

Medicina de precisión para cáncer de mama localmente avanzado: fronteras y desafíos en Latinoamérica

Joseph A. Pinto¹, César H. Saravia¹, Claudio Flores¹, Jhajaira Araujo¹, David Martínez², Luis J. Schwarz³, Alberto Casas⁴, Leny Bravo⁴, Jenny Zavaleta⁴, Brigitte Chuima⁵, Hober Alvarado⁶, Ricardo Fujita⁷, Henry L. Gómez^{3,8}

Entidades colaboradoras

1. Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA, Lima, Perú.
2. Departamento de Radioterapia, Oncosalud-AUNA, Lima, Perú.
3. Departamento de Medicina Oncológica, Oncosalud-AUNA, Lima, Perú.
4. Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.
5. Laboratorio Clínico, Clínica Delgado, Lima-Perú.
6. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica, Ica, Perú
7. Centro de Genética y Biología Molecular, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú
8. Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Autor correspondiente

Prof. Joseph A. Pinto
Unidad de Investigación Básica y Traslacional,
Oncosalud-AUNA
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima-Perú
Correo electrónico: jpinto@gecooperu.org

RESUMEN

Los avances en tecnologías de alto rendimiento y su implicación en las “ómicas” del cáncer han hecho posible la identificación de cientos de biomarcadores y el desarrollo de plataformas predictivas y de pronóstico que han modelado la gestión del cáncer desde una medicina basada en evidencia a una medicina de precisión. Latinoamérica (LATAM) es una región caracterizada por una atención médica fragmentada, un alto índice de pobreza y desigualdades en el acceso a cuidados básicos, no solo para el cáncer, sino también para otras enfermedades complejas. Pacientes del entorno público no pueden permitirse recibir terapia específica, las instalaciones que ofrecen plataformas genómicas son escasas y el uso de radioterapia de alta precisión está limitado a pocas instalaciones. A pesar que los oncólogos de LATAM están bien entrenados en el tema de plataformas genómicas y participan constantemente en proyectos genómicos, una práctica médica basada en oncología de precisión es un gran desafío a menudo limitado a la práctica privada. En cáncer de mama, estamos esperando los resultados de un numeroso grupo de ensayos para incorporar la detección de mutaciones viables para seleccionar tratamientos dirigidos, de la misma manera que en la gestión de cáncer de pulmón. Por otro lado y paradójicamente, en la era de “no hay una solución única para todo”, los estudios clínicos y genómicos continúan agrupando a nuestros pacientes bajo una sola etiqueta “Latinoamericano” o “Hispano”, a pesar de los diferentes orígenes ancestrales y genómicos vistos en la región. Se necesitan más iniciativas regionales genómicas de cáncer y la disponibilidad pública de esta información para desarrollar una oncología más precisa en cáncer de mama avanzado localmente.

Palabras clave: cáncer de mama localmente avanzado, medicina de precisión, plataformas genómicas

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una neoplasia maligna altamente agresiva que causa aproximadamente 45 000 muertes cada año en mujeres en Latinoamérica y el Caribe (**Ferlay y otros, 2013**). Los resultados más pobres en cáncer de mama vistos en la región contrastan con la baja mortalidad reportada en países desarrollados. Esto es producto del diagnóstico en etapas tardías y un deficiente cuidado del cáncer (**Justo y otros, 2013**).

Hay muchas barreras que llevan a una gestión inadecuada del cáncer en Latinoamérica (LATAM) tales como falta de cobertura del tratamiento, falta de acceso a cuidados especializados para el cáncer y barreras geográficas, entre otras (**The Economist Intelligence Unit Limited 2017**). Si el acceso a cuidados estándares en pacientes de Latinoamérica se complica por las numerosas barreras expuestas previamente, los acercamientos a una medicina de precisión son un reto y están principalmente limitados a la práctica privada.

Los avances en el perfil genómico del cáncer de mama han llevado a un conocimiento profundo de los mecanismos de la enfermedad y a la identificación de varias mutaciones viables. Científicos latinoamericanos participan activamente en la investigación genómica de varios tipos de cáncer mientras que los oncólogos de la región están bien formados para integrar los datos genómicos al manejo de los pacientes. A pesar de estos avances, la falta de tratamientos dirigidos aprobados (diferentes a los inhibidores mTOR y los agentes anti-HER2) hace que el perfil genómico del cáncer de mama sea menos atractivo en comparación con otros tumores, tales como el cáncer de pulmón.

En este manuscrito revisamos el estado de la medicina de precisión en Latinoamérica y su uso actual en la gestión del cáncer de mama localmente avanzado (LABC por sus siglas en inglés).

SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA

Desde el año 2000, el cáncer de mama fue presentado como una enfermedad heterogénea compuesta por al menos 4 entidades moleculares distintas: luminal A, luminal B, HER2 y tumores parecidos a los basales. La clasificación molecular del cáncer de mama es posible evaluando cuatro grupos de genes relacionados

con la proliferación celular, la señalización HER2 y los genes relacionados con el epitelio luminal y basal **(Perou y otros, 2000; Sorlie y otros, 2003)**.

La clasificación molecular propuesta por Perou y Sorlie estuvo basada en la evaluación de más de 500 transcripciones. Sin embargo, en 2009 Parker y otros propusieron un grupo de 50 genes “intrínsecos” capaces de identificar los subtipos de cáncer de mama y con gran capacidad de pronóstico. Esta prueba molecular fue llamada PAM50 **(Parker y otros, 2009)**. Estos subtipos pueden ser inferidos con la evaluación inmunohistoquímica (IHC) del receptor de estrógeno, el receptor de progesterona y el HER2 **(Carey y otros, 2006)**. El marcador Ki-67 perfeccionó la detección de tumores luminales A (estos tumores presentan Ki-67 con coloración <14%) **(Cheang y otros, 2009)**. El luminal A está definido por IHC, por positividad a cualquier receptor de hormona (ER o PR), negatividad a HER2 y una coloración Ki-67 en <14% de células tumorales; el luminal B está definido por positividad a cualquier receptor de hormona y una coloración Ki-67 $\geq 14\%$; subtipos de HER2 presentan negatividad a ambos receptores de hormona y positividad a HER2, y cánceres de mama triple negativos (TNBC) presentan negatividad a ambos, receptores de hormonas y HER2.

Una característica típica de pacientes latinoamericanos es una alta prevalencia de cáncer de mama triple negativo (hasta 21.3%) en contraste con las poblaciones caucásicas (alrededor del 9%) **(Vallejos y otros, 2010; Yabar y otros 2017)**. La identificación de subtipos se realiza principalmente por IHC en la rutina clínica. El estudio de la epidemiología de los subtipos de cáncer de mama en Latinoamérica se enfrenta a la heterogeneidad entre laboratorios, anticuerpos y reactivos usados en la IHC, la interpretación, y más importante aún, la evaluación de Ki-67.

En cuanto a la prevalencia de los subtipos de cáncer de mama, los subtipos de distribución de HER2 y triple negativo son los más homogéneos entre los países latinoamericanos (variando desde 4.8%-18% a 13%-21.3%, respectivamente), en contraste con la frecuencia de los tumores luminal A (25.8%-76.6%) y luminal B (7.2%-46.1%) **(figura 1)**. La heterogeneidad vista en tumores luminales podría ser atribuida a la dificultad de discriminar casos de luminal A de luminal B, donde la coloración Ki-67 desempeña un papel importante. Yabar y otros, evaluando un grupo mixto de pacientes de Perú y Uruguay, se encontró que la distribución de tumores luminal A cambia de 41.1% a 31.9% luego de la inclusión de Ki-67 en el panel IHC para determinar los subtipos de cáncer de mama **(Yabar y otros, 2017)**. La inclusión de Ki-67 en el panel IHC para evaluar tumores mamarios recientemente diagnosticados es relativamente nueva y por lo tanto, en los próximos años, los informes sobre la distribución de los subtipos de cáncer de mama en Latinoamérica serán más precisos y menos heterogéneos.

PERFIL MUTACIONAL DE CÁNCER DE MAMA, PLATAFORMAS GENÓMICAS Y OPORTUNIDADES PARA LA MEDICINA DE PRECISIÓN

El genoma de cáncer de mama ha sido estudiado profundamente y hay varias iniciativas en tumores malignos que han revelado mecanismos de enfermedad, mecanismos de resistencia a medicamentos y objetivos farmacológicos potenciales. Adicionalmente, se encontraron patrones mutacionales particulares en los subtipos de cáncer de mama, por ejemplo, altas frecuencias de mutaciones en la trayectoria PI3K/AKT en tumores luminal A (>40% de los casos), y altos ratios de mutaciones *TP53* en tumores HER2 y basales (>70%), como se muestra en los proyectos genómicos grandes (**Red de Atlas del Genoma del Cáncer, 2012; Pereira y otros, 2016**). La disponibilidad pública de estos datos está aumentando la investigación del cáncer en todo el mundo.

Algunas iniciativas regionales han mostrado algunas características moleculares del cáncer de mama en Latinoamérica. En lo que respecta a las mutaciones en *PIK3CA*, se detectaron mutaciones en el 27% de los casos de cáncer de mama en Brasil y 15.7% de los casos HER2 amplificados y triple negativo no metastásico en Perú (**Mangone y otros, 2012; Castaneda y otros, 2014**). También se estudió el *TP53* en Latinoamérica. En Brasil, mutaciones frecuentes de este gen son reportadas en el 73.3% de pacientes, mientras que la mutación fundadora *TP53* p.R337H es detectada en el 0.3% de la población general en el sur de Brasil y es responsable del 3.4-8.6% de cánceres de mama hereditarios o familiares (**Mangone y otros, 2012; Giacomazzi y otros, 2014**). En un grupo de pacientes peruanos con cáncer de mama triple negativo, se describieron un 89% de casos que contenían mutaciones *TP53* (**Balko y otros, 2014**). En este grupo de pacientes, las amplificaciones *JAK2* y *MYC* (12.5% y 35% respectivamente) fueron recientemente descritas como alteraciones con potencial para ser objetivos de pequeñas moléculas inhibitoras, y fueron relacionadas estadísticamente con una supervivencia más corta (**Balko y otros, 2014; Balko y otros, 2016**).

Una revisión de las mutaciones más frecuentes del cáncer de mama apunta a la incorporación potencial de tratamientos dirigidos además del uso de fármacos aprobados actualmente para una gran proporción de pacientes (**tabla 1**).

Actualmente hay una gran disponibilidad de plataformas genómicas ofrecidas para la descripción del perfil del cáncer. Sin duda, el modelo más exitoso de incorporación de plataformas genómicas se da en la gestión del cáncer de pulmón no microcítico. Con respecto al cáncer de mama, los ensayos multigénicos para calcular las puntuaciones de riesgo, incluyendo OncotypeDx, MammaPrint,

Prosigna, Endopredict y otros, han ganado un gran valor y amplia aceptación en la rutina clínica en cáncer de mama temprano y de bajo riesgo (**Kwa y otros, 2017**).

A pesar que en Latinoamérica el costo del tratamiento auxiliar es más barato que el costo de esas plataformas para justificar el costo-beneficio de la evasión de la quimioterapia, las razones centradas en el paciente tales como evitar toxicidades no deseadas y mejor calidad de vida, han llevado a incorporar estas pruebas moleculares en la cobertura de seguros privados. Oncosalud, el sistema de prepago más grande en Perú, ofrece pruebas gratis con OncotypeDx para sus afiliados portadores de tumores mamarios de receptor hormonal positivo en etapa temprana con bajo riesgo.

A pesar de que se han hecho muchas investigaciones en tumores de mama localmente avanzados, no hay una indicación clara de prueba molecular para seleccionar la terapia o para estratificar los riesgos en estos casos. El Centro de Cancer Anderson MD condujo un estudio en LABC, en el que participaron instituciones latinoamericanas, con la intención de desarrollar un indicador genómico (basado en microarrays cDNA) de respuesta a paclitaxel neoadyuvante y 5-fluororacilo, doxorubicina y ciclofosfamida (**Hess y otros, 2006; Hatzis y otros, 2011**). Otra iniciativa latinoamericana incluyó el desarrollo de una firma de tres genes basada en la manifestación de *CCL5*, *DDIT4* y *POLR1C* evaluada en enfermedad residual y capaz de estratificar pacientes en dos grupos de riesgo y predecir el resultado de pacientes con cáncer de mama triple negativo resistente a quimioterapia neoadyuvante (**Pinto y otros, 2016**). Este estudio condujo a otros trabajos que mejoraron el entendimiento de la biología de *CCL5* y *DDIT4* y contribuyeron a la evaluación de otros biomarcadores en cáncer. (**Pinto y otros, 2017; Araujo y otros, 2018; Givechian y otros, 2018; Daizumoto y otros, 2018**).

CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Se han realizado varios esfuerzos en los países latinoamericanos para determinar la proporción de pacientes de cáncer de mama que tienen mutaciones en la vía terminal (**tabla 2**). En pacientes no seleccionados, las mutaciones *BCRA1* y *BCRA2* son reportadas en rangos de 0.3%-13% y 0.75%-7.41% respectivamente, mientras que en pacientes de cáncer de mama de alto riesgo hereditario/familiar, las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* fueron reportadas en 0.9%-16.6% y 0.49%-18.2%, respectivamente (**tabla 2**).

La frecuencia de mutaciones y el hallazgo de nuevas variantes podría cambiar de acuerdo a la tecnología de secuenciación y la extensión del gen que va a ser evaluado (p.e. puntos de acceso vs el gen entero). El trabajo de **Vaca-Paniagua y**

otros (2012), usando pirosecuenciación, determinó una frecuencia de 41% de alteraciones de genes BRCA en pacientes mexicanos, donde el 10% eran mutaciones conocidas mientras que el resto eran nuevas o variantes con significado clínico desconocido. Por otro lado, **Buleje y otros (2017)**, en una valoración integral de los genes *BRCA*, reportó una nueva mutación en la población peruana. Esto indica la gran necesidad de una elaboración detallada de perfiles de mutaciones de línea germinal en Latinoamérica con la intención de desarrollar pruebas más precisas y personalizadas para nuestra población.

Otros genes vinculados a una gran susceptibilidad descrita en pacientes de Latinoamérica incluyen: *ATM, BARD1, CHECK2, FGFR2, GSTM1, MAP3K1, MTHFR, PALB2, RAD51, TOX3, TP53, XRCC1* y *2q35* (**Lara y otros, 2017**).

Hay muchas mutaciones fundadoras identificadas en Latinoamérica, incluyendo *BRCA1* del exon 9-12 en México; *BRCA1* 5382insC y *BRCA2* c. 156_157insAlu en Brasil y *BRCA1* 3450del4, A1708E, y *BRCA2* 3034del4 en Colombia (**Ossa y otros, 2016**). Un estudio mundial que evalúa a 29 700 familias mostró diferentes patrones mutacionales en genes BRCA en la población Latinoamericana/Hispana, caracterizados por menos mutaciones en el dominio BRCA1 C-terminal y una mayor prevalencia de la mutación c.3264dup en *BRCA2*, a diferencia de las alteraciones observadas en individuos afroamericanos y asiáticos (**Rebbeck y otros, 2018**).

Se necesita mejorar el acceso a la selección molecular de mutaciones de la línea germinal en la región, no solo para personas con alto riesgo de cáncer de mama y ovario, sino también para individuos con otras condiciones médicas.

FUNCIÓN POTENCIAL DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN EL CÁNCER DE MAMA

El término biopsia líquida es usado para definir un muestra obtenida de fluidos biológicos tales como sangre, líquido cefalorraquídeo, semen y otros, con el objetivo de detectar y evaluar células tumorales circulantes (CTCs), ADN circulante libre (ADNcf), exosomas y otras moléculas. El estudio de biopsias líquidas tuvo un gran impacto en la gestión del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC por sus siglas en inglés), el cual está indicado en casos donde una muestra del espécimen quirúrgico o una biopsia de tumor no están disponibles o son insuficientes, o son de pacientes con enfermedad progresiva o recurrente durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (**Rolfo y otros, 2018**).

En cáncer de mama, las biopsias líquidas tienen gran potencial para ser incorporadas a la diagnosis temprana de la enfermedad. Aunque en este contexto,

las pruebas que evalúan el recuento de fragmentos de ADNcf mutante tienen bajas tasas de detección (33%) (**Bettegowda y otros, 2018**), y contar los números de copias de genes específicos podría ser más útil como prueba de diagnóstico. En un estudio de control de casos, los pacientes con cáncer de mama tuvieron un número más alto de copias ADNcf de genes *PUM1* y *RNaseP* detectadas en sangre periférica comparadas con controles saludables. El recuento medio para *PUM1* fue de 4.6 copias/ μ L (desviación estándar [SD]: 1.96) vs 10.6 copias/ μ L (SD: 3.82) y para *RNaseP*, 3.2 copias/ μ L (SD: 1.57) vs 7.6 copias/ μ L (SD:3.45) para controles saludables vs pacientes de cáncer de mama, respectivamente ($p < 0.0001$ en ambos casos) (**Araujo y otros 2018**).

En el contexto avanzado, localmente avanzado o metastásico, el 86% de los casos presenta ADN tumoral circulante detectable en la sangre (**Odegaard y otros, En la prensa**). Un estudio reciente que ha evaluado 21 807 cánceres avanzados, de los que un 16% eran tumores de mama, ha demostrado la utilidad de la biopsia líquida para detectar mutaciones dirigidas en pacientes con cáncer de mama, por ejemplo, alteraciones en *PIK3CA*, *ESR1* y *MYC*, *FGFR1*, *HER2* amplificaciones (**Zill y otros, 2018**).

Con respecto al recuento de CTC en LABC, parece no estar relacionado con la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (**Fei y otros, 2014**); sin embargo, en el cáncer de mama metastásico, las CTC proporcionan información de diagnóstico. Detectar ≥ 5 CTC en sangre periférica confiere un peor pronóstico en términos de supervivencia sin enfermedad (HR = 2,34; P = 0,0016) o supervivencia general (HR = 3,56; P = 0.0044) (**Cristofanilli y otros, 2005**).

En comparación con ADNcf y CTC, el valor del pronóstico derivado de los exosomas no se ha definido en el cáncer de mama, aunque tienen un papel bien establecido en la biología del cáncer de mama.

El uso de biopsias líquidas para controlar una terapia dirigida en el cáncer de mama, así como en otros tumores malignos, dependerá de los resultados de ensayos clínicos de gran envergadura, tales como el Análisis Molecular del Instituto Nacional del Cáncer para la Selección del Tratamiento (NCI-MATCH por sus siglas en inglés) y otras pruebas, si demuestran que tratar una mutación seleccionada en cáncer de mama producirá algún beneficio en los resultados.

A pesar de que el estudio de las biopsias líquidas puede ayudar a establecer una correcta estratificación del paciente para la terapia dirigida y puede proporcionar información importante de diagnóstico, su incorporación en la rutina clínica en Latinoamérica es hoy en día limitada.

INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA

La utilidad de la inmunoterapia en el cáncer de mama no está aún tan consolidada como en el cáncer de pulmón, melanoma o en otros tumores malignos. La heterogeneidad de los tumores mamarios es en parte responsable de esto, mientras que su éxito futuro o la inmunoterapia dependen de la capacidad de los biomarcadores emergentes para identificar a los pacientes que se beneficiarán de la terapia. **(Hammer y otros, 2018)**.

Los casos de TNBC (cáncer de mama triple negativo, por sus siglas en inglés) exponen un perfil inmunológico diferente al de otros subtipos de cáncer de mama, con una reacción inflamatoria enriquecida y una alta incidencia del antígeno leucocitario humano (HLA) **(Liu y otros, 2018)**. Estas características confieren a TNBC más oportunidades para obtener beneficios de la inmunoterapia en oposición a los tumores luminales, mientras que los tumores HER2 también muestran potencial para obtener beneficios de esta droga **(Nathan y otros, 2018)**. Hasta la fecha, uno de los mejores resultados con un inhibidor del punto de control inmunitario en el cáncer de mama se logró con el atezolizumab en el cáncer de mama triple negativo metastásico con una duración media de respuesta de 21 meses. **(Emens y otros, 2018)**.

Por otro lado, en una notable investigación, Zacharakis y otros (2018) se informó del caso de un paciente tratado con linfocitos infiltrantes tumorales (reactivos contra las mutaciones de las proteínas SLC3A2, KIAA0368, CADPS2 y CTSB) además de interleucina-2 y pembrolizumab, logrando una regresión completa y duradera del cáncer de mama metastásico sensible a las hormonas **(Zacharakies y otros, 2018)**.

Desgraciadamente, no existen suficientes estudios sobre inmunoterapia en nuestra región. No se están llevando a cabo grandes ensayos clínicos en América Latina que evalúen los inhibidores de la PD-1 / PDL-1 en el cáncer de mama. Hasta la fecha, solo un estudio de inmunoterapia está activo (Fuente: clinicaltrials.gov) y cuyo propósito es el de evaluar la inmunogenicidad y seguridad de las células dendríticas. Se están buscando pacientes en Colombia para llevarlo a cabo (NCT03450044).

RADIOTERAPIA DE ALTA PRECISIÓN

El papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado significativamente en las últimas décadas. La incorporación de la RT a la cirugía de conservación reduce significativamente las tasas de recurrencia

local, lo que se traduce en una disminución del 5% en la mortalidad por cáncer específico del cáncer de mama a 15 años, independientemente del estado de los ganglios linfáticos **(Clarke y otros, 2005)**.

El tratamiento de LABC representa un desafío para los especialistas en oncología radioterápica. A pesar de los avances en cirugía y las terapias sistemáticas, estos pacientes continúan teniendo un alto riesgo de recurrencias locorregionales que pueden llevar a síntomas graves, comprometer la calidad de vida y metástasis distante. En la enfermedad localmente avanzada, la radioterapia en la pared torácica y en los ganglios linfáticos (supraclavicular, infraclavicular, axilar y mamaria interna) está relacionada con la quimioterapia posterior a la mastectomía y reduce las recurrencias locorregionales, mejora la supervivencia sin recurrencia (RFS por sus siglas en inglés) y la supervivencia general (OS por sus siglas en inglés). Además, los pacientes de alto riesgo con tumores grandes, alto grado histológico y afectación extensa de los ganglios linfáticos con disección axilar radical, son los que más se benefician de la radioterapia posterior a la mastectomía. **(Overgaard y otros, 1997, 1999; Ragaz y otros, 2005; Recht y otros, 2001)**.

El concepto de radioterapia personalizada no es nuevo, pero ha evolucionado paralelamente a los avances en la identificación del objetivo y la administración precisa del tratamiento; los aspectos técnicos asociados con la inclusión de las características tumorales en el proceso de toma de decisiones pueden maximizar la relación riesgo-ratio en este escenario clínico que requiere la individualización y adaptación de los tratamientos.

Las técnicas innovadoras de administración de radiación, como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT por sus siglas en inglés), la Arcoterapia Volumétrica (VMAT por sus siglas en inglés) y la administración de Radioterapia Guiada por Imagen (IGRT por sus siglas en inglés), han mejorado la planificación y la administración de la radioterapia dirigida al tumor, al tiempo que se ha minimizado la dosis administrada a los tejidos sanos. Estas técnicas no solo administran una radiación de alta precisión, sino que también disminuyen los tiempos de tratamiento, lo que permite que se realice tan rápido como 1.5 minutos en el momento del haz. **(Pierce y otros, 2002)**. Además, en la enfermedad oligometastásica, oligoprogresiva u oligorrecente, la radioterapia ofrece técnicas altamente precisas, que incluyen la radiocirugía estereotáctica intracraneal y la radioterapia estereotáctica fraccionada (SRS-FSRT, por sus siglas en inglés) y la radioterapia ablativa estereotáctica o la Radioterapia Estereotáctica del cuerpo (SBRT / SABR, por sus siglas en inglés) **(Correa y otros, 2016)**.

Desde la perspectiva del oncólogo radioterapeuta, la situación de la gestión del cáncer localmente avanzado cambia rápidamente. La amplia comprensión de las complejidades biológicas del cáncer de mama ha llevado a realizar mejores terapias sistémicas y mejores terapias dirigidas cada vez más disponibles. Es imprescindible que los tratamientos de radioterapia avanzados vayan de la mano de estos esfuerzos, a fin de brindar terapias personalizadas y mejorar los resultados en este escenario, que llega a ser un reto en el tratamiento.

Además, en la era de la Inmunooncología, existen múltiples estudios que tratan de abordar la mejor combinación de terapia dirigida, quimioterapia e inmunoterapia en el cáncer de mama localmente avanzado y metastásico; no todos los sitios metastásicos son iguales, la mayoría de los tumores no responden de manera innata al control del bloqueo solamente, debemos buscar la presentación de neoantígenos inmunogénicos, el microentorno del tumor y una mejor selección de pacientes o características de los pacientes, para ver cómo pueden interactuar entre sí y de este modo mejorar los resultados deseados **(Ye y otros, 2018)**.

En la era de la radioterapia personalizada para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado, los tratamientos de radiación deben adaptarse a los riesgos individuales de cada paciente, así como a la biología intrínseca de los tumores.

MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA EDUCACIÓN MÉDICA

La Federación Mundial para la Educación Médica (WFME, por sus siglas en inglés) define la educación médica como "un continuo que comienza con la formación de grado y continúa con formación de postgrado y se extiende con educación permanente", con el objetivo principal de "formar profesionales con capacidad para mejorar la salud de la población". Los niveles y contenidos de la Educación Médica deben renovarse permanentemente, para adaptarse a los cambios, a la hiperobsolescencia del conocimiento, a la necesidad de cambiar continuamente el conocimiento médico y la práctica profesional. **(Karle y otros, 2006)**. Por otro lado, la tecnología ha tenido una brusca evolución desde hace dos décadas remodelando los paisajes de las ciencias biomédicas.

La práctica clínica ha evolucionado de esa manera, desde una medicina basada en evidencias hasta llegar a un enfoque terapéutico a medida. Hoy en día, los pacientes están bien informados y tienen un amplio acceso a la información científica más reciente, a guías de práctica clínica y también a pruebas genéticas dirigidas a pacientes. La introducción de la medicina de precisión en el plan de estudios de las facultades de medicina es una necesidad.

Para mejorar la formación de médicos bien preparados para la era de la medicina genómica, se han sugerido reformas en el currículo de medicina, tales como incluir la genética como competencia clave, al mismo nivel que la anatomía, e iniciar a los estudiantes en los métodos computacionales para llevar a cabo el análisis genómico **(MC Grath et al., 2016)**. En Perú, esta necesidad ha sido abordada desde hace un año por la ASPEFAM, una asociación integrada por 27 universidades de medicina, tanto públicas como privadas.

Las iniciativas regionales en educación superior, como el proyecto denominado Tuning Latin America **(Hanne, 2013)**, debe abordar la necesidad de mejorar las competencias en medicina de precisión de los estudiantes de grado de acuerdo a unos elevados estándares con el fin de obtener profesionales de la salud altamente competitivos.

RETOS DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA REGIÓN: "EL GENOMA DE AMÉRICA LATINA"

El término "Latinoamérica" fue acuñado a mediados del siglo XIX con fines geopolíticos para designar a territorios de América con colonias de franceses, españoles y portugueses **(Quijano, 2000)**. A pesar de las grandes diferencias en el origen cultural, étnico y genético de América Latina, para los objetivos de la investigación genómica o la investigación clínica se ha usado comúnmente el término "latinoamericano" o "hispano" para designar a personas que viven o que migran de países de esta región.

Varios estudios han mostrado la diferente estructura genética de acuerdo con la distribución geográfica de América Latina **(Wang y otros, 2008)**. Incluso encontrándose en un mismo país, es posible observar grupos de población con grandes diferencias genéticas. Este es el caso de Perú, donde a pesar del alto índice de población que vive en la costa, en su mayoría mestizos, existen varias comunidades en los Andes y en la selva con un origen genético divergente, explicado por el aislamiento **(Sandoval y otros, 2016)**. Las particularidades de la genética de la población peruana se podrían explicar, por ejemplo, debido a las tasas más elevadas de las mutaciones de EGFR en células de cáncer de pulmón no microcítico, si se compara con otros países de América Latina (supuestamente procedentes de unos ancestros asiáticos en Perú que no se encontraban en otros países latinoamericanos) **(Pinto y otros., 2017; Soraas y otros, 2018)**.

Estos antecedentes genéticos diversos tienen una relevancia práctica en la interpretación de la secuenciación del genoma del cáncer, debido a la presencia de variantes de la línea germinal en la población que podrían confundirse con

mutaciones somáticas activadoras del tumor. La población latinoamericana tiene una mayor distribución de variantes únicas con cambio de sentido comparada con la población europea **(Halperin y otros, 2017)**.

El factor ambiental podría determinar la naturaleza del cáncer y ser el responsable de la distinta epidemiología observada en algunos cánceres en la región. Ejemplos conocidos de esta relación entre el entorno y la epidemiología corresponden a la mayor incidencia de cáncer de vesícula biliar en Chile que en otros países de la región. **(Son y otros, 2017)**. Además, el carcinoma hepatocelular en Perú tiene diferentes características epidemiológicas (aparición precoz y relación con la infección por VHB) y patrones moleculares diferentes, en comparación con otros países de la región o el mundo **(Marchio y otros, 2014)**.

Con respecto al cáncer de mama, en Latinoamérica existe un mayor predominio del cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) que en las poblaciones caucásicas **(Vallejos y otros, 2010)**. Aunque, se piensa que la proporción de TNBC está relacionada con la condición socioeconómica, **(Boyle y otros, 2012)** se deben explorar otras causas genéticas o medioambientales.

Existe una enorme necesidad de una mejor caracterización genómica de los cánceres de la región a nivel nacional y con datos públicos disponibles para mejorar las herramientas genómicas, para llevar a cabo una mejor estratificación del riesgo y una selección de terapias más precisas para nuestros pacientes de Latinoamérica.

PERSPECTIVAS FUTURAS Y CONCLUSIONES

“Latinoamericano” o “hispano” son términos convenientes que se usan comúnmente en la investigación clínica o genómica; sin embargo, bajo esta etiqueta, se agrupan personas con diferentes orígenes genéticos y de ascendencia. Con el fin de mejorar nuestro enfoque para la medicina de precisión en el cáncer, deben llevarse a cabo y potenciarse iniciativas genómicas regionales. Si bien la medicina de precisión en América Latina a menudo se limita a la práctica privada, existe un enorme reto para hacerla más inclusiva en el beneficio de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

Tabla 1.- Los 15 genes alterados descritos en varios proyectos genómicos de cáncer de mama (datos obtenidos de cbiportal.org)

| METABRIC N = 2509 | | BRITISH COLUMBIA N=65 | | BROAD INSTITUTE Muestras N=103 | | SANGER INSTITUTE N=100 | | TCGA PROVISIONAL N = 1105 | | Perfil mutacional de muestras de cáncer de mama metastásico N = 216 | | Proyecto del cáncer de mama mestastático N=157 | |
|-------------------|--------|-----------------------|--------|--------------------------------|-------|------------------------|------|---------------------------|-------|---|--------|--|--------|
| Gen | % | Gen | % | Gen | % | Gen | % | Gen | % | Gen | % | Gen | % |
| PIK3CA | 41,1% | TP53 | 53,80% | PIK3CA | 27,1% | TP53 | 37% | PIK3CA | 32,1% | TP53 | 34,7% | TP53 | 33,1% |
| TP53 | 36,4 % | PIK3CA | 10,7% | TP53 | 27,1% | PIK3CA | 30% | TP53 | 30,3% | PIK3CA | 29,5% | PIK3CA | 32,4% |
| MUC16 | 17,2% | MYO3A | 9,2% | TTN | 11,6% | TTN | 26% | TTN | 15,8% | TTN | 16,9 % | TTN | 18,4% |
| AHNAK2 | 16,6% | USH2A | 9,2% | KMT2C | 6,8% | GATA3 | 15% | CDH1 | 11,2% | ESR1 | 9,8% | CDH1 | 14,0% |
| SYNE1 | 12,4% | PTEN | 7,6% | MUC2 | 5,8% | KMT2C | 11% | GATA3 | 9,7% | RYR2 | 9,3% | HMCN1 | 10,8 % |
| KMT2C | 11,8 % | ADGRG4 | 6,1% | AKT1 | 5,8% | MUC16 | 10% | MUC16 | 7,4% | GATA3 | 8,9% | MUC16 | 10,8 % |
| GATA3 | 11,3% | ATR | 6,1% | FLG | 5,8% | CDH1 | 8 % | MAP3K1 | 7,1% | HMCN1 | 7,0% | PTEN | 9,5% |
| CDH1 | 9,9% | ZNF142 | 6,1% | MUC16 | 5,8% | BIRC6 | 7,0% | KMT2C | 7,0% | FRAS1 | 7,0% | CSMD3 | 8,9% |
| MAP3K1 | 9,9% | UBR5 | 6,1% | DMD | 4,8% | FSIP2 | 7,0% | MUC12 | 5,4% | USH2A | 7,0% | RYR1 | 8,2% |
| DNAH11 | 9,5% | LRP2 | 6,1% | RYR2 | 3,8% | SYNE1 | 7,0% | MUC4 | 5,3% | MUC16 | 6,5% | KMT2C | 7,6% |
| AHNAK | 9,2% | TTN | 6,1% | RYR3 | 3,8% | STAB2 | 6% | FLG | 4,5% | RYR3 | 6,5% | ASTN1 | 7,0% |
| DNAH2 | 7,8% | COL6A3 | 6,1% | AGRN | 3,8% | NCOR1 | 6% | USH2A | 4,5% | DNAH6 | 6,1% | DMD | 7,0% |
| KMT2D | 7,4% | RB1 | 6,1% | SRRM2 | 3,8% | DST | 6% | SYNE1 | 4,3% | OBSCN | 6,1% | DNAH5 | 7,0% |
| USH2A | 7,1% | SYNE1 | 6,1% | ADAMTS7 | 3,8% | CSMD1 | 6% | RYR2 | 4,2% | PKHD1L1 | 6,1% | HUWE1 | 7,0% |
| DNAH5 | 7,0% | MDN1 | 6,1% | HMCN1 | 3,8% | MAP3K1 | 6% | NCOR1 | 4,0% | MAP3K1 | 6,1% | OBSCN | 7,0% |

 Valor pronóstico
 Mutación dirigida

Tabla 2.- Estudios en países latinoamericanos evaluando mutaciones en genes BRCA.

| País | Grupo (N) | Población Características | Número de pacientes con mutaciones | | % de pacientes con mutaciones | | Referencias |
|------------|----------------------|--|------------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--------------------------------|
| | | | BRCA1 | BRCA2 | BRCA1 | BRCA2 | |
| Argentina | 134 | 97 historia familiar + 37 no seleccionado | 23 | 15 | 17,16 | 11,19 | Solano y otros * |
| Argentina | 940 | Antecedentes familiares | 105 | 74 | 11,17 | 7,87 | Solano y otros * |
| Brasil | 402 | Sin seleccionar | 6 | 3 | 1,49 | 0,75 | Gomes MC y otros |
| Brasil | 612 | Antecedentes familiares | 18 | 3 | 2,94 | 0,49 | Esteves y otros |
| Brasil | 54 | Sin seleccionar | 7 | 4 | 12,96 | 7,41 | Carraro y otros |
| Chile | 54 fam ⁺ | Antecedentes familiares | 4 | 7 | 7,14 | 12,96 | M A Gallardo y otros* |
| Chile | 64 fam ⁺ | Antecedentes familiares | 7 | 3 | 10,94 | 4,69 | Jara L. y otros * |
| Chile | 326 fam ⁺ | Alto riesgo | 11 | 12 | 3,37 | 3,68 | Hormazabal Gonzalez y otros |
| Chile | 453 | 336 Antecedentes Familiares 117 Alto riesgo | 32 | 39 | 7,06 | 8,61 | Álvarez y otros |
| Colombia | 53 fam ⁺ | Antecedentes familiares | 8 | 5 | 15,09 | 9,43 | Torres y otros |
| Colombia | 244 | Sin seleccionar | 2 | 1 | 1,2 | 0,36 | Londoño y otros |
| Colombia | 85 | Antecedentes familiares | 7 | 8 | 8,24 | 9,41 | Martillo-Rada y otros |
| Costa Rica | 111 | Antecedentes familiares | 1 | 4 | 0,9 | 3,6 | Gutiérrez Espeleta y otros |
| Cuba | 307 | Sin seleccionar | 1 | 7 | 0,33 | 2,28 | Rodríguez, Ana y otros |
| México | 22 | Aparición precoz del cáncer de mama | 2 | 4 | 9,09 | 18,18 | Calderón-Garcidueñas y otros * |
| México | 39 | Antecedentes familiares | 16 | 10 | 41,03 | 25,64 | Vaca-Paniagua y otros* |
| México | 810 | Sin seleccionar | 20 | 14 | 2,47 | 1,73 | Torres-Mejía y otros * |
| México | 96 | Sin seleccionar | 11 | 3 | 11,46 | 3,13 | Villarreal Garza y otros |
| Perú | 18 fam ⁺ | Antecedentes familiares | 3 | 1 | 16,67 | 5,56 | Buleje y otros |
| Perú | 266 | Sin seleccionar | 11 | 2 | 4,14 | 0,75 | Abugattas y otros* |
| Uruguay | 42 | Antecedentes familiares | 2 | 5 | 4,76 | 11,90 | Delgado y otros |
| Venezuela | 58 | Alto riesgo | 6 | 4 | 10,34 | 6,90 | Lara y otros |

* Incluye posibles daños nuevos y/o variantes de significado desconocido.

+ Fam = Familias

HBOC= hereditary breast and ovarian cancer (Cáncer de ovarios y de mama hereditario)

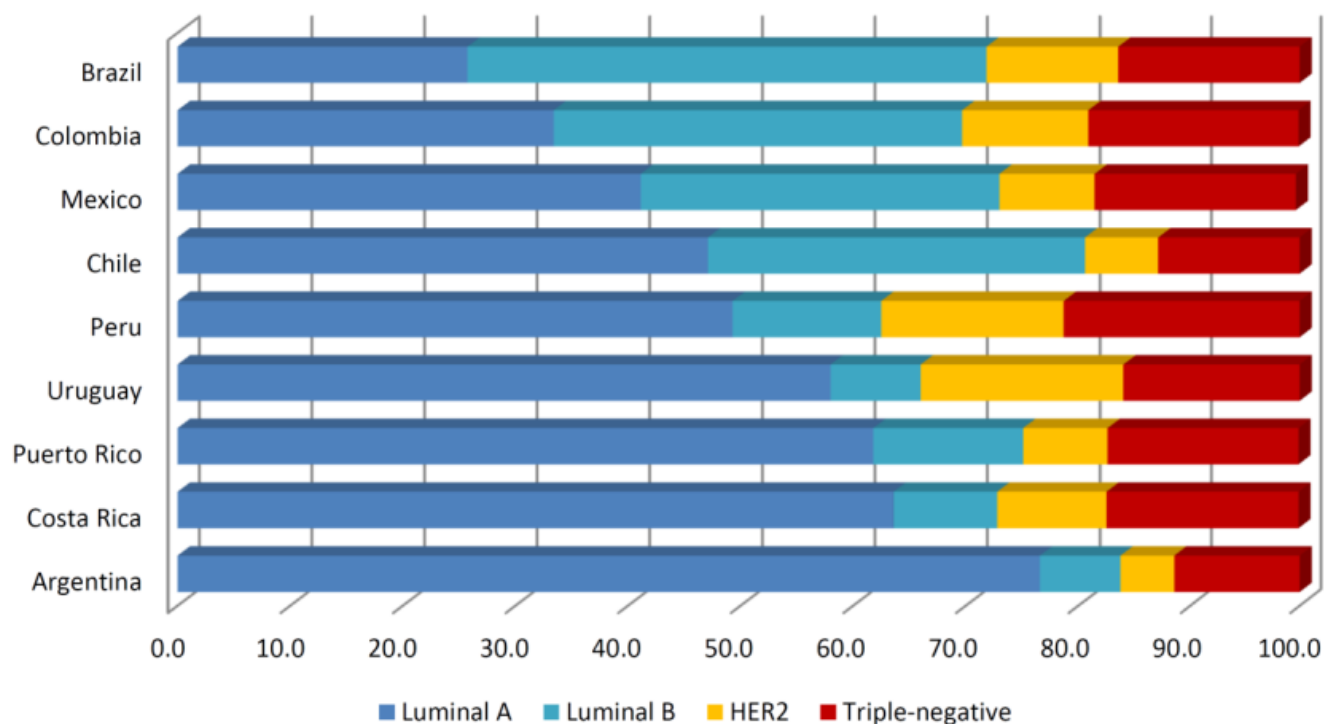


Figura 1.- Distribución de los subtipos del cáncer de mama en países latinoamericanos (en porcentajes). Se evaluaron publicaciones basadas en registros hospitalarios. Se excluyeron los documentos de grupos seleccionados de pacientes (por ejemplo, cohortes compuestas completamente por pacientes no metastásicos o pacientes operables). Obtuvimos el promedio de la composición del subtipo cuando se informaron acerca de dos o más artículos para un mismo país. La documentación seleccionada ha sido la siguiente: Abuchacra y otros, 2012; Acevedo y otros, 2015; Bonilla-Sepúlveda, 2015; Camejo y otros, 2011; Carvalho y otros, 2014; de Macêdo Andrade y otros, 2014; Meiss y otros, 2018; Ortiz y otros, 2013; Pérez y otros, 2012; Pérez-Rodríguez y otros, 2015; Serrano Gomez y otros, 2016; Srur Rivero y otros, 2014; Vallejos y otros, 2010.