



## EPIDEMIOLOGÍA Y NUEVAS DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER DE MAMA

### EPIDEMIOLOGY AND NEW MOLECULAR TARGETS IN BREAST CANCER.

Anthony Fernando González Asqui<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5363-8428>, Lizette Elena Leiva Suero<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9899-029X>, Ana Pacha Jara<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5227-5562>, Gabriela Valenzuela<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2691-4447>, Gerardo Fernández<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0246-0380>

<sup>1</sup>Proyecto de Investigación PFCS42 Caracterización de marcadores genéticos e inmunológicos con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en cáncer de mama y cuello uterino. Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato-Ecuador

<sup>2</sup>GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADÉMICA Y CIENTÍFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCIÓN SOCIAL KUSKIYKUY YACHAY SUNTUR. Proyecto de Investigación PFCS42 Caracterización de marcadores genéticos e inmunológicos con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en cáncer de mama y cuello uterino. Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato-Ecuador.

<sup>3</sup>Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato-Ecuador

<sup>4</sup>Carrera de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato-Ecuador

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2022 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada

Recibido: 01 de octubre 2022

Aceptado: 18 de noviembre 2022

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama constituye la primera causa de morbilidad por cáncer en la mujer a nivel mundial. Ecuador tampoco escapa a este problema de salud donde las muertes por cáncer de mama superan a otras neoplasias en la mujer. Se distribuye por todo el país, aunque Quito es la ciudad con niveles de incidencia más altos y su mortalidad no ha decrecido en los últimos 40 años, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento. **Objetivo:** Evaluar la mejor evidencia científica disponible acerca de la epidemiología y nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama con fines diagnósticos y terapéuticos. **Métodos:** Se realizó un metaanálisis con una revisión sistemática de la literatura utilizando la metodología PRISMA, sobre las nuevas dianas moleculares con fines diagnósticos y terapéuticos en el Cáncer de mama mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2017-2022. **Resultados:** La revisión proporcionó un total de 38.542 registros, 100 artículos examinados, 40 de texto completo evaluados para elegibilidad y 60 excluidos debido a la escasa información de datos recientes, artículos con más de 5 años de publicación y un número final de 40 artículos incluidos. **Conclusión:** El cáncer de mama constituye una causa relevante de morbilidad y discapacidad en la mujer a nivel mundial, la detección de nuevas dianas moleculares con fines diagnósticos y terapéuticos abre nuevas posibilidades para el control y/o curación de esta neoplasia maligna.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Mama, Terapia Molecular Dirigida, Biomarcadores, Oncología Médica

## ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the leading cause of cancer morbidity and mortality in women worldwide. Ecuador also does not escape this health problem where deaths from breast cancer exceed other neoplasms in women. It is distributed throughout the country, although Quito is the city with the highest incidence levels and its mortality has not decreased in the last 40 years, despite advances in diagnosis and treatment. **Objective:** To evaluate the best available scientific evidence about epidemiology and new molecular targets in breast cancer for diagnostic and therapeutic purposes. **Methods:** A meta-analysis was carried out with a systematic review of the literature using the PRISMA methodology, on the new molecular targets for diagnostic and therapeutic purposes in Breast Cancer by searching for articles in the WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed and ClinicalKey databases during the period 2017-2022. **Results:** The review provided a total of 38,542 records, 100 articles examined, 40 full-text assessed for eligibility and 60 excluded due to poor recent data reporting, articles more than 5 years old, and a final number of 40 included articles.

**Conclusion:** Breast cancer is a relevant cause of morbidity and mortality and disability in women worldwide, the detection of new molecular targets for diagnostic and therapeutic purposes opens new possibilities for the control and / or cure of this malignancy.

**Keywords:** Breast Neoplasms, Molecular Targeted Therapy, Biomarkers, Medical Oncology

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) enfatiza que el cáncer se ubica entre la primera y segunda causa de muerte antes de llegar a los 70 años en 91 países (1). En relación a los tipos de cánceres más comunes que afectan a ambos sexos, el cáncer de pulmón constituye un 18,4% del total de muertes, seguido del cáncer de mama en mujeres con 11,6% de mortalidad. Se estima a nivel mundial una incidencia de 2,1 millones de casos nuevos de cáncer de mama cada año, siendo este tipo de cáncer más frecuente en mujeres, con mayor morbilidad asociada (1). Según reportes de International Agency for Research on Cancer, el número de casos nuevos de enfermedades oncológicas anual, representa el 11,7% tanto en hombres como en mujeres (2). Las tasas de incidencia con valores más elevados se encuentran en Europa occidental y los Estados Unidos, mientras que las tasas más bajas se ubican en África y Asia (3). Otros autores señalan que 1 de cada 8 mujeres en el mundo padecerá cáncer de mama. Además, en la etiopatogenia del 5 al 10 % de todos los nuevos casos, subyacen alteraciones genéticas; mientras que, del 90 al 95 % de los casos están vinculados a factores ambientales y estilos de vida (4).

China es el país que posee el mayor número de casos de cáncer de mama, representando el 18,4% de los casos de cáncer de mama de todo el mundo, después sigue Estados Unidos con el 11,8% de los casos. Aproximadamente 685000 mujeres murieron de cáncer de mama en 2020, lo que nos indica que es aproximadamente el 15,5 % de todos los fallecimientos por cáncer en el mundo (5). Las tasas de incidencia incrementaron en un 30 % en los países occidentales, influido por el diagnóstico precoz con obtención rápida de pruebas de detección, en cuanto a factores de carcinogénesis se señalan cambios en los patrones de reproducción y el consumo alto de tratamientos hormonales para la menopausia (3).

Por otra parte, algunos investigadores consideran que el aumento de peso corporal y un índice de masa corporal superior a lo normal, están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres adultas que están en menopausia (3). Según la Sociedad Estadounidense del Cáncer, la tasa de supervivencia ha sufrido grandes cambios mejorando del 63% al 90% al día de hoy, gracias a un diagnóstico precoz de la enfermedad neoplásica donde se destaca la utilidad de la mamografía de detección, cirugía y medicación adyuvante, donde se destacan las nuevas inmunoterapias dirigidas a dianas moleculares, como el proyecto que nos ocupa (6).

En Ecuador las tasas de incidencia anuales son relativamente altas en comparación con el resto de países de Latinoamérica con un estimado de 32,7/100.000 y una tasa de mortalidad de 10,3/100.000. La ciudad de Quito es la ciudad con mayor incidencia de esta patología 35,8/100.000, mientras que en Portoviejo es la ciudad con la menor incidencia 14/100.000. El Instituto Nacional de Estadísticas y Censos demuestra que en las mujeres que sobrepasan la edad de 40 años la tasa de incidencia es de 35,4/100.000 (7). Global Cancer Observatory registra que el cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer en nuestro país. Representa un 12,2% de casos nuevos en todas las edades. De la misma manera, el porcentaje de muertes se encuentra en segundo lugar, por lo que engloba el 7% del total (8).

El cáncer de mama es un gran problema de Salud Pública. La mayoría de personas no disponen de suficientes recursos para optar atención médica temprana, y cuando lo realizan suele ser demasiado tarde (9). Anualmente aparecen 1500 nuevos casos de esta patología, por lo que entidades del Ministerio de Salud y

SOLCA en Quito reportan datos que ocupan el primer lugar, únicamente después del cáncer de cuello uterino en lo que se refiere a incidencia de enfermedades neoplásicas malignas. En el año 2018 se comunicó que 2 de cada 10 casos nuevos de cáncer y 1 de cada 10 muertes eran debido al cáncer de mama (9). Su incidencia por año permanece en aumento y su mortalidad a nivel mundial no ha decrecido en los últimos 40 años, a pesar de los grandes conocimientos en su diagnóstico y tratamiento (9). Autores clasifican al cáncer de mama como basal o no basal. El primero, es denominado triple negativo, y se encuentra alrededor del 10% de todos los cánceres de mama (10). Se distingue del no basal debido a la ausencia de los tres receptores hormonales, es decir, del receptor de estrógeno (ER), del receptor de progesterona (PR) y del receptor del factor de crecimiento humano (Her2). Las neoplasias de tipo no basal se pueden diferenciar tanto en luminal A y luminal B (6).

Los marcadores tumorales tienen un rol importante en el diagnóstico de las neoplasias malignas. Se pueden encontrar en la sangre, orina, heces u otros fluidos corporales (11). La presencia de un marcador tumoral es una señal precisa que sobreexpresa el apareamiento y desarrollo de procesos cancerígenos, por ende, la determinación de marcadores tumorales es de gran relevancia para el diagnóstico precoz, pronóstico y predicción (12). Aquellos biomarcadores se encuentran clasificados en marcadores tisulares, marcadores genéticos y marcadores séricos (13). Estudios señalan que los biomarcadores que abarcan proteínas (Her2, ER y Ki67), ARNm (ER $\alpha$ , ER $\beta$  y ERR $\gamma$ ), enzimas (CEA y TSGF) y microARN (miR-21, miR-10b, miR-155 y miR-145) sirven como biomarcadores de diagnóstico para la detección y el seguimiento de pacientes con cáncer de mama (13).

El presente estudio abarca una revisión tipo meta-análisis de la literatura sobre aspectos de la epidemiología y nuevas dianas moleculares con fines diagnósticos y terapéuticos en cáncer de mama, lo cual tiene un impacto académico, científico, económico y social atendiendo a la elevada incidencia y prevalencia de esta enfermedad oncológica en la mujer a nivel mundial, la elevada morbilidad asociada y discapacidad, con el objetivo de evaluar la mejor evidencia científica disponible acerca de la epidemiología y nuevas dianas moleculares en el cáncer de mama con fines diagnósticos y terapéuticos.

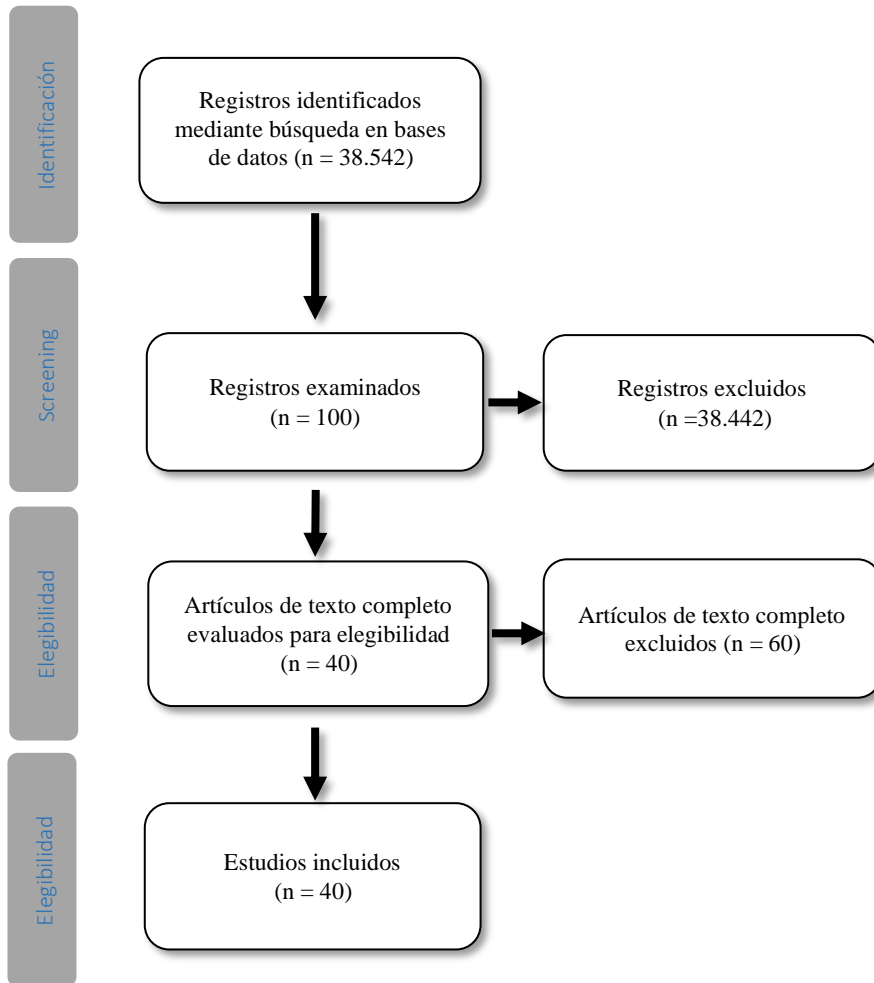
## MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura utilizando la metodología PRISMA sobre la epidemiología y nuevas dianas moleculares con fines diagnósticos y terapéuticos en el Cáncer de mama mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2017-2022. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión referencias en texto completo y textos en inglés y español. Se hizo la búsqueda con descriptores en ciencias de la salud (DeCS) de Bireme y los Medical Subject Headings (MeSH) de la National Library of Medicine en inglés (Figura 1).

Dos de los autores de esta investigación revisaron de forma independiente la literatura, mientras que un revisor extrajo los datos. Se emplearon dos modelos para combinar estadísticamente los resultados, el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios, lo cual permitió resumir de manera sintética los elementos fundamentales de la epidemiología del cáncer de mama y nuevas dianas moleculares identificadas con valor diagnóstico y/o terapéutico.

La revisión proporcionó un total de 38.542 registros, 100 artículos examinados, 40 de texto completo evaluados para elegibilidad y 60 excluidos debido a la escasa información de datos recientes, artículos con más de 5 años de publicación y un número final de 40 artículos incluidos

**Figura 1.** Flujograma de metodología empleada en la recopilación de artículos científicos



**RESULTADOS****Tabla 1.** Síntesis de diversas investigaciones originales y de revisión bibliográfica sobre el cáncer de mama y sus dianas moleculares

TÍTULO DEL ARTÍCULO	AUTOR/AUTORES	AÑO	DOCUMENTO	APORTE
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries (1).	Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.	2018	Artículo de revisión.	Epidemiología de las Enfermedades Oncológicas.
Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods (2).	Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al.	2019	GLOBOCAN 2018.	Epidemiología del Cáncer de Mama.
Cancer incidence and mortality and risk factors in member countries of the " Belt and Road " initiative (3).	Wang B, He F, Hu Y, Wang Q, Wang D, Sha Y, et al.	2022	Artículo original.	Epidemiología del Cáncer de Mama.
Primary and secondary prevention of breast cancer (4).	Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al.	2017	Artículo original.	Factores de riesgo y Prevención en Cáncer de Mama.
Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020 (5).	Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al.	2021	Artículo original.	Epidemiología, Mortalidad y Supervivencia en Cáncer de Mama.
Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence (6).	De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I.	2019	Artículo de revisión.	Nutrición y Carcinogénesis en Neoplasias de Mama.
Características epidemiológicas y clínicas del Cáncer de mama (7).	Brito CT, Proaño GD, Cabrera IO, Cortez CA.	2017	Artículo original.	Epidemiología, Epigenética y Clínica en Cáncer de Mama.
Global Cancer Observatory. Ecuador fact sheets cancers (8).	Global Cancer Observatory.	2020	GLOBOCAN 2020.	Epidemiología del Cáncer en Ecuador.

<p>Inmunohistoquímica como factor pronóstico en mujeres jóvenes con cáncer de mama. (Revisión teórica) (9).</p>	<p>Avilés Z, Andrea T, Tobar S, Sebastián J, Mayorga L, Joaquín A.</p>	<p>2022</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Diagnóstico, Pronóstico y Supervivencia en Cáncer de Mama.</p>
<p>Molecular Classification of Breast Cancer (10).</p>	<p>Tsang JYS, Tse GM.</p>	<p>2020</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Diagnóstico basado en Dianas Moleculares y Secuenciación.</p>
<p>Tumor markers: myths and facts unfolded (11).</p>	<p>Faria SC, Sagebiel T, Patnana M, Cox V, Viswanathan C, Lall C, et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Marcadores Tumorales en Cáncer de Mama.</p>
<p>Electrochemical immunoassay for tumor markers based on hydrogels (12).</p>	<p>Yin S, Ma Z.</p>	<p>2018</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Marcadores Tumorales en Cáncer de Mama.</p>
<p>Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers (13).</p>	<p>Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al.</p>	<p>2018</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Dianas moleculares y marcadores tumorales en Cáncer de Mama.</p>
<p>Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor? (14).</p>	<p>Yeo SK, Guan JL.</p>	<p>2017</p>	<p>Artículo de opinión.</p>	<p>Dianas Moleculares, Subtipos histológicos y Opciones terapéuticas en Cáncer de Mama.</p>
<p>Available and emerging molecular markers in the clinical management of breast cancer (15).</p>	<p>Giridhar, K. V., &amp; Liu, M. C.</p>	<p>2019</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Nuevas dianas moleculares en Cáncer de Mama con fines Diagnósticos, Terapéuticos y Pronósticos.</p>
<p>Breast cancer (16).</p>	<p>Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Inmunoterapias en Cáncer de Mama.</p>
<p>Marcadores tumorales en cáncer de mama: Revisión sistemática (17).</p>	<p>Bonilla, O.</p>	<p>2020</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Marcadores tumorales CA 15-3 y CEA en la detección temprana de Cáncer de Mama.</p>
<p>Current Biomarkers for Precision Medicine in Breast Cancer (18).</p>	<p>Ahn, S. kyung, &amp; Jung, S. Y.</p>	<p>2021</p>	<p>Artículo de revisión.</p>	<p>Biomarcadores en Cáncer de mama.</p>

Determinación del Marcador Tumoral CA 15.3 como medida preventiva para la detección de cáncer de mama en mujeres universitarias durante el año 2018 (19).	Pintado N, Vanessa D.	2019	Tesis.	Marcador Tumoral CA 15.3.
Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments (20).	Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al.	2020	Artículo de revisión.	Biología, Marcadores Tumorales y Opciones Terapéuticas en Cáncer de Mama.
Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Breast Cancer: Looking beyond Tumoral PD-L1 (21).	Chen N, Higashiyama N, Hoyos V.	2021	Artículo de revisión.	Dianas Moleculares, Biomarcadores e Inmunoterapias en Cáncer de Mama.
Molecular Testing in Breast Cancer (22).	Litton JK, Burstein HJ, Turner NC.	2019	Artículo de revisión.	Diagnóstico basado en Dianas Moleculares.
Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer (23).	Iwamoto T, Kajiwara Y, Zhu Y, Iha S.	2020	Artículo de revisión.	Terapias Adyuvantes y Neoadyuvantes basadas en Biomarcadores para el Cáncer de Mama. Expresión génica en tumores HR positivos/HER2.
Putting the BRK on breast cancer: From molecular target to therapeutics (24).	Ang HL, Yuan Y, Lai X, Tan TZ, Wang L, Huang BBJ, et al.	2021	Artículo de revisión.	Dianas Moleculares con fines terapéuticos en Cáncer de Mama. BRK.
Oncotype DX Breast Recurrence Score: A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer (25).	Syed, Y. Y.	2020	Artículo de revisión.	Oncotipos y Recurrencia en Cáncer de Mama.
The value of epigenetic biomarkers in breast cancer (26).	Parrella, P.	2018	Artículo de revisión.	Marcadores epigenéticos en Cáncer de Mama.
Síndrome del Histiocito Azul Marino y Anemia Hemolítica Autoinmune como expresión de recidiva tumoral en Carcinoma Lobulillar de Mama (27).	Leiva Suero, L. E., Chicaiza Tayupanta, J. O., Quishpe Jara, G. de las M., Chérrez, E. de los A., Carrero Castillo, Y., Hernández Navarro, E. V., Villacís Valencia, S., & Bustillos Ortiz, A. A.	2022	Artículo original.	Expresión de recidiva tumoral en el cáncer de mama a través de la anemia hemolítica y el síndrome del histiocito azul marino.

Marcadores tumorales pronósticos en cáncer de mama: bax y bcl-2 (28).	Leiva Suero, L. E., Carrero Castillo, Y., Quishpe Jara, G. de las M., Villacís Valencia, S., Chicaiza Tayupanta, J. O., & Arias Tapia.	2022	Artículo original.	Marcadores tumorales pronósticos BAX y Bcl-2 en el Cáncer de Mama.
The emerging role of miRNA clusters in breast cancer progression (29).	Kandettu, A., Radhakrishnan, R., Chakrabarty, S., Sriharikrishna, S., & Kabekkodu, S. P.	2020	Artículo de revisión.	Biomarcadores genéticos en el progreso del Cáncer de Mama.
MicroRNA in diagnosis and therapy monitoring of early-stage triple-negative breast cancer (30).	Kahraman, M., Röske, A., Laufer, T., Fehlmann, T., Backes, C., Kern, F., Kohlhaas, J., Schrörs, H., Saiz, A., Zabler, C., Ludwig, N., Fasching, P. A., Strick, R., Rübner, M., Beckmann, M. W., Meese, E., Keller, A., & Schrauder, M. G.	2018	Artículo original.	Dianas moleculares en el diagnóstico y terapia en el Cáncer de Mama triple negativo.
Diagnostic Value of Circulating miR-202 in Early-Stage Breast Cancer in South Korea (31).	Kim, J., Park, S., Hwang, D., Kim, S. II, & Lee, H.	2020	Artículo original.	Valor diagnóstico de MicroARN-202 en etapas tempranas de Cáncer de Mama.
Diagnostic values of microRNA 27a in breast cancer patients (32).	Mohamed, I., Osama, O., Murad, A., Eman, M., & Abdelrahman, D.	2021	Artículo original.	Valores diagnósticos a través MiARN 27 en carcinoma de Mama.
Targeted therapy and drug resistance in triple-negative breast cancer: the EGFR axis (33).	Lev, S.	2020	Artículo de revisión.	Inmunoterapias y resistencia a medicamentos en el carcinoma de Mama triple negativo.
Breast Cancer Treatment: A Review (34).	Waks, A. G., & Winer, E. P.	2019	Artículo de revisión.	Tratamientos en el Cáncer de Mama.
Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker (35).	Duffy, M. J., Synnott, N. C., & Crown, J.	2018	Artículo de revisión.	Inmunoterapias y biomarcadores en el Cáncer de Mama.
What is the role of immunotherapy in breast cancer? (36).	Tan, T. J., Chan, J. J., Kamis, S., & Dent, R. A.	2018	Artículo de revisión.	El rol principal de las inmunoterapias en neoplasias de mama.

Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies (37).	Godone, R. L. N., Leitão, G. M., Araújo, N. B., Castelletti, C. H. M., Lima-Filho, J. L., & Martins, D. B. G.	2018	Artículo de revisión.	Inmunoterapias en el Cáncer de Mama.
Emerging Immunotherapies against Novel Molecular Targets in Breast Cancer (38).	Sivaganesh, V., Promi, N., Maher, S., & Peethambaran, B.	2021	Artículo de revisión.	Inmunoterapias emergentes contra dianas moleculares en el Cáncer de Mama.
Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: State-of-the-Art and Future Perspectives (39).	Cocco, S., Piezzo, M., Calabrese, A., Cianniello, D., Caputo, R., Lauro, V. Di, Fusco, G., Gioia, G. Di, Licenziato, M., & de Laurentiis, M.	2020	Artículo de revisión.	Perspectivas del estado del arte en biomarcadores en el Cáncer de Mama.
Potential Diagnostic and Prognostic Utility of miR-141, miR-181b1, and miR-23b in Breast Cancer (40).	Taha, M., Mitwally, N., Soliman, A. S., & Yousef, E.	2020	Artículo original.	Utilidad de miR-141, miR-181b1, y miR-23b en el diagnóstico de Cáncer de Mama.
Serum MiRNA-27a as potential diagnostic nucleic marker for breast cancer (41).	Swellam, M., Zahran, R. F. K., Ghonem, S. A., & Abdel-Malak, C.	2021	Artículo original.	MiARN como marcador diagnóstico en el carcinoma de Mama.
Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer (42).	Shien, T., & Iwata, H.	2020	Artículo de revisión.	Terapias adyuvantes y neoadyuvantes en el Cáncer de Mama.
Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review (43).	Alimirzaie, S., Bagherzadeh, M., & Akbari, M. R.	2019	Artículo de revisión.	Biopsia líquida como nuevo método de diagnóstico.
Role of ctDNA in Breast Cancer (44).	Sant, M., Bernat-Peguera, A., Felip, E., & Margelí, M.	2022	Artículo de revisión.	Rol del ADN tumoral circulante en el Cáncer de Mama.
Clinical application of circulating tumor DNA in breast cancer (45).	Chan, J. C. H., Chow, J. C. H., Ho, C. H. M., Tsui, T. Y. M., & Cho, W. C.	2021	Artículo de revisión.	Aplicación clínica del ADN tumoral circulante en el Cáncer de Mama.
Application of circulating tumor DNA in breast cancer (46).	Zhao, Y., Sheng, M., Zheng, L., Xiong, D., Yang, K., & Luo, Y.	2020	Artículo de revisión.	Aplicación del ADN tumoral circulante en el Cáncer de Mama.



Circulating Biomarkers in Breast Cancer (47).	Seale, K. N., & Tkaczuk, K. H. R.	2022	Artículo de revisión.	Biomarcadores circulantes en el Cáncer de Mama.
The Role of Exosomes in Breast Cancer Diagnosis (48).	Piombino, C., Mastroia, I., Omarini, C., Candini, O., Dominici, M., Piacentini, F., & Toss, A.	2021	Artículo de revisión.	El rol de los exosomas en el diagnóstico de Cáncer de Mama.
Analysis of circulating tumor DNA in breast cancer as a diagnostic and prognostic biomarker (49).	Rohanizadegan, M.	2018	Artículo de revisión.	Análisis del AND tumoral circulante como biomarcador de diagnóstico y pronóstico en Cáncer de Mama.
Breast cancer stem cells, heterogeneity, targeting therapies and therapeutic implications (50).	Zeng, X., Liu, C., Yao, J., Wan, H., Wan, G., Li, Y., & Chen, N.	2021	Artículo de revisión.	Terapias a dianas moleculares e implicaciones terapéuticas.
Vaccine Therapies for Breast Cancer (51).	Burke, E. E., Kodumudi, K., Ramamoorthi, G., & Czerniecki, B. J.	2019	Artículo de revisión.	Terapias basadas en vacunas para el Cáncer de Mama.
Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions (52).	Ferraro, E., Drago, J. Z., & Modi, S.	2021	Artículo de revisión.	Estado del arte y futuras perspectivas sobre conjugados anticuerpo-fármaco en el Cáncer de Mama HER2 positivo.
Breast Cancer Tissue Markers, Genomic Profiling, and Other Prognostic Factors: A Primer for Radiologists (53).	Tirada N, Aujero M, Khorjekar G, Richards S, Chopra J, Dromi S, et al.	2018	Artículo de revisión.	Marcadores tisulares, perfil genómico y otros factores pronósticos en el Cáncer de Mama.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Los antígenos de los marcadores tumorales tienen un rol importante en predecir resultados oportunos en pacientes con cáncer de mama diagnosticados, aunque hasta el día de hoy no se les puede considerar como marcadores de buen pronóstico en la práctica clínica (20). Lactato deshidrogenasa es conocido como un marcador de recambio celular y ha sido estudiado como un marcador potencial predictivo en el cáncer de mama, motivo por el cual es catalogado como marcador de mal pronóstico (21). Los marcadores séricos CA15.3, CA 27.29, MCA y CA549 han sido los más utilizados. Es así que la combinación de un marcador MUC 1 y CEA es de gran utilidad en pacientes con cáncer de mama (18).

Las modificaciones en la expresión de MUC-1 han sido consideradas dentro de la etiopatogenia de este cáncer, la metástasis, la proliferación y la ausencia de identificación a

través del sistema inmune (17). Las concentraciones de CA 15.3 y/o CEA en pacientes afectados indican la posibilidad de metástasis (18). El CA 15.3 está considerado un biomarcador más sensible y específico que el CEA 96,2% vs 69,8% (19).

Los marcadores tisulares frecuentemente se corresponden con receptores hormonales: el gen del factor de crecimiento epidérmico humano-2, el activador del plasminógeno de uroquinasa e inhibidor del activador del plasminógeno, catepsina D y p53; mientras que en los marcadores genéticos se ha descrito la mutación de BRCA1 y BRCA2 en la etiopatogenia de las neoplasias de la mama. La concentración modificada de un marcador tumoral puede vincularse a las alteraciones en el desarrollo del tumor, así como a la presencia de una enfermedad no cancerígena e incluso iatrogénica (9). Debido a la plasticidad de las células tumorales, las estrategias terapéuticas deberán

considerar todos los tipos de células dentro de la estructura jerárquica del tumor y evaluar la presencia de nuevas dianas moleculares con fines diagnósticos y/o terapéuticos (14).

Es indispensable la evaluación del estado del receptor de estrógeno (ER), del receptor de progesterona (PR) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en todas las pacientes con cáncer de mama considerado invasivo. Estos marcadores son también identificados como factores indicadores en el tratamiento y el pronósticos cuando se expresan en pacientes con tumores invasivos de la mama (16). Los avances en la biología molecular, la secuenciación de genes, terapias y la acuciosidad de los diagnósticos moleculares, favorece la posibilidad de considerar nuevas terapias adyuvantes para el cáncer de mama, con la ventaja de la especificidad. Los receptores de estrógeno y progesterona son indicadores de la respuesta tumoral y la expresión de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano ERBB 2 se ha considerado con valor pronóstico de la respuesta al tratamiento con trastuzumab (15).

Con respecto a la biología tumoral se han descrito biomarcadores de valor en la clínica al identificarse su presencia en tejidos y/o sangre. Siendo imprescindibles para estos fines la evaluación inmunohistoquímica, la secuenciación de última generación y los ensayos multigénicos (15).

El avance de la investigación científica en Oncología ha permitido el desarrollo de nuevas líneas de investigación, entre las que se destacan el desarrollo de nuevas técnicas inmunohistoquímicas a fin de identificar nuevos marcadores tumorales y evaluar su eficacia diagnóstica, terapéutica y/o pronóstica. Todo lo cual, ha permitido evaluar de manera específica los receptores de progesterona (RP), receptores de estrógenos (RE) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) entre los más destacados, sin olvidar al ki67, considerado un marcador de proliferación celular que aparece en las neoplasias de la mama, aunque aún no se considera un marcador independiente (9). El Grupo Europeo de Marcadores Tumorales ha aportado evidencias de la utilidad del Ki-67 en la toma de decisiones para la prescripción de quimioterapia adyuvante, mientras que la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica aún no lo acepta (15).

Las tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) facilitan una caracterización concisa y precisa dentro del panorama de mutaciones de los cánceres de mama, dentro de las más frecuentes se destacan las sustituciones de bases, inserciones/eliminaciones y los reordenamientos estructurales (22). En las enfermedades oncológicas de localización mamaria, estas pruebas están orientadas principalmente hacia las modificaciones genómicas específicas que pudieran ser relevantes con fines terapéuticos, tales como mutaciones en PIK3CA, mutaciones en HER2 para respaldar el uso de inhibidores de la tirosina quinasa hacia la vía ERBB o anticuerpos específicos, y mutaciones en ESR1 evitando que no actué el inhibidor aromatasa (15).

Así mismo, algunos investigadores han focalizado su estudio hacia las células tumorales circulantes (CTCs), miARNs y pruebas de mutación del ADN; por ejemplo el ctADN, para el descubrimiento de nuevos marcadores con fines diagnósticos y/o pronósticos (20). Los microARN son porciones de ARN de cadena simple no codificado que cumplen un rol esencial en la regulación de post-transcripcional de la expresión génica. Diversos miARNs están regulados positivamente en la sangre periférica de pacientes con cáncer de mama (20). Los niveles aumentados de proliferación y migración de células cancerígenas se relacionan con el aumento de la expresión de

miR-183/96/182 (29). Kahraman et al. (30) descubrió la importancia diagnóstica de nueve de estas moléculas (miR-133b, miR-145-5p, miR-15a-5p, miR-16-5p, miR-181a-5p, miR-18a-5p, miR-21-5p, miR-365a-3p y miR-92a-3p). Además, se ha evidenciado que miR-202 circulante, posee características óptimas de rendimiento en cuanto a sensibilidad, posee un 90,0%, mientras que su especificidad es del 93,0% en el diagnóstico (31). Así mismo, autores indican que miR-27a produjo una sensibilidad del 97,5 %, una especificidad del 91 % lo cual reconocen como biomarcadores moleculares no invasivos sensibles y específicos para el diagnóstico de neoplasia maligna de mama (32).

Sin embargo, todavía no existen estudios que analicen fragmentos genéticos como un marcador predictivo para la inmunoterapia en el cáncer de mama (21). Por otra parte, colaboradores están desarrollando métodos múltiples para precisar la expresión medida de PD-L1 en células cancerígenas, incluyendo al Sistema Cellsearch aprobado por la FDA y la reacción en cadena de polimerasa digital de gotas de transcripción inversa (RT-ddPCR) (21). La expresión de patrones génicos en los patrones de expresión génica en tumores HR positivos/HER2 negativos se están implementando en la mejoría de marcadores genómicos que pueden llegar a tener un mejor poder predictivo que los biomarcadores patológicos tradicionales (23). La expresión incrementada del oncogén regulador de la apoptosis Bcl-2 se visualiza mayoritariamente en tumores con marcadores biológicos favorables asociándose, con una supervivencia global y un lapso libre de enfermedad más extenso, pero aún no independiente, en pacientes donde los ganglios linfáticos centinelas son negativos (28). Además, se ha descrito una forma infrecuente de manifestación clínica de recidiva tumoral en cáncer de mama, la anemia hemolítica autoinmune, que puede concomitar con un Síndrome del Histiocito Azul Marino en la médula ósea, como respuesta reactiva a la eliminación acelerada de hematíes (27). Los rasgos epigenéticos al ser reversibles representan dianas terapéuticas novedosas para la inmunoterapia. La actividad antitumoral de los inhibidores de ADN metiltransferasas y los inhibidores de la histona desacetilasa (HDACi) se han examinado en distintos tumores, incluido el cáncer de mama. En estudios in vitro, tanto los inhibidores del ADN metiltransferasas como los HDACi han evidenciado acción antitumoral en líneas celulares de cáncer de mama, donde el inhibidor de HDAC Entinostat, actúa específicamente en las enzimas HDAC de clase I y IV (26). Estudios preclínicos demuestran que Entinostat logró revertir el fenotipo de transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) en linajes celulares de cáncer de mama. Un ensayo clínico fase II, que combinó Entinost y Examestane mostró una ventaja de supervivencia (26). Diversos estudios preclínicos han demostrado que los inhibidores de enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARPi) pueden bloquear el desarrollo celular y en consecuencia eliminar las células de cáncer de mama para BRCA1/2. Se ha demostrado evidencias de eficacia de 13 PARPi distintos en el tratamiento de 12 líneas celulares de cáncer de mama diferentes para BRCA1/2 (33). Por su parte la FDA autorizó los inhibidores de PARP olaparib y talazoparib para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico refractario con mutaciones dentro de la línea germinal en BRCA1/2 (34).

También se ha demostrado que APR-246 bloquea la proliferación de células de cáncer de mama en modelos preclínicos. Además de inhibirla proliferación celular, APR-246 induce a la apoptosis y disminuye la migración en las líneas celulares mutantes de cáncer de mama (35). De la misma

manera, la inmuno-oncología ha identificado vías inhibitorias relevantes en la activación de células T, los cuales son los ejes CTLA-4 y PD-1/PD-L1. La inhibición de estas vías mediante los anticuerpos monoclonales del punto de control inmunitario ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de diversos tumores y podría ser una nueva línea de investigación en el cáncer de mama (36).

Así mismo, las células T del receptor de antígeno quimérico (CAR-T) es un campo que está en desarrollo en la inmunoterapia para los tumores malignos de órganos sólidos. Los CAR son receptores sintéticos derivados contra antígenos asociados a tumores (AAT) predeterminados y transfretados en células T autólogas que después identifican a los AAT independientes de MHC. En el cáncer de mama, la inmunoterapia con células CAR-T se posiciona en una etapa precoz de investigación. Los antígenos diana son estudiados en cáncer de mama abarcan HER2, CEA y mesotelina (36). A pesar de que el campo de la inmunoterapia en el cáncer de mama se mantiene en una etapa temprana, las vacunas son una novedosa estrategia farmacológica, donde la Universidad Técnica de Ambato está desarrollando nuevas inmunoterapias para el cáncer de mama a partir de dianas moleculares como las proteínas de la cascada apoptótica BAX y Bcl-2 (28).

En la actualidad se está desarrollando diversos tipos diferentes de "vacunas" contra el cáncer, las cuales manipulan diferentes fuentes inmunogénicas representadas por lisados de tumores completos, péptidos antigénicos de tumores, ADN, ARN y virus (37). Las vacunas contra el cáncer están desarrolladas para entrenar el sistema inmunitario en la identificación del antígeno asociado al tumor e incorporar una respuesta inmunitaria específica para las células cancerosas. Las vacunas actualmente en diseño abarcan vacunas basadas en péptidos y vacunas celulares. Este mecanismo terapéutico compone un área de investigación en curso que se está evaluando en la prevención primaria y secundaria del cáncer de mama. Un ejemplo de una vacuna basada en péptidos, y la vacuna más avanzada en desarrollo es el derivado de HER2 vacuna de péptido E75, nelipepimut-S (36). Del mismo modo, el estudio de anticuerpos está en constante investigación, por lo que diversos autores establecen que los anticuerpos biespecíficos, están diseñados con dos regiones de adherencia al antígeno (Fab) de fragmentos diferentes. Una región Fab se adhiere a un receptor tumoral, mientras que la otra región se adhiere a otro receptor tumoral, lo que beneficia bloqueando la función de dos receptores tumorales que podrían influir en el desarrollo, proliferación, angiogénesis o metástasis (38). 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 (38). Otra diana terapéutica que hoy en día se está estudiando es el papel oncogénico de BRK en las características del cáncer, por ende, es de gran aporte que se encuentre el potencial de BRK para la creación y desarrollo de nuevos tratamientos para combatir el cáncer de mama (24).

Por otro lado, una terapia sistémica adyuvante que consiste en ensayos genómicos, está favoreciendo al oncólogo clínico en la toma de decisiones; esta abarca dos ensayos reconocidos, las cuales son el Oncotype DX y el Microarray en curso en la patología con ganglios negativos (53). La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica actualizó las medidas de práctica clínica para mujeres con cáncer de mama invasivo en etapa temprana con ganglios negativos y RE positivos para añadir el uso de pruebas de biomarcadores, como Oncotype DX,

MammaPrint, Endopredict y la puntuación de riesgo de recurrencia Prosigna PAM50 para predecir si las pacientes se beneficiarán de la quimioterapia adyuvante (25). No obstante, a pesar de las evidencias para el cáncer de mama metastásico, se requiere de más estudios que permitan perfeccionar estas opciones terapéuticas (16).

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama constituye un problema de salud mundial, con elevada incidencia y prevalencia en todas las latitudes. En la revisión sistemática efectuada se evidencian avances en la identificación de las nuevas dianas moleculares que contribuyen al diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de esta enfermedad oncológica, todo lo cual favorece el control y/o curación. Los resultados de este estudio coinciden en que los biomarcadores con fines diagnósticos han mejorado la capacidad de detección de esta neoplasia maligna, donde se destacan la expresión de miARN, ADN circulante tumoral (ctDNA) y células tumorales circulantes (CTC) han beneficiado en el estudio de neoplasias malignas (20). Los recuentos de CTC en pacientes con cáncer se han utilizado como biomarcadores tanto en el cáncer precoz como en el metastásico; el aislamiento y el análisis de las CTC proporcionan información sobre las modificaciones en el tumor. Además, se ha descrito que otras biomoléculas derivadas de tumores como el ARN circulante y el ARN mensajero libre de células, muestran utilidad en el diagnóstico a partir de la denominada biopsia líquida (43).

El análisis de fracciones de ADN en la sangre llamado ADN circulante tumoral (ctDNA) se ha interpretado como un biomarcador que permite identificar la presencia o ausencia de tumores pronosticando recaídas y/o metástasis (39), con una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 98 % a través del uso del ctDNA. Además, los niveles de ctDNA generalmente son bajos al inicio de la enfermedad, en relación a la aparición ulterior de metástasis, aunque la mayoría de los autores coinciden en que para demostrar la efectividad de este método como técnica universal de diagnóstico, se requiere realizar más ensayos prospectivos (44).

El nivel de ctDNA en plasma fue alto en relación a los marcadores tumorales bioquímicos tradicionales como el antígeno cancerígeno (CA15.3) o antígeno carcinoembrionario (CEA) en el diagnóstico de la enfermedad (45). Leary y su equipo descubrieron que el contenido de ctDNA cuando sobrepasa el 0,75 % de ADN libre de células (cfDNA), la detección de ctDNA proporciona una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 99 % en el diagnóstico de cáncer de mama (46).

En cuanto a miARN, se indica que existe la expresión de miR-141-3p y miR-181b1-5p, ambos vinculados con carcinomas de mama agresivos. La combinación de miRNA-141-3p, miRNA-181b1-5p, y miRNA-23b-3p, tiene sensibilidad y especificidad de 90% y 100%, respectivamente, lo que indica un factor importante en la diferenciación del cáncer de mama con los tumores benignos (40). Por otro lado, el aumento de la expresión de miR-34a circulante se ha correlacionado con el estadio del tumor, y la sobreexpresión de miR-10b, miR-34a y miR-155 está vinculada con metástasis (47).

Un metaanálisis describió que miR-21 se considera como un biomarcador de diagnóstico precoz, con una gran sensibilidad y especificidad. Del mismo modo, identificaron que los miARN en los exosomas tenían concentraciones altas; en relación a pacientes control, lo que se indica el vínculo entre la concentración de exosomas y la presencia de neoplasia mamaria (48).

La aparición microARN en los exosomas tiene relación con los subtipos de cáncer de mama, en este caso el miR-373 se asocia con cáncer triple negativo, ER y PR negativo (49).

Las concentraciones de ctDNA, CA 15-3 y CTC en pacientes con estadios I y II en cáncer de mama, muestran que estos biomarcadores poseen asociación entre sí y con el desarrollo de la enfermedad. El ctDNA se caracterizó con una sensibilidad alta y se relaciona con las modificaciones en la carga tumoral (49). Finalmente, otros autores señalaron que la sensibilidad para miR27a fue superior a CEA y CA15.3 en la detección temprana de carcinoma de mama primario. El miR27a fue superior por su especificidad y sensibilidad, dado que fue del 92% para los dos parámetros (41).

Los avances en inmunoterapias adyuvantes resultan prometedores. Las células madre del cáncer (CSC) se caracterizan por ser resistentes a quimioterapia y radioterapia, debido a que estas células madre del cáncer de mama (BCSC) expresan determinadas proteínas que bloquean el accionar de los fármacos y promueven cambios entre estados epiteliales y mesenquimales que contribuyen a la resistencia terapéutica (50). Es por eso que actualmente, las opciones terapéuticas se enfocan en las vías de autorrenovación que resultan en la eliminación de las BCSC (50). La quimioterapia puede ser conjugada con la inmunoterapia para incrementar la actividad antitumoral. Ensayos clínicos fase 2 en curso, evaluaron la seguridad y la eficacia de pembrolizumab concurrente con radioterapia paliativa en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico y cáncer de mama ER positivo, HER2 negativo. Los autores señalaron que la combinación fue bien tolerada (36). Por otro lado, el Trastuzumab, que es una terapia molecular anti-HER2, en combinación con quimioterapia adyuvante, demostró eficacia en pacientes con cáncer HER2 positivo y en pacientes con neoplasias de mama de tamaño tumoral superior a 1 cm (42). A la vez, la combinación de inhibidores de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa (PARPi) con inmunoterapia es una estrategia científica prominente con una toxicidad mínima que puede resultar en una actividad clínica mejorada debido a la inestabilidad genómica en los cánceres con mutación BRCA (33).

Las vacunas contra el cáncer están siendo evaluadas en ensayos clínicos, esta modalidad de inmunoterapia, se basa en contener una fuente exógena de antígenos asociados al tumor (AAT), péptidos y epítomos antigénicos a los linfocitos T CD4+ y CD8+ mediante MHC I y MHC II. Esto estimula la respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos y células T cooperadoras contra los AAT (51). Del mismo modo, otras vacunas pueden generar la producción de anticuerpos mediante células B contra los AAT y permitir una respuesta inmunitaria Th1 CD4+ de memoria durante un determinado lapso de tiempo para así prevenir la recurrencia de tumores (51). La vacuna Nelinepimut-S al implementar el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) sirve como terapia adyuvante para evitar recaídas en pacientes con ganglios

linfáticos positivos y pacientes de alto riesgo con ganglios linfáticos negativos. El análisis de 24 meses de estos ensayos clínicos demostró recidiva de la enfermedad en el 5,6 % de los pacientes vacunados, contra 13,1 % de los controles, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad perteneciente al 94,3 % frente al 86,8 % (36).

Los conjugados de fármacos y anticuerpos (ADC) son una clase actual de fármacos contra el cáncer; están constituidos como un anticuerpo monoclonal que está vinculado con una citotoxina potente (38). El anticuerpo monoclonal se une contra un antígeno en la superficie de la célula cancerígena y, al adherirse al antígeno, se interioriza y libera la citotoxina hacia la célula, lo que conduce a una citotoxicidad selectiva, maduración e infiltración de células T CD8+ y CD4+ (38). Aquel descubrimiento se ha desarrollado con varias cargas y tecnologías para proporcionar eficacia y tolerabilidad. La eficacia de los ADC de próxima generación en tumores HER2 tiene la perspectiva de modificar la respuesta a la terapia dirigida a HER2 (52,53).

## CONCLUSIONES

El cáncer de mama constituye una causa relevante de morbimortalidad y discapacidad en la mujer a nivel mundial, la detección de nuevas dianas moleculares con fines diagnósticos y terapéuticos abre nuevas posibilidades para el control y/o curación de esta neoplasia maligna. Los rasgos epigenéticos al ser reversibles representan dianas terapéuticas novedosas para la inmunoterapia. La actividad antitumoral de los inhibidores de ADN metiltransferasas y los inhibidores de la histona desacetilasa (HDACi) se han examinado en distintos tumores, incluido el cáncer de mama. En estudios in vitro, tanto los inhibidores del ADN metiltransferasas como los HDACi han evidenciado acción antitumoral en líneas celulares de cáncer de mama, donde el inhibidor de HDAC Entinostat, actúa específicamente en las enzimas HDAC de clase I y IV. Todo lo anterior refuerza la necesidad de la identificación de nuevas dianas moleculares con fines diagnósticos y terapéuticos en el cáncer de mama, para favorecer el control y/o curación de la enfermedad, con impacto en la morbimortalidad asociada, mejorando la supervivencia y calidad de vida de las pacientes.

## AGRADECIMIENTO

A la Universidad Técnica de Ambato, a la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Dirección de Investigación y Desarrollo, al GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADÉMICA Y CIENTÍFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCIÓN SOCIAL KUSKIYKUY YACHAY SUNTUR y al Proyecto de Investigación PFCS42 Caracterización de marcadores genéticos e inmunológicos con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en cáncer de mama y cuello uterino.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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* [Internet]. noviembre de 2018 [citado 7 de septiembre de 2022];68(6):394-424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 de abril de 2019;144(8):1941-53.
3. Wang B, He F, Hu Y, Wang Q, Wang D, Sha Y, et al. Cancer incidence and mortality and risk factors in member countries of the " Belt and Road " initiative. *BMC Cancer* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 21 de septiembre de 2022];22(1).

- Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35614399/>
4. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2017 [citado 7 de septiembre de 2022];24(4):549-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284222/>
  5. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun (London, England)* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 7 de septiembre de 2022];41(11):1183-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399040/>
  6. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients* [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 7 de septiembre de 2022];11(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277273/>
  7. Brito CT, Proaño GD, Cabrera IO, Cortez CA. Características epidemiológicas y clínicas del Cáncer de mama. *ATENEO* [Internet]. 2017 [citado 7 de septiembre de 2022];19(2):146-59. Disponible en: <https://www.colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/13>
  8. Global Cancer Observatory. Ecuador fact sheets cancers. *Int Agency Res Cancer* [Internet]. 2020;563:1-2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
  9. Avilés Z, Andrea T, Tobar S, Sebastián J, Mayorga L, Joaquín A. Inmunohistoquímica como factor pronóstico en mujeres jóvenes con cáncer de mama. (Revisión teórica). 2022 [citado 7 de septiembre de 2022]; Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/26718>
  10. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 8 de septiembre de 2022];27(1):27-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31045583/>
  11. Faria SC, Sagebiel T, Patnana M, Cox V, Viswanathan C, Lall C, et al. Tumor markers: myths and facts unfolded. *Abdom Radiol (New York)* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 2 de agosto de 2022];44(4):1575-600. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498924/>
  12. Yin S, Ma Z. Electrochemical immunoassay for tumor markers based on hydrogels. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 4 de mayo de 2018 [citado 2 de agosto de 2022];18(5):457-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29722573/>
  13. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 8 de septiembre de 2022];233(7):5200-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219189/>
  14. Yeo SK, Guan JL. Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor? *Trends in cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 8 de septiembre de 2022];3(11):753-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29120751/>
  15. Giridhar K V., Liu MC. Available and emerging molecular markers in the clinical management of breast cancer. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 3 de octubre de 2019 [citado 22 de septiembre de 2022];19(10):919-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498011/>
  16. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 8 de septiembre de 2022];5(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548545/>
  17. Bonilla O. Marcadores tumorales en cáncer de mama: Revisión sistemática. *Ginecol Obs Mex* [Internet]. 2020;88(12):860-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2020/gom2012f.pdf>
  18. Ahn S kyung, Jung SY. Current Biomarkers for Precision Medicine in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 [citado 22 de septiembre de 2022];1187:363-79. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-32-9620-6\\_18](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-32-9620-6_18)
  19. Pintado N, Vanessa D. Determinación del Marcador Tumoral CA 15.3 como medida preventiva para la detección de cáncer de mama en mujeres universitarias durante el año 2018. 2019 [citado 8 de septiembre de 2022]; Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/17611>
  20. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 30 de julio de 2022];84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361569/>
  21. Chen N, Higashiyama N, Hoyos V. biomedicines Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Breast Cancer: Looking beyond Tumoral PD-L1. 2021 [citado 30 de julio de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121863>
  22. Litton JK, Burstein HJ, Turner NC. Molecular Testing in Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* [Internet]. mayo de 2019 [citado 8 de septiembre de 2022];39(39):e1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099622/>
  23. Iwamoto T, Kajiwara Y, Zhu Y, Iha S. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chinese Clin Oncol*. 1 de junio de 2020;9(3):27.
  24. Ang HL, Yuan Y, Lai X, Tan TZ, Wang L, Huang BBJ, et al. Putting the BRK on breast cancer: From molecular target to therapeutics. *Theranostics* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 30 de julio de 2022];11(3):1115-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391524/>
  25. Syed YY. Oncotype DX Breast Recurrence Score ®: A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 22 de septiembre de 2022];24(5):621-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613290/>
  26. Parrella P. The value of epigenetic biomarkers in breast cancer. *Biomark Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 22 de septiembre de 2022];12(9):937-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041537/>
  27. Leiva Suero LE, Chicaiza Tayupanta JO, Quishpe Jara G de las M, Chérrez E de los A, Carrero Castillo Y, Hernández Navarro EV, et al. Sea Blue Histiocyte Syndrome and Autoimmune Hemolytic Anemia as an expression of tumor recurrence in Lobular

- Carcinoma of the Breast. 22 de abril de 2022;
28. Leiva Suero LE, Carrero Castillo Y, Quishpe Jara G de las M, Villacis Valencia S, Chicaiza Tayupanta JO, Arias Tapia S. MARCADORES TUMORALES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA: BAX y Bcl-2. *Enfermería Investig* [Internet]. 3 de enero de 2022 [citado 25 de septiembre de 2022];7(1):24. Disponible en: <https://redib.org>
  29. Kandettu A, Radhakrishnan R, Chakrabarty S, Sriharikrishnaa S, Kabekkodu SP. The emerging role of miRNA clusters in breast cancer progression. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 26 de septiembre de 2022];1874(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827583/>
  30. Kahraman M, Röske A, Laufer T, Fehlmann T, Backes C, Kern F, et al. MicroRNA in diagnosis and therapy monitoring of early-stage triple-negative breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 26 de septiembre de 2022];8(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072748/>
  31. Kim J, Park S, Hwang D, Kim S II, Lee H. Diagnostic Value of Circulating miR-202 in Early-Stage Breast Cancer in South Korea. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 26 de septiembre de 2022];56(7):1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659906/>
  32. Mohamed I, Osama O, Murad A, Eman M, Abdelrahman D. Diagnostic values of microRNA 27a in breast cancer patients. *Egypt Immunol* [Internet]. 2021;28(3):127-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185461/>
  33. Lev S. Targeted therapy and drug resistance in triple-negative breast cancer: the EGFR axis. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 26 de septiembre de 2022];48(2):657-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311020/>
  34. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* [Internet]. 22 de enero de 2019 [citado 26 de septiembre de 2022];321(3):288-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667505/>
  35. Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 26 de septiembre de 2022];170(2):213-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29564741/>
  36. Tan TJ, Chan JJ, Kamis S, Dent RA. What is the role of immunotherapy in breast cancer. *Chinese Clin Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 24 de septiembre de 2022];7(2):13-13. Disponible en: <https://cco.amegroups.com/article/view/19215/html>
  37. Godone RNL, Leitão GM, Araújo NB, Castelletti CHM, Lima-Filho JL, Martins DBG. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 26 de septiembre de 2022];106:14-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29945114/>
  38. Sivaganesh V, Promi N, Maher S, Peethambaran B. Emerging Immunotherapies against Novel Molecular Targets in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 26 de septiembre de 2022];22(5):1-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670942/>
  39. Cocco S, Piezzo M, Calabrese A, Cianniello D, Caputo R, Lauro V Di, et al. Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 26 de septiembre de 2022];21(13):1-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605126/>
  40. Taha M, Mitwally N, Soliman AS, Yousef E. Potential Diagnostic and Prognostic Utility of miR-141, miR-181b1, and miR-23b in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de noviembre de 2020 [citado 26 de septiembre de 2022];21(22):1-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202602/>
  41. Swellam M, Zahran RFK, Ghonem SA, Abdel-Malak C. Serum MiRNA-27a as potential diagnostic nucleic marker for breast cancer. *Arch Physiol Biochem* [Internet]. 2021 [citado 26 de septiembre de 2022];127(1):90-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145011/>
  42. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 21 de febrero de 2020 [citado 26 de septiembre de 2022];50(3):225-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147701/>
  43. Alimirzaie S, Bagherzadeh M, Akbari MR. Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 6 de octubre de 2022];95(6):643-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671931/>
  44. Sant M, Bernat-Peguera A, Felip E, Margelí M. Role of ctDNA in Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 5 de octubre de 2022];14(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053474/>
  45. Chan JCH, Chow JCH, Ho CHM, Tsui TYM, Cho WC. Clinical application of circulating tumor DNA in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 6 de octubre de 2022];147(5):1431-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760943/>
  46. Zhao Y, Sheng M, Zheng L, Xiong D, Yang K, Luo Y. Application of circulating tumor DNA in breast cancer. *Breast J* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 6 de octubre de 2022];26(9):1797-800. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052544/>
  47. Seale KN, Tkaczuk KHR. Circulating Biomarkers in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 6 de octubre de 2022];22(3):e319-31. Disponible en: <http://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526820921002640/fulltext>
  48. Piombino C, Mastroliola I, Omarini C, Candini O, Dominici M, Piacentini F, et al. The Role of Exosomes in Breast Cancer Diagnosis. *Biomedicines* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 6 de octubre de 2022];9(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803776/>
  49. Rohanizadegan M. Analysis of circulating tumor DNA in breast cancer as a diagnostic and prognostic biomarker. *Cancer Genet* [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 6 de octubre de 2022];228-229:159-68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572011/>
  50. Zeng X, Liu C, Yao J, Wan H, Wan G, Li Y, et al. Breast cancer stem cells, heterogeneity, targeting therapies and therapeutic implications. *Pharmacol Res* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 5 de octubre de 2022];163. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33271295/>
  51. Burke EE, Kodumudi K, Ramamoorthi G, Czerniecki BJ. Vaccine Therapies for Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 6 de octubre de 2022];28(3):353-67. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079793/>
52. Ferraro E, Drago JZ, Modi S. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions. *Breast Cancer Res* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 6 de octubre de 2022];23(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34380530/>
  53. Tirada N, Aujero M, Khorjekar G, Richards S, Chopra J, Dromi S, et al. Breast Cancer Tissue Markers, Genomic Profiling, and Other Prognostic Factors: A Primer for Radiologists. *Radiographics* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 21 de septiembre de 2022];38(7):1902-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312139/>