año 2019; 50 por tener menos de 6 mujeres en sus estudios, con edades superiores a los 60 años, abordando otros tipos de cáncer. Finalmente, del cribado quedaron 15 artículos completos incluidos, cumpliendo los criterios de inclusión.

Palabras clave: Dianas moleculares; Inmunoterapia; Cáncer de mama; Mujeres; Edad fértil.

ABSTRACT

Introduction: The problem of breast cancer in women of childbearing age is still a relevant and current issue, which merits reviewing the research carried out by experts in the field. **Objective:** To compare the available scientific evidence on the progress in the development of new oncological therapies aimed at specific molecular targets for the control of breast cancer in women of childbearing age. **Methods:** Non-experimental descriptive study, with qualitative methodology for data collection. An integrated approach was used in the evaluation to methodically collect the literature from reliable academic sources, such as Science direct and PubMed. The key phrases included in the bibliographic search were "Molecular target", "Immunotherapy", "Breast cancer", "Women" and "Childbearing age", refining the search with the boolean operator AND, through the DeSC / MeSH terms. **Results:** 200 eligible publications were identified, eliminating 75 for being duplicates and irrelevant, 60 for having been published before 2019; 50 for having fewer than 6 women in their studies, aged over 60 years, addressing other types of cancer. Finally, 15 complete articles were included from the screening, meeting the inclusion criteria.

Keywords: Molecular target; Immunotherapy; Breast cancer; Women; Childbearing age.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual las células de la mama alteradas dentro de los conductos galactóforos se multiplican sin control, dando paso a formar tumores que se pueden propagar, pudiendo causar la muerte. Los cánceres invasivos se propagan hacia los ganglios cercanos u otros órganos, conocido también como metástasis (OPS, 2021). De igual manera, el cáncer de mama abarca tumores con distintas características histológicas, comportamiento biológico y pronóstico, siendo su principal rasgo la invasión y destrucción del tejido mamario, y en algunos casos, diseminarse a ganglios linfáticos regionales o hacia órganos distantes (Bai et al., 2020).

A nivel mundial, la importancia que reviste su estudio se sustenta en estar considerado como una de las principales causas de mortalidad entre mujeres. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024), se estima que cada año se diagnostican alrededor de 2.3 millones de nuevos casos de cáncer de seno en todo el mundo, convirtiéndole en el cáncer más común entre las mujeres. Además, se estima que aproximadamente 685,000 mujeres mueren cada año a causa de esta enfermedad (MSP, 2018).

Los datos estadísticos desde 2017 hasta el 2021 arrojan datos que refleja la incidencia de las defunciones por cáncer de cérvix con una tasa de 40%; cáncer de mama de 27.5 % y cáncer de ovario de un 5.6%; en la población femenina. Igualmente, la frecuencia del cáncer de mama en mujeres en edad fértil subió cada año: 2017 tasa del 0.9%; 2018 de 1.3%; 2019 de 3.8%; 2020 de 2.8%; y 2021 tasa de 8.3% (Lefrère, 2021).

El papel del sistema inmunológico en la supresión del desarrollo de los tumores y en el control de su progresión representa una oportunidad de controlar la enfermedad evitando la agresión hormonal, cirugía o radioterapia de zonas potencialmente fértiles. La recidiva del cáncer de mama o la metástasis tiene una influencia en la capacidad de las pacientes para mantener su fertilidad (Onkar, 2023). El 90% de los cánceres de mama en mujeres en edad fértil corresponden a cáncer de mama positivos a receptores hormonales, lo cual implica el inicio de un tratamiento hormonal, que en la mayoría de los casos significa la pérdida momentánea de la función ovárica (Hernández et al., 2020).

Se busca explorar el avance de nuevas terapias oncológicas en el desarrollo de nuevas terapias a nivel mundial, en América Latina y en Ecuador, que mejore la supervivencia y disminuya la morbimortalidad, debido al impacto en términos de costos del tratamiento médico, donde el cáncer de mama representa una carga económicamente considerable para los sistemas de salud y para las personas afectadas. En Ecuador, la incidencia de cáncer de mama según estadísticas de Global Cancer Observatory (GCO) del 2018, hubo 28,058 casos nuevos de cáncer, siendo ratificado por el INEC, donde el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en las ecuatorianas, ocupando el número 11 de la lista del Sistema de Salud de Ecuador (Reyes et al., 2020).

Todo esto permite plantear la siguiente pregunta ¿El desarrollo de inmunoterapias dirigidas a estas dianas moleculares pueden potencialmente superar las limitaciones de las terapias convencionales y mejorar los resultados clínicos para reducir la estadística de mortalidad femenina por cáncer de mama?

Como se evidencia en los datos encontrados, el problema de cáncer de mama en mujeres en edad fértil no deja de ser un tema relevante y actual, que amerita revisar las investigaciones realizadas por los expertos. Además, con el fin de difundir a través de la publicación científica los resultados de avances sobre la identificación de nuevas dianas moleculares, permite a su vez hacer del conocimiento a la comunidad médica las nuevas propuestas terapéuticas, que no solo favorecerá a las mujeres de edad fértil, sino también, a sus familias, la sociedad, debido a que la tasa de mortalidad por cáncer de mama sigue en crecimiento (Korbenfeld, 2020).

Asimismo, el cáncer de mama es considerado como problema de salud pública de primera magnitud por su incidencia en las estadísticas nacionales, donde una de cada diez mujeres va a presentar un tumor de mama con una prevalencia muy alta, de las cuales solo un porcentaje considerable de mujeres sobreviven más allá de los cinco años, siendo necesario mirar los aportes de los avances que se evidencian en los estudios publicados sobre las inmunoterapias basadas en las nuevas Dianas moleculares, las cuales buscan proponer nuevos tratamientos con el fin de reducir la morbimortalidad de las mujeres en edad fértil que padecen esta enfermedad (Seidler & Huber, 2020).

Del mismo modo, la necesidad de desarrollar el estudio en cuanto a la divulgación de resultados, no solo de los avances en el tema sobre el tratamiento y prevención de cáncer, sino, además, que se cuestione a la comunidad médica para emprender estrategias de promoción y prevención que lleguen a las mujeres en edad fértil como víctimas de esta grave enfermedad, causante de una importante tasa de mortalidad femenina en Ecuador (González et al., 2022).

En ese sentido, el objetivo del estudio es comparar las evidencias científicas disponibles sobre el avance en el desarrollo de nuevas terapias oncológicas dirigidas a dianas moleculares específicas para el control del Cáncer de Mama en mujeres en edad fértil.

Revisión de la Literatura

Las terapias moleculares se caracterizan por ser selectivas, pero generan un microambiente tumoral asociado a la tolerancia inmune y, por ende, tienen una eficacia limitada. Por lo tanto, existe la imperiosa necesidad de identificar nuevas dianas moleculares dentro del tratamiento del cáncer de mama (Chadha et al., 2021). Los factores de riesgo son todos los elementos que influye en la tasa de incidencia, incluyendo un factor protrombótico intrínseco en la mujer. Dentro de las características moleculares de la célula cancerosa se tienen: la edad como factor de riesgo no modificable más importante y los síndromes genéticos hereditarios asociados al desarrollo del cáncer de mama (Winship et al., 2022).

La importancia de las dianas moleculares en la inmunoterapia en la actualidad, se sustancia en la concepción del Instituto Nacional del Cáncer que incide en los Institutos Nacionales de la Salud en EEUU, destacando varias moléculas que han exhibido resultados terapéuticos favorables al estimular respuestas inmunitarias duraderas, tales como: anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTL4, anti-neuroglia2 o anti-CDL19 hrhm prostates y auto lavados, razón por la cual los expertos han comenzado a evaluar el potencial del sistema inmunológico (inmunoterapia) para erradicar células cancerosas (Zhang et al., 2020). Se sugiere la administración de una pequeña cantidad de antígeno específico de cáncer en pacientes quienes han mostrado una respuesta completa a los tratamientos convencionales. (Abrahamsson et al., 2020).

En el estudio denominado "Asociaciones heterogéneas y relaciones entre la composición antigénica del tumor" (HARBR), que analiza biomarcadores en aproximadamente 12,000 pacientes a través de diferentes subtipos de inmunoterapia y vigilancia inmunológica en neoplasias neoadyuvantes, se han manifestado casos con una cantidad significativa de antígeno, donde se puede recurrir a la inmunoterapia adoptiva, que involucra la transferencia de células con actividad citotóxica previamente demostrada o que han sido manipuladas in vitro para activar y aumentar la expresión de receptores específicos, con base en los prometedores resultados mostrados por el sistema inmunitario (Laborda et al., 2020). Asimismo, las células tumorales presentan múltiples mutaciones en oncogenes y genes supresores, donde algunas de ellas se consideran fundamentales para la progresión del cáncer (Kumar et al., 2022).

Del mismo modo, el ensayo clínico como estudio abierto en fase I-II, tiene como principal objetivo la evaluación de la seguridad y la inmunogenicidad de una vacuna consistente en un novedoso ADN anticuermico (C7M-TMBC-FV) administrada por vía intradérmica (ID) (Gilmore et al., 2021). Con relación a las células madre del cáncer (CSC) y la necesidad de diseñar vacunas frente a las CSC, el cáncer de mama (CM) dispone de antígenos tumorales específicos que son capaces de inducir una respuesta citotóxica antitumoral. (Pei et al., 2023).

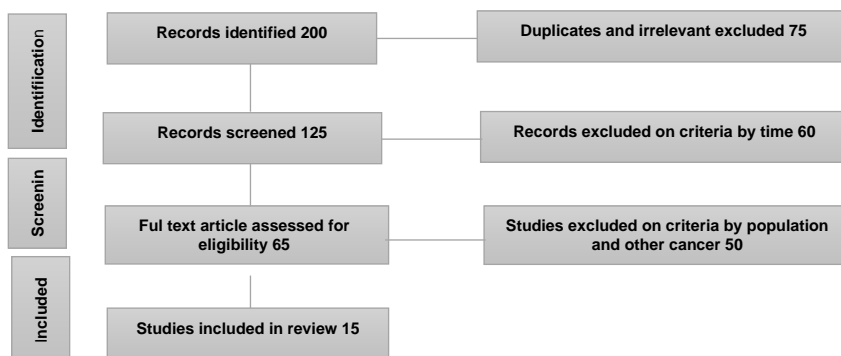
A nivel de Latinoamérica, específicamente en Ecuador, la adopción de nuevas dianas moleculares en la inmunoterapia contra el cáncer de mama está en crecimiento, aunque enfrenta desafíos relacionados con el acceso y la infraestructura, identificándose dos (2) componentes esenciales: el primero relacionado con los inhibidores de PD-1 y PD-L1 como Pembrolizumab y Atezolizumab, y el segundo sustentado en anticuerpos monoclonales (Orzolek et al., 2022).

En la actualidad se especifican los tratamientos disponibles, aunque el acceso a los inhibidores de PD-1 y PD-L1 como Pembrolizumab y Atezolizumab puede ser limitado, sobre todo en ciertos centros oncológicos y pacientes con cobertura de seguros privados o programas específicos de salud pública, lo cual resulta un impedimento significativo en la calidad de vida del paciente con Cáncer de mama (Abramiuk et al., 2022).

Sin embargo, al tomar como referentes los procesos investigativos específicamente de los ensayos clínicos internacionales, Ecuador ocupa un lugar esencial en dichos ensayos en los cuales se investigan algunos de los inhibidores en la terapia del cáncer de mama (Toohey et al., 2020).

METODOLOGÍA

Figura 1. Ciclo sistemático de selección de la literatura



Nota: Elaboración propia (2024).

La investigación es resultado de un estudio descriptivo no experimental, con metodología cualitativa utilizada para la recolección de información. Se utilizó un enfoque integrado en la evaluación para recopilar y evaluar metódicamente la literatura pertinente de fuentes académicas confiables, como Science direct y PubMed. Debido a que la asociación entre dianas moleculares, inmunoterapias y cáncer de mama es complicada, se aseguró un estudio integral utilizando enfoques probados y verdaderos de investigaciones originales comparables. Las frases clave incluidas en la búsqueda bibliográfica fueron "Molecular target", "Immunotherapy", "Breast cancer", "Women" y "Childbearing age", cuyo enfoque de material relevante y refinar las consultas de búsqueda, se utilizó el operador booleano AND, a través de los términos DeSC / MeSH.

Dentro de los criterios de inclusión, se ubicaron artículos originales, revisado por pares ciegos, con máximo 5 años de antigüedad, pacientes mujeres en edad fértil con cáncer de mama, publicaciones sobre avances de nuevas dianas moleculares en el tratamiento de cáncer de mama, en idiomas español, inglés y portugués. Asimismo, dentro de los criterios de exclusión, se encontraron las publicaciones con menos de 6 pacientes mujeres, estudios de mujeres con más de 60 años de edad, estudios de otros tipos de cáncer en mujeres, aquellos donde no expresan los resultados mediante scores.

Siguiendo las estrategias de búsqueda, se identificaron 200 publicaciones elegibles, de las cuales se eliminaron 75 publicaciones que se encontraron duplicadas e irrelevantes; 60 por haber sido publicadas antes del año 2019; 50 por tener menos de 6 mujeres en sus estudios, con edades superiores a los 60 años, abordando otros tipos de cáncer. Finalmente, del cribado quedaron 15 artículos completos incluidos, cumpliendo los criterios de inclusión mencionados, con los cuales se realizó el análisis de estudio (Ver figura 1).

RESULTADOS

Con respecto al proceso de búsqueda, se recopiló una gama de estudios originales y de texto completo sobre las dianas moleculares en inmunoterapias para cáncer de mama en mujeres de edad fértil, destacando las publicaciones producidas alrededor del mundo, teniendo una mayor concentración en países como China y EEUU (USA). Además, se ha registrado una contribución significativa por parte de Países Bajos, donde el idioma inglés se presentó en todos los estudios.

En la siguiente tabla 1, se detallan los principales datos de los estudios que fueron seleccionados, de acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos para responder a la pregunta de investigación planteada.

Tabla 1. Evidencia encontrada

Author(s) (year) Country	Title	Methods	Results
Abrahamsson et al. (2020) Suecia	Fulvestrant-Mediated Attenuation of the Innate Immune Response Decreases ER β Breast Cancer Growth In Vivo More Effectively than Tamoxifen	Se evaluaron 10 mujeres con cáncer de mama en curso ERP temprano	El tratamiento con fulvestrant produjo una disminución significativa del crecimiento tumoral en comparación con el tamoxifeno, medida tanto durante el crecimiento tumoral in vivo por área tumoral como al final del tratamiento por peso tumoral. Ambos tratamientos antiestrógenos redujeron la proliferación celular en comparación con los tumores no tratados, y el fulvestrant mostró una disminución significativa de la proliferación en comparación con el tamoxifeno.
Gilmore et al. (2021) USA	The longitudinal relationship between immune cell profiles and frailty in patients with breast cancer receiving chemotherapy	Recurrieron 581 mujeres con cáncer de mama en estadio I-IIIc, con edad media de 53,4 en un rango 22-81 de edad	De T1 a T2, la puntuación media de fragilidad aumentó (1,3 frente a 2,0; $p < 0,01$) y volvió a los niveles de T1 en el punto temporal T3 (1,3 frente a 1,3; $p = 0,85$). En el punto temporal T1, hubo una asociación positiva entre los marcadores celulares de inflamación y fragilidad: leucocitos ($\beta = 0,04$; $p < 0,05$), neutrófilos ($\beta = 0,04$; $p < 0,05$) y NLR ($\beta = 0,04$; $p < 0,01$). De T1 a T2, un mayor aumento de los marcadores celulares de inflamación se asoció con fragilidad en T2 (WBC: $\beta = 0,02$; $p < 0,05$; neutrófilos: $\beta = 0,03$; $p < 0,05$; NLR: $\beta = 0,03$; $p < 0,01$). Estas asociaciones siguieron siendo significativas después de controlar la recepción de factores de crecimiento con quimioterapia y el tiempo entre el momento en que se proporcionaron los datos de laboratorio y el inicio o el final de la quimioterapia.
Wolf et al. (2021) USA	Redefining breast cancer subtypes to guide treatment prioritization and maximize response: predictive biomarkers across 10 cancer therapies	Se ejecutó evaluación del rendimiento predictivo de los biomarcadores del mecanismo de acción de ~990 pacientes tratados con 10 regímenes dirigidos a diversas biología. Se exploraron más de 11 esquemas de subtipificación e identificaron pares de tratamiento-subtipo maximizando la tasa de respuesta patológica completa (pCR) en la población	Se incluyeron 987 pacientes de 10 grupos de I-SPY2 [210 de control (Ctr); 71 veliparib/carboplatino (VC); 114 neratinib (N); 93 MK2206; 106 ganitumab; 93 ganetespib; 134 trebananib; 52 TDM1/pertuzumab(P); 44 pertuzumab; 69 pembrolizumab (Pembro)]. El 38% de los tumores eran HR+HER2-, el 37% HR-HER2- (triple negativo: TN) y el 25% HER2+ (9% HR- y 16% HR+). En general, el 49% se clasificaron como clase MP2 y el 51% como clase MP1. Asimismo, 6 de estos brazos se graduaron dentro de uno o más subtipos de receptores (barras púrpuras) y 3 alcanzaron la acumulación máxima sin graduación.
Jiang et al. (2021) China	Molecular subtyping and genomic profiling expand precision medicine in refractory metastatic triple-negative breast cancer: the FUTURE trial	Se revisaron 69 pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico refractario con una mediana de tres líneas de terapia previas (rango, 1-8).	Se logró una respuesta objetiva en 20 (29,0 %, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 18,7 %-41,2 %) de los 69 pacientes con intención de tratar (ITT). la inmunoterapia (grupo C), en particular, logró la ORR más alta (52,6 %, IC del 95 %: 28,9 %-75,6 %) en la población ITT. El grupo E demostró una ORR favorable (26,1 %, IC del 95 %: 10,2 %-48,4 % en la población ITT) pero con más eventos adversos de alto grado (≥ 3). Las mutaciones somáticas de TOP2A y la puntuación inmunohistoquímica de CD8 pueden tener el potencial de predecir la respuesta a la inmunoterapia en el subtipo inmunomodulador del TNBC.
Simberidou et al. (2023) USA	Feasibility and Safety of Personalized, Multi-Target, Adoptive Cell Therapy (IMA101): First-In-Human Clinical Trial in Patients with Advanced Metastatic Cancer	Se examinaron 214 pacientes, 13 recibieron linfodepleción; edad media de 44 años y 14 fueron tratados con productos de células T. El tratamiento con IMA101 fue factible y bien tolerado	Los eventos adversos más comunes fueron el síndrome de liberación de citocinas (Grado 1, $n = 6$; Grado 2, $n = 4$) y las citopenias esperadas. Ninguna paciente murió durante los primeros 100 días posteriores a la terapia con células T. No se observó neurotoxicidad. No se notaron respuestas objetivas. Se notó una estabilización prolongada de la enfermedad en tres pacientes que duró 13,7, 12,9 y 7,3 meses. Se detectaron altas frecuencias de células T específicas del objetivo (hasta el 78,7 % de las células CD8+) en la sangre de las pacientes tratadas, que persistieron durante más de un año y fueron detectables en el tejido tumoral posterior al tratamiento.
Lynce et al. (2024) USA	TBCRC 039: a phase II study of preoperative ruxolitinib with or without paclitaxel for	Se inscribieron 23 pacientes, de los cuales 21 completaron la terapia preoperatoria.	Dos pacientes lograron pCR (8,7%). La señalización de pSTAT3 e IL-6/JAK/STAT3 disminuyó en las biopsias posteriores al ensayo de muestras tratadas con RUX, mientras que el tratamiento sostenido con RUX + PAC aumentó la señalización de IL-6/JAK/STAT3 en comparación con RUX solo. Ambos

	triple-negative inflammatory breast cancer		tratamientos disminuyeron las células T GZMB+, lo que implica una supresión inmunitaria. RUX solo inhibió eficazmente la señalización de JAK/STAT3, pero su combinación con PAC provocó una inhibición incompleta. Los efectos inmunosupresores de RUX solo y en combinación pueden anular sus efectos inhibidores del crecimiento en las células cancerosas.
Schmid et al. (2020) USA	Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Entre el 23 de junio de 2015 y el 24 de mayo de 2017, se inscribieron 902 pacientes, de los cuales 451 fueron asignados aleatoriamente para recibir atezolizumab más nab-paclitaxel y 451 fueron asignados para recibir placebo más nab-paclitaxel (la población por intención de tratar). Seis pacientes de cada grupo no recibieron tratamiento.	En el análisis provisional, la mediana de seguimiento fue de 18,5 meses (RIC 9,6-22,8) para el grupo con atezolizumab y de 17,5 meses (RIC 8,4-22,4) para el grupo placebo. La supervivencia global media en pacientes con intención de tratar fue de 21,0 meses (IC del 95 % 19,0-22,6) con atezolizumab y de 18,7 meses (16,9-20,3) con placebo (cociente de riesgo instantáneo [HR] estratificado 0,86, IC del 95% 0,72-1,02, p = 0,078). En el análisis exploratorio de supervivencia global en pacientes con tumores positivos para células inmunitarias PD-L1, la supervivencia global media fue de 25,0 meses (IC del 95 % 19,6-30,7) con atezolizumab frente a 18,0 meses (13,6-20,1) con placebo (HR estratificado 0,71, 0,54-0,94). Los eventos adversos de grado 3-4 frecuentes fueron neutropenia (38 [8%] de 453 pacientes en el grupo de atezolizumab frente a 36 [8%] de 437 pacientes del grupo placebo), neuropatía periférica (25 [6%] frente a 12 [3%]), disminución del recuento de neutrófilos (22 [5%] frente a 16 [4%]) y fatiga (17 [4%] frente a 15 [3%]). Se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento en dos (<1%) pacientes del grupo de atezolizumab (hepatitis autoinmune relacionada con atezolizumab [n=1] y choque séptico relacionado con nab-paclitaxel [n=1]) y un (<1%) paciente en el grupo placebo (insuficiencia hepática).
Liu et al. (2023) China	Subtyping-based platform guides precision medicine for heavily pretreated metastatic triple-negative breast cancer: The FUTURE phase II umbrella clinical trial	Se inscribieron un total de 141 pacientes con una mediana de tres líneas de terapias previas en el entorno metastásico en siete brazos paralelos.	Se lograron respuestas objetivas confirmadas en 42 pacientes (29,8%; intervalo de confianza del 95% [IC], 22,4-38,1). Los valores medianos de supervivencia libre de progresión y supervivencia general fueron 3,4 (IC del 95%: 2,7-4,2) y 10,7 (IC del 95%: 9,1-12,3) meses, respectivamente. Dada la probabilidad predictiva bayesiana, se alcanzaron los límites de eficacia en cuatro brazos.
Chen et al. (2022) China	Famitinib with Camrelizumab and Nab-Paclitaxel for Advanced Immunomodulatory Triple-Negative Breast Cancer (FUTURE-C-Plus): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial	Estudio de fase II, abierto y de un solo brazo, incluyó pacientes con cáncer de mama triple negativo inmunomodulador avanzado no tratado previamente. Cuarenta y ocho pacientes fueron incluidos y tratados. Los pacientes elegibles recibieron 20 mg de famitinib oral los días 1 a 28, 200 mg de camrelizumab intravenoso los días 1 y 15, y nab-paclitaxel intravenoso 100 mg/m ² los días 1, 8 y 15 en ciclos de 4 semanas.	El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR), evaluada por los investigadores según RECIST v1.1. Los criterios de valoración secundarios clave fueron la supervivencia libre de progresión (PFS), la supervivencia general (OS), la duración de la respuesta (DOR), la seguridad y los biomarcadores exploratorios. La mediana de seguimiento fue de 17,0 meses (rango, 8,7-24,3). La ORR confirmada fue del 81,3 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %, 70,2-92,3], con 5 respuestas completas y 34 parciales. La mediana de la SSP fue de 13,6 meses (IC del 95 %, 8,4-18,8) y la mediana de la DOR fue de 14,9 meses [IC del 95 %, no estimable (NE)-NE]. No se alcanzó la mediana de la SG. No se informaron muertes relacionadas con el tratamiento. Entre 30 pacientes con IHC, 13 (43,3 %) fueron negativos al ligando 1 de muerte programada (PD-L1), y el PD-L1 se asoció con una respuesta favorable. Las mutaciones somáticas PKD1 y KAT6A se asociaron con la respuesta a la terapia.
Coussy et al. (2020) Francia	Combination of PI3K and MEK inhibitors yields durable remission in PDX models of PIK3CA-mutated metaplastic breast cancers	Se comparó la supervivencia entre los MBC triple negativos y otros subtipos histológicos, en una cohorte clínica de 323 pacientes con TNBC. Los modelos PDX se establecieron a partir de tumores de mama primarios clasificados como MBC. Las alteraciones de la vía PI3K-AKT-mTOR y RTK-MAPK se detectaron mediante secuenciación de próxima generación dirigida (NGS) y análisis de alteraciones del número de copias.	La activación de vías de señalización PI3K-AKT-mTOR y RTK-MAPK se analizó con matrices de proteínas de fase inversa (RPPA). Los PDX que portaban una mutación activadora de PIK3CA y cambios genómicos en las vías de señalización RTK-MAPK se trataron con una combinación que consistía en un inhibidor de PI3K y un inhibidor de MEK. Los pacientes con MBC tuvieron un peor pronóstico que con otros subtipos histológicos. Se establecieron 9 PDX de TNBC metaplásicos, 3 tenían una mutación patogénica de PIK3CA y alteraciones adicionales en genes asociados con la señalización RTK-MAPK. Los PDX de MBC expresaron genes típicos de EMT y células madre y fueron de los subtipos de TNBC mesenquimal o mesenquimal stem-like. El análisis histológico presentó PDX de MBC con diferenciación escamosa o condroide. El análisis RPPA mostró activación de las vías de señalización PI3K-AKT-mTOR y RTK-MAPK. In vivo, la combinación de inhibidores de PI3K y MAPK mostró una marcada actividad antitumoral en PDX que portaban alteraciones genómicas de PIK3CA, AKT1, BRAF y FGFR4.
Geurts et al. (2023) Países Bajos	Unleashing NK- and CD8 T cells by combining monalizumab and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer: Results of the MIMOSA trial	Desde enero de 2021 hasta abril de 2022, se examinaron 15 pacientes, de los cuales 11 pacientes fueron elegibles para la evaluación de respuesta	Los fracasos de la evaluación se debieron a la ausencia de sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen en la biopsia basal (N = 3) y ausencia de enfermedad medible según RECIST1.1 (N = 1). Los pacientes habían recibido una mediana de dos líneas de quimioterapia paliativa previa con un agente anti-HER2, o el conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) trastuzumab (T-DM1) para el cáncer de mama metastásico. El 82% de los pacientes tenía cáncer de mama con receptor hormonal positivo. La mayoría tenía metástasis viscerales. El nivel mediano de sTIL observado fue del 5%, con un rango del 1% al 20%, y 9 pacientes tenían sTIL por debajo del 5%. 2 pacientes tenían niveles de sTIL superiores al 5%, 8 y 20% respectivamente.
Symonds et al. (2022) USA	A Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Sunitinib Malate in Combination With Weekly Paclitaxel Followed by Doxorubicin and Daily Oral Cyclophosphamide Plus G-CSF as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced or Inflammatory Breast Cancer	Se incluyeron 70 pacientes y 66 fueron evaluables en cuanto a eficacia	Dieciocho pacientes (27%) presentaron pCR en la mama (10 tenían enfermedad ER+ y 8 tenían enfermedad triple negativa). Al definir la respuesta como pCR y/o puntuación CPS + EG ≤2, 31 (47%) fueron respondedores. En los pacientes con enfermedad ER positiva, 23 (64%) fueron respondedores. Las toxicidades más comunes fueron citopenias y fatiga.
Zong et al. (2022) China	Ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer	Se incluyeron en este estudio 330 mujeres premenopáusicas de 25 a 49 años con cáncer de mama operable en estadio I a III. Se analizaron las características de los cambios en la reserva ovárica marcados por la AMH en el estudio EGOFAC y los factores que afectan la función ovárica en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama	El nivel de AMH del grupo quimioterapia sola disminuyó gradualmente en un año, mientras que el nivel de AMH del grupo GnRHa fue significativamente más alto a los 6 meses después de la quimioterapia y se recuperó hasta cerca del nivel inicial 12 meses después de la quimioterapia (F = 34,991, P < 0,001). El análisis de correlación mostró que los factores que afectan los niveles de AMH incluían principalmente: edad, edad de menarquia, índice de masa corporal (IMC), antecedentes reproductivos, nivel basal de hormona foliculo estimulante (FSH), estadio patológico y aplicación de GnRHa, pero tuvieron diferentes efectos en incidencia de insuficiencia ovárica prematura (IPO) que otros períodos. El análisis de regresión logística multivariante mostró que la edad de la menarquia <14 años (OR 0,470 [0,259, 0,852], P = 0,013), el nivel basal de AMH > 0,5 ng/mL (OR 9,590 [3,366, 27,320], P < 0,001), el estadio patológico I (OR 0,315 [0,124, 0,798], P = 0,015) y la aplicación de GnRHa (OR 0,090 [0,045, 0,183], P < 0,001) fueron factores independientes que favorecieron protección de la reserva ovárica, así como su recuperación.
Zheng et al. (2023) China	Application of nanotechnology in breast cancer screening under obstetrics and gynecology through the use of CNN and ANFIS	De abril a septiembre de 2020, se recopilaron datos en el Hospital Estatal. Todas las mujeres embarazadas que acudieron al hospital durante el primer y segundo trimestre de la recopilación de datos de la investigación se incluyeron en la población del estudio. 100 mujeres embarazadas de entre 20 y 40 años que aún no se habían realizado una mamografía comprendieron la muestra de investigación.	El conjunto de datos incluye 1100 imágenes de mamografías digitalizadas, que se obtuvieron de un hospital. Se utilizaron redes neuronales convolucionales (CNN) para escanear todas las imágenes, y se realizaron comparaciones de masas y masas mamarias utilizando la categorización maligna-benigna. Luego, el sistema de inferencia neurodifusa adaptativa (ANFIS) examinó todos los datos obtenidos por CNN para identificar el cáncer de mama de forma temprana utilizando entradas basadas en 9 entradas diferentes. La precisión del mecanismo utilizado en esta técnica para determinar el valor del radio ideal se ve afectada significativamente por el valor del radio; 9 variables que definen los indicadores del cáncer de mama se utilizaron como entradas para el clasificador ANFIS, que luego se utilizó para identificarlo.
de Wild et al. (2022) Países Bajos	MINimal vs. MAXimal Invasive Axillary Staging and Treatment After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node Positive Breast Cancer: Protocol of a Dutch Multicenter Registry Study (MINIMAX)	En un registro retrospectivo de ±4000 pacientes, el criterio de valoración principal es la seguridad oncológica a los 5 y 10 años (supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y específica del cáncer de mama, y tasa de recurrencia axilar). En un registro multicéntrico prospectivo, los criterios de valoración principales son la calidad de vida a 1 y 5 años, y nuestro objetivo es verificar la seguridad oncológica a los 5 años	Con una supervivencia libre de enfermedad estimada a los 5 años del 72,5 % y una pérdida prevista durante el seguimiento del 10%, se necesita un tamaño muestral de 549 para tener un poder del 80 %, detectar la no inferioridad (con un margen del 10%) de procedimientos de estadificación menos invasivos. En pacientes cN+ tratados con NST, los procedimientos de estadificación axilar menos invasivos ya se implementan globalmente. Se necesita evidencia para respaldar la supuesta seguridad oncológica y la calidad de vida superior de dichos procedimientos.

Nota: Elaboración propia (2024).

DISCUSIÓN

En lo relativo al establecimiento de los avances en la comunidad médica sobre el desarrollo de nuevas terapias mono-específicas para cáncer de mama a nivel mundial, se encuentran los criterios defendidos por Abrahamsson et al. (2020), cuyos hallazgos sugieren que la eficacia del fulvestrant se debe tanto a los efectos directos sobre las células cancerosas como a los efectos profundos sobre el estroma tumoral, aunado al uso de inhibidores de PD-1 y PD-L1 (Pembrolizumab y Atezolizumab).

En este sentido, en sustentación de Jiang et al., (2021), concordando con Chen et al. (2022) el fulvestrant es el SERD aprobado en práctica clínica; sin embargo, debido a la baja biodisponibilidad, la única vía administrativa para dicha terapia son inyecciones intramusculares, prefiriendo el uso de los pre mencionados, así como camrelizumab intravenoso y nab-paclitaxel.

Asimismo, en contexto similar, Wolf et al. (2023) han establecido el uso del subtipo estándar de receptor HR/HER2 para clasificar a los pacientes, revelando que los grupos con las tasas de pCR más altas incluyen pembrolizumab para cánceres HR+HER2- y TN con tasas de pCR del 30 % y 66 %, respectivamente; pertuzumab para cánceres HR-HER2+ con un 80 % de pCR y TDM1/P para el subtipo HR+HER2+ con un 51 % de pCR (Geurts et al., 2023). Aunado a ello, refieren Schmid et al., (2020) que utilizando el RPS-5, los mejores fármacos fueron pembrolizumab para HER2-/Immune+ con un 79 % de pCR; VC para los cánceres HER2-/Immune-DRD+ con 60 % de pCR; y MK2206 para cánceres HER2-/Immune-/DRD- con un 20 % de pCR, aunque todos los grupos tuvieron un rendimiento similar con un pCR bajo en este subtipo. En los cánceres HER2+, el mejor fármaco fue pertuzumab para los cánceres HER2+/BP-HER2 o basales con un 78 % de pCR; y MK2206 para los cánceres HER2+/BP-luminales con un 60 % de pCR, aunque las cifras son pequeñas.

Por otra parte, en el contexto regional americano se han encontrado avances relevantes como lo sugieren Lynce et al. (2024) cuando detectaron efectos de tratamiento biológico durante la administración de RUX, incluida una disminución en los niveles de pSTAT3 en muestras tumorales después del ensayo en comparación con las muestras previas al ensayo; sin embargo, el bloqueo sistémico de JAK2 pareció silenciar el entorno inmunológico intratumoral. Por lo tanto, es posible que se requiera la focalización específica de JAK2/STAT3 en células cancerosas o combinaciones con inmunoterapia para una evaluación adicional de la señalización de JAK2/STAT3 como objetivo terapéutico del cáncer, aspecto que coincide con lo defendido por Coussy et al., (2020).

De la misma manera, en cuanto al desarrollo local, no se evidenciaron estudios originales con tendencia mono-específica, solo investigaciones de revisión que avalan las propuestas anteriores. Sin embargo, la conducta clínica adoptada tiene preferencia por los anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTL4, anti-neuroglia2 o anti-CDL19 hrhm prostates y los inhibidores de PD-1 y PD-L1 como Pembrolizumab y Atezolizumab. Aun así, Eguía et al. (2024) afirman que la modulación del AR puede mejorar la quimiorresistencia de los TNBC AR positivos, donde la determinación del AR en TNBC se puede recomendar como posible terapia diana sola o combinada con otras terapias relacionadas con la señalización de AR.

En cuanto a la identificación de estudios sobre el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a dianas moleculares en Cáncer de Mama, que han logrado impactar en la reducción de la mortalidad femenina, Gilmore et al., (2021), afirman que la fragilidad es un predictor más fuerte que la edad entre los resultados negativos del tratamiento del cáncer, como secuelas postoperatorias, toxicidades relacionadas con la quimioterapia, hospitalizaciones inesperadas, morbilidad y mortalidad.

En ese sentido, Geurts et al., (2023) encontraron que los pacientes con cáncer de mama con una edad media de 53 años ya presentaban características de fragilidad antes de comenzar la quimioterapia, y alrededor del 40 % de los pacientes presentaban más de dos características de fragilidad antes del primer ciclo de quimioterapia; tema que responde a la necesidad de identificar nuevas dianas para enfrentar la patología, como la galectina-1, en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

En el mismo orden de ideas, Tsimberidou et al., (2023) concluyeron que el tratamiento con células T dirigidas contra múltiples objetivos pHLA definidos es factible y, en general, bien tolerado en pacientes con tumores sólidos avanzados metastásicos que recibieron un tratamiento intensivo. Se observó persistencia de células T, así como infiltración tumoral. Estos interesantes estudios de casos proporcionaron información sobre los mecanismos de control tumoral. Los resultados sugieren que una persistencia alta y duradera de células T, un fenotipo favorable de células T, una alta avidéz de TCR o la infiltración tumoral por sí solas pueden ser insuficientes para una actividad antitumoral eficiente.

De igual modo, Liu et al., (2023) indicaron que en general, se logró una respuesta objetiva (respuesta completa [RC] y respuesta parcial [RP]) en 42 pacientes (29,8 %; IC del 95 %: 22, 4-38, 1), con un tiempo medio hasta la respuesta de 1,8 meses y una duración media de la respuesta de 4,9 meses. En el punto de corte de los datos, nueve pacientes tuvieron respuestas a largo plazo durante más de 12 (rango, 13, 6-19, 7) meses, logrando el control de la enfermedad en 68 (48,2 %; IC

del 95 %: 39,7-56,8) pacientes.

Sin embargo, Pei et al., (2023), aseguran que el gen con mayor HR en la firma creada es PGK1 (fosfoglicerato quinasa 1), estando relacionada con un mal pronóstico en el cáncer de mama. Los ensayos celulares desarrollados por ellos demuestran que PGK1 se expresa en gran medida en el cáncer de mama y que la supresión de la expresión de PGK1 reduce en gran medida la actividad, la invasión y la capacidad de migración de las células del cáncer de mama. Esto se suma a la evidencia que asegura que PGK1 desempeña un papel en el cáncer de mama, en virtud que estudios previos han demostrado que PGK1 tiene una función de inhibición terapéutica en los tumores malignos para la señalización de PPAR α -HIF1 α -PGK1.

De acuerdo con González et al. (2022), los anticuerpos biespecíficos se adhieren al receptor diana de interés e inducen la activación de las células T, la localización en el tumor y la proliferación policlonal a través de la interacción instantánea con el dominio CD3 de las células T. Otra diana terapéutica que refieren Symonds et al., (2022) para uso actual, se sustenta en estudios relacionados con el papel oncogénico de BRK vinculado a las características del cáncer; por ende, resulta interesante encontrar el potencial de BRK para la creación y desarrollo de nuevos tratamientos.

En lo concerniente a los beneficios de las nuevas terapias mono-específicas dirigidas a nuevas dianas moleculares, relativas a supervivencia, calidad de vida y disminución de la morbimortalidad asociada a la enfermedad oncológica, se aprecian los aportes de Zong et al., (2022) al referir que el tratamiento con GnRHa fue un factor importante que afectó la incidencia de IOP, donde el riesgo de IOP en pacientes con GnRHa combinada fue solo 0,09 veces mayor que en aquellas sin GnRHa combinada.

Mientras tanto, la probabilidad de recuperación de la función ovárica en pacientes con deterioro de la función ovárica a corto plazo después de la quimioterapia fue 18,49 veces mayor en pacientes con combinación de GnRHa que en pacientes sin combinación de GnRHa, lo cual fue coherente con los resultados de Pei et al., (2023) en estudios anteriores de laboratorio y clínicos, siendo similar a la mayoría de estudios relativos a la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama con tratamientos inmunoterapéuticos.

Del mismo modo, Gatti et al., (2021), indicaron que los estudios del último lustro en América del Norte, respaldan el uso combinado de agentes como: HER2; bintrafusp alfa + BN-Brachyury + TDM1) y 3 (HER2; bintrafusp alfa + BN-Brachyury + T-DM1 + entinostat, donde muestran que la implementación de tetraterapias aumenta la funcionalidad de las células T CD4+ y CD8+ en el TME, responden a la disminución de morbimortalidad de las pacientes, lo cual se asocia con eficacia antitumoral, aumentada en relación con el triplete, el doblete o los singletes, pudiendo evaluar con relativa rapidez la seguridad y eficacia de diversas combinaciones de agentes inmunoterapéuticos para mejorar la calidad de vida.

Aunado a lo anterior, Zheng et al., (2023) defienden el uso de nanomedicinas por cuanto han demostrado tener buenas perspectivas de aplicación en el tratamiento del cáncer de mama; sin embargo, todavía hay varios problemas que deben abordarse antes que la nanomedicina se utilice en la práctica clínica, abordando con proximidad los aspectos de la toxicidad a largo plazo de los nanomateriales, el impacto en el sistema inmunológico, los problemas de estabilidad farmacéutica, la reproducción de lotes uniformes de nanopartículas, entre otros que no permiten la practicidad de dicha alternativa

Sobre ello, de Wild et al. (2022) enfocan el tratamiento sistémico adyuvante para los casos de la enfermedad de manera residual, donde puede resultar con mejor pronóstico el uso de capecitabina en pacientes HER2-negativas y TDM-1 en pacientes HER2-positivas. Por lo tanto, es de gran importancia que se detecte la enfermedad a tiempo, para proporcionar el tratamiento adecuado.

En muchos casos, como lo defienden Terkper et al., (2021) el tratamiento prolongado con hormonoterapia e inhibidores de CDK4/6 provoca una salida permanente del ciclo celular, mejor conocido como senescencia con regresión tumoral; en la cual, las células aumentan de tamaño, sin proliferación para ser finalmente eliminadas, en cuyo proceso se realizan monitoreos en vivo, a través de los niveles de la proteína p21, pudiendo convertirse en biomarcador de actividad terapéutica.

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama, desde el punto de vista molecular como tipo proliferativo de carcinoma originado en tejido mamario, se clasifica como luminal tipo A, luminal tipo B y triple negativo (TNBC), dependiendo de la presencia o ausencia de diversos marcadores moleculares, tales como: receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), HER2 y marcador de proliferación Ki67, categorización utilizada en la práctica clínica.

El pronóstico para pacientes con cáncer de mama suele ser peor que para otros tipos de cáncer debido a la falta de

dianas moleculares terapéuticas disponibles, el cual suele presentarse en mujeres jóvenes, a quienes se ha detectado altos niveles de estrógeno y andrógeno en desequilibrio, estando correlacionados positivamente con el riesgo de padecerlo. Por otra parte, es conocido que las mutaciones genéticas de BRCA1, BRCA2, TP53, CDH1, PTEN, STK11, ATM, BRIP1, PALB2, CHEK2 y NBS1 están muy vinculadas al incremento del riesgo de padecer cáncer de mama.

Dentro de las nuevas terapias para enfrentar el cáncer de mama, aparecen los anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4, anti-neuroglina2 o anti-CDL19 hrhm prostates y los inhibidores de PD-1 y PD-L1 como Pembrolizumab y Atezolizumab, al igual que la galectina-1, donde la nanomedicina surge como método eficaz para tratarlo, bien sea solo o en combinación con otras estrategias terapéuticas; por lo cual, resulta necesario seguir estudiando y desarrollando terapias más seguras y eficientes basadas en la dianas moleculares para el tratamiento del cáncer de mama de manera menos compleja para las pacientes en edad fértil y productiva.

Main limitations of the study and future research: la falta de disponibilidad de datos de resultados en investigaciones originales realizadas en el continente suramericano, específicamente en Ecuador, no permitió comparar datos de uso de diana moleculares como inmunoterapias contra el cáncer de mama; por lo tanto, se requieren más estudios para explorar la utilidad clínica del mismo en poblaciones de pacientes en edad fértil.

REFERENCIAS

- Abrahamsson, A., Rodríguez, G. V., & Dabrosin, C. (2020). Fulvestrant-Mediated Attenuation of the Innate Immune Response Decreases ER+ Breast Cancer Growth In Vivo More Effectively than Tamoxifen. *Cancer research*, vol. 80, No. 20: p. 4487–4499. En: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1705>
- Abramiuk, M., Grywalska, E., Małkowska, P., Sierawska, O., Hryniewicz, R., & Niedźwiedzka-Rystwej, P. (2022). The Role of the Immune System in the Development of Endometriosis. *Cells*, vol. 11, No. 13, 2028. En: <https://doi.org/10.3390/cells11132028>
- Bai, Y., Guo, J., Liu, Z., Li, Y., Jin, S., & Wang, T. (2020). The Role of Exosomes in the Female Reproductive System and Breast Cancers. *OncoTargets and therapy*, Vol. 13: p. 12567–12586. En: <https://doi.org/10.2147/OTT.S281909>
- Chadha, J., Nandi, D., Atri, Y., & Nag, A. (2021). Significance of human microbiome in breast cancer: Tale of an invisible and an invincible. *Seminars in cancer biology*, vol. 70, p. 112–127. En: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.07.010>
- Chen, L., Jiang, Y., Wu, S., Wu, J., Di, G., Liu, G., Yu, K., Fan, L., Li, J., Hou, Y., Hu, Z., Chen, C., Huang, X., Cao, A., Hu, X., Zhao, S., Ma, X., Xu, Y., Sun, X., Chai, W., ... Shao, Z. (2022). Famitinib with Camrelizumab and Nab-Paclitaxel for Advanced Immunomodulatory Triple-Negative Breast Cancer (FUTURE-C-Plus): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 28, No. 3, p. 2807–2817. En: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-4313>
- Coussy, F., El Botty, R., Lavigne, M., Gu, C., Fuhrmann, L., Briaux, A., de Koning, L., Dahmani, A., Montaudon, E., Morisset, L., Huguet, L., Sourd, L., Painsec, P., Chateau-Joubert, S., Larcher, T., Vacher, S., Melaabi, S., Salomon, A. V., Marangoni, E., & Bieche, I. (2020). Combination of PI3K and MEK inhibitors yields durable remission in PDX models of PIK3CA-mutated metaplastic breast cancers. *Journal of hematology & oncology*, vol. 13, No. 1, p. 13. En: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-0846-y>
- de Wild S, Simons J, Vrancken M, Smidt M, Koppert L. (2022). MINImal vs. MAXimal Invasive Axillary Staging and Treatment After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node Positive Breast Cancer: Protocol of a Dutch Multicenter Registry Study (MINIMAX). *Clinical Breast Cancer*, 22 (1): e59-e64. En: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.07.011>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820921001993>
- Eguía-Larrea, M; Parra-Pérez, C; Cabero-Moránd, T; Jiménez Rosellóna, R y Muñoz-Bellvís, L. (2024). Cáncer de mama triple negativo, receptor de andrógeno y otros marcadores. Estrategias terapéuticas. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 2024, 37; 100595. En: <https://doi.org/10.1016/j.senol.2024.100595>.
- Gatti-Mays ME, Gameiro SR, Ozawa Y, Knudson KM, Hicks KC, Palena C, Cordes LM, Steinberg SM, Francis D, Karzai F, Lipkowitz S, Donahue RN, Jochems C, Schlom J and Gulley JL (2021). Improving the Odds in Advanced Breast Cancer With Combination Immunotherapy: Stepwise Addition of Vaccine, Immune Checkpoint Inhibitor, Chemotherapy, and HDAC Inhibitor in Advanced Stage Breast Cancer. *Front. Oncol*, 10: 581801. doi: 10.3389/fonc.2020.581801.
- Geurts, V., Voorwerk, L., Balduzzi, S., Salgado, R., Van de Vijver, K., van Dongen, M., Kemper, I., Mandjes, I., Heuver, M., Sparreboom, W., Haanen, J., Sonke, G., Horlings, H., & Kok, M. (2023). Unleashing NK- and CD8 T cells by combining monalizumab and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer: Results of the MIMOSA trial. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, No. 70, p. 76–81. En: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.06.007>
- Gilmore, N., Mohile, S., Lei, L., Culakova, E., Mohamed, M., Magnuson, A., Loh, K. P., Maggiore, R., Belcher, E., Conlin, A., Weiselberg, L., Ontko, M., & Janelins, M. (2021). The longitudinal relationship between immune cell profiles and frailty in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Breast cancer research: BCR*, vol. 23, No. 1, p. 1-19. En: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01388-w>
- González, A., Leiva, L., Pacha, A., Valenzuela, G., & Fernández, G. (2022). Epidemiología y nuevas dianas moleculares en cáncer de mama. *Enfermería Investiga*, vol. 7, No. 4: p. 74–88. En: <https://doi.org/10.31243/ei.uta.v7i4.1871.2022>

- Hernández-Silva, C, Villegas-Pineda, J, & Pereira-Suárez, A. (2020). Expression and Role of the G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPR30/GPER) in the Development and Immune Response in Female Reproductive Cancers. *Frontiers in endocrinology*, vol. 11, No. 544: 1-11. En: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00544>
- Jiang, Y., Liu, Y., Xiao, Y., Hu, X., Jiang, L., Zuo, W., Ma, D., Ding, J., Zhu, X., Zou, J., Verschraegen, C., Stover, D., Kaklamani, V., Wang, Z., & Shao, Z. (2021). Molecular subtyping and genomic profiling expand precision medicine in refractory metastatic triple-negative breast cancer: the FUTURE trial. *Cell research*, vol. 31, No. 2, p. 178–186. En: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0375-9>
- Korbenfeld, E. (2020). La inmunoterapia en cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*. Vol. 39, No. 141: p. 5-14. En: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2020_v39_n141/03.pdf
- Kumar, R., Abreu, C., Toi, M., Saini, S., Casimiro, S., Arora, A., Paul, A. M., Velaga, R., Rameshwar, P., Lipton, A., Gupta, S., & Costa, L. (2022). Oncobiology and treatment of breast cancer in young women. *Cancer metastasis reviews*, vol. 41, No. 3: p. 749–770. En: <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10034-6>
- Laborda-Illanes, A., Sánchez-Alcoholado, L., Dominguez-Recio, M. E., Jimenez-Rodriguez, B., Lavado, R., Comino-Méndez, I., Alba, E., & Queipo-Ortuño, M. I. (2020). Breast and Gut Microbiota Action Mechanisms in Breast Cancer Pathogenesis and Treatment. *Cancers*, vol. 12, No. 9: p. 2465. En: <https://doi.org/10.3390/cancers12092465>
- Lefrère, H., Lenaerts, L., Borges, V. F., Schedin, P., Neven, P., & Amant, F. (2021). Postpartum breast cancer: mechanisms underlying its worse prognosis, treatment implications, and fertility preservation. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*, vol. 31, No. 3: p. 412–422. En: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002072>
- Liu, Y., Zhu, X., Xiao, Y., Wu, S., Zuo, W., Yu, Q., Cao, A., Li, J., Yu, K., Liu, G., Wu, J., Sun, T., Cui, J., Lv, Z., Li, H., Zhu, X., Jiang, Y., Wang, Z., & Shao, Z. (2023). Subtyping-based platform guides precision medicine for heavily pretreated metastatic triple-negative breast cancer: The FUTURE phase II umbrella clinical trial. *Cell research*, vol. 33, No. 5, p. 389–402. En: <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00795-2>
- Lynce, F., Stevens, L., Li, Z., Brock, J., Gulvady, A., Huang, Y., Nakhlis, F., Patel, A., Force, J., Haddad, T., Ueno, N., Stearns, V., Wolff, A., Clark, A., Bellon, J., Richardson, E., Balko, J., Krop, I., Winer, E., Lange, P., ... Polyak, K. (2024). TBCRC 039: a phase II study of preoperative ruxolitinib with or without paclitaxel for triple-negative inflammatory breast cancer. *Breast cancer research: BCR*, vol. 26, No. 1, p. 20. En: <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01774-0>
- MSP (2018). Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [citado el 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>
- OMS (2024). Cáncer de Mama [Internet]. Organización Mundial de Salud. [citado el 5 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- Onkar, S., Carleton, N., Lucas, P., Bruno, T., Lee, A., Vignali, D., & Oesterreich, S. (2023). The Great Immune Escape: Understanding the Divergent Immune Response in Breast Cancer Subtypes. *Cancer discovery*, vol. 13, No. 1: p. 23–40. En: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0475>
- OPS (2021). Cáncer de Mama [Internet]. Organización Panamericana de Salud. [citado el 5 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
- Orzolek I, Sobieraj J, Domagała-Kulawik J. (2022). Estrogens, cancer and immunity. *Cancers*, vol. 14, No. 9, 2265. En: <https://doi.org/10.3390/cancers14092265>
- Pei S, Zhang P, Yang L, Kang Y, Chen H, Zhao S, Dai Y, Zheng M, Xia Y and Xie H. (2023). Exploring the role of sphingolipidrelated genes in clinical outcomes of breast cancer. *Front. Immunol*, 2023; 14:1116839. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116839
- Pei, S., Zhang, P., Yang, L., Kang, Y., Chen, H., Zhao, S., Dai, Y., Zheng, M., Xia, Y., & Xie, H. (2023). Exploring the role of sphingolipid-related genes in clinical outcomes of breast cancer. *Frontiers in immunology*, No. 14: 1116839. En: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1116839>
- Reyes S., González K., Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar A, Villagra A, Caglevic C y Hepp M. (2020). Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Rev. méd. Chile* [Internet]. Jul [citado 2024 Mayo 12]; 148 (7): 970-982. En: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000700970>. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970&lng=es.
- Schmid, P., Rugo, H., Adams, S., Schneeweiss, A., Barrios, C., Iwata, H., Diéras, V., Henschel, V., Molinero, L., Chui, S., Maiya, V., Husain, A., Winer, E., Loi, S., Emens, L. A., & IMpassion130 Investigators (2020). Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, vol. 21, No. 1, p. 44–59. En: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8)
- Seidler S & Huber D. (2020). Overview of diagnosis and treatment of breast cancer in young women. *EC Gynaecology*, Si.02: 18-25. En: https://www.researchgate.net/publication/340414590_Overview_of_Diagnosis_and_Treatment_of_Breast_Cancer_in_Young_Women_EC_GYNAECOLOGY_Special_Issue_-2020
- Symonds, L., Jenkins, I., Linden, H., Kurland, B., Gralow, J., Gadi, V., Ellis, G., Wu, Q., Rodler, E., Chalasani, P., Chai, X., Riedel, J., Scca Network Investigators, Stopeck, A., Brown-Glaberman, U., & Specht, J. (2022). A Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Sunitinib Malate in Combination With Weekly Paclitaxel Followed by Doxorubicin and Daily Oral Cyclophosphamide Plus G-CSF as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced or Inflammatory Breast Cancer. *Clinical breast cancer*, vol. 22, No. 1, p. 32–42. En: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.05.009>

- Terkper, S; Doebley, A; Ahearn, T; Yarney, J; Titiloye, N; Hamel, N; Adjei, E; Clegg, J; Edusei, L; Awuah, B; Xiaoyu, S; Vanderpuye, V; Abubakar, M; Duggan, M; Stover, D, et al (2021). Circulating tumor DNA is readily detectable among Ghanaian breast cancer patients supporting non-invasive cancer genomic studies in Africa. *Npj, Precision Oncology*, 2021; 5: 83. En: <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00219-7>
- Toohey, K., Pumpa, K., McKune, A., Cooke, J., Welvaert, M., Northey, J., Quinlan, C., & Semple, S. (2020). The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC cancer*, vol. 20, No. 1, 787: 1-12. En: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07295-1>
- Tsimberidou, A., Guenther, K., Andersson, B., Mendrzyk, R., Alpert, A., Wagner, C., Nowak, A., Aslan, K., Satelli, A., Richter, F., Kuttruff-Coqui, S., Schoor, O., Fritsche, J., Coughlin, Z., Mohamed, A., Sieger, K., Norris, B., Ort, R., Beck, J., Vo, H., ... Walter, S. (2023). Feasibility and Safety of Personalized, Multi-Target, Adoptive Cell Therapy (IMA101): First-in-Human Clinical Trial in Patients with Advanced Metastatic Cancer. *Cancer immunology research*, vol. 11, No. 7, p. 925–945. En: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-22-0444>
- Winship, A., Alesi, L., Sant, S., Stringer, J., Cantavenera, A., Hegarty, T., Requesens, C., Liew, S., Sarma, U., Griffiths, M., Zerafa, N., Fox, S., Brown, E., Caramia, F., Zareie, P., La Gruta, N., Phillips, K., Strasser, A., Loi, S., & Hutt, K. (2022). Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nature cancer*, vol. 3, No. 8, p. 1–13. En: <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00413-x>
- Wolf, D., Yau, C., Wulfkuhle, J., Brown-Swigart, L., Gallagher, R., Lee, P., Zhu, Z., Magbanua, M., Sayaman, R., O'Grady, N., Basu, A., Delson, A., Coppé, J., Lu, R., Braun, J., I-SPY2 Investigators, Asare, S., Sit, L., Matthews, J., Perlmutter, J., ... van 't Veer, L. J. (2022). Redefining breast cancer subtypes to guide treatment prioritization and maximize response: Predictive biomarkers across 10 cancer therapies. *Cancer cell*, vol. 40, No. 6, p. 609–623. e6. En: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.005>
- Zhang, X., de Oliveira Andrade, F., Zhang, H., Cruz, I., Clarke, R., Gaur, P., Verma, V., & Hilakivi-Clarke, L. (2020). Maternal obesity increases offspring's mammary cancer recurrence and impairs tumor immune response. *Endocrine-related cancer*, vol. 27, No. 9, p. 469–482. En: <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0065>
- Zheng N, Yao Z, Tao S, Almadhor A, Alqahtani M, Ghoniem R, Zhao H, Li S. (2023). Application of nanotechnology in breast cancer screening under obstetrics and gynecology through the use of CNN and ANFIS. *Environmental Research*, Vol. 234, p. 116414. En: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116414>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935123012185>
- Zong X, Yu Y, Chen W, Zong W, Yang H, Chen X. (2022). Ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *The Breast*, Vol. 64, Pages 143-150. En: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.05.009>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977622001011>