



Cáncer de mama triple negativo: Del análisis multiómico a la personalización terapéutica

Triple-negative breast cancer: From multi-omic analysis to therapeutic personalization
– Review article

Pablo Miñambres¹, Lucía Alvarez-Frutos², Laura Senovilla²

¹Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

²Instituto de Biomedicina y Genética Molecular. Universidad de Valladolid y CSIC

Recibido: 17/07/2025

Aceptado: 28/08/2025

Correspondencia: pablo2003barrio@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.40-54>

El cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial. Dentro de sus subtipos, el cáncer de mama triple negativo (TNBC) es el más agresivo y presenta el peor pronóstico. A pesar de los avances terapéuticos, hasta un 40% de las pacientes no logra superar la enfermedad. En los últimos años, el desarrollo de análisis ómicos ha permitido identificar biomarcadores genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos e inmunómicos con un alto valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. Estos estudios han facilitado la clasificación del TNBC en distintos subtipos moleculares, con características biológicas particulares, biomarcadores y estrategias terapéuticas específicas. En esta revisión, se exploran los avances en la terapia dirigida para el TNBC, así como las perspectivas futuras en el contexto de la oncología de precisión.

Breast cancer is the second most common type of cancer worldwide. Among its subtypes, triple-negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive and has the worst prognosis. Despite therapeutic advancements, up to 40% of patients do not survive the disease. In recent years, the development of omic analysis has enabled the identification of genomic, transcriptomic, proteomic, metabolomic, and immunological biomarkers with high diagnostic, prognostic, and therapeutic value. These studies have facilitated the classification of TNBC into different molecular subtypes, with specific biological characteristics, biomarkers and therapeutic strategies. In this review, explore advances in targeted therapy for TNBC, as well as future prospects in the context of precision oncology.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama triple negativo, análisis multiómico, subtipos moleculares, terapia dirigida, medicina de precisión.

KEYWORDS: Triple-negative breast cancer, multi-omic analysis, molecular subtypes, targeted therapy, precision medicine.

1. INTRODUCCIÓN

Según el último estudio de GLOBOCAN, el cáncer de mama es actualmente el segundo tipo tumoral más común, representando un 11,5% de los cánceres diagnosticados (1). En 2024, se diagnosticaron 37662 casos en España, lo que supuso 6518 fallecimientos en nuestro país, según Redecan (2). Actualmente, el 90% de los casos de cáncer de mama se detectan en un estadio inicial y son potencialmente curables. Una de cada tres pacientes acaba sufriendo metástasis (3).

En la actualidad, las principales sociedades oncológicas, entre las que se encuentran la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), recomiendan realizar una exploración clínica, radiológica e histológica del tumor para establecer un diagnóstico. Para el diagnóstico radiológico, se recomienda realizar una mamografía bilateral, así como una ecografía de los ganglios linfáticos axilares. Por otra parte, para el diagnóstico histológico está indicada una biopsia mediante punción con aguja gruesa guiada por ecografía. Los laboratorios de anatomía patológica estratifican el tumor mediante un diagnóstico histológico y molecular para el que utilizan técnicas inmunohistoquímicas para evaluar la expresión del receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP), y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2), así como el marcador de proliferación celular Ki67.

Existen diversas clasificaciones del cáncer de mama. A nivel histológico, los cánceres de mama pueden ser sarcomas o carcinomas, dependiendo del tipo de célula que lo origina. Dependiendo de su localización, estos tumores pueden ser lobulares o ductales. Según sus características moleculares, los tumores de mama se clasifican en cuatro tipos principales. 1) El subtipo luminal A, que se caracteriza por ser positivo para RE y RP, negativo para el HER2 y niveles bajos de la proteína Ki-67, es el más común, con una frecuencia del 45,3 %, y tiene buen pronóstico, ya que suele estar bien diferenciado y ser de menor tamaño. 2) El subtipo Luminal B, que es positivo para el RE, baja o nula expresión del RP y/o HER2 y un Ki67 > 14 %, tiene una frecuencia del 14,5 %. 3) El tipo Her2 enriquecido se caracteriza por ser negativo para los receptores hormonales, pero positivo para HER2 y presenta una frecuencia del 14,9 %. Por último, 4) el tipo triple negativo (TNBC) o basal se caracteriza por ser negativo para los receptores hormonales y también para HER2, lo que hace que tenga muchas menos alternativas terapéuticas y sea el de peor pronóstico. (4)(5)(6) (Figura 1).

	RE	RP	HER2+	KI67
 LUMINAL A	Positivo	Positivo/Negativo	Negativo	<14%
 LUMINAL B	Positivo	Positivo/Negativo	Positivo/Negativo	>14%
 HER2+	Negativo	Negativo	Positivo	ALTO
 TNBC o Basal	Negativo	Negativo	Negativo	ALTO

Figura 1 Principales subtipos moleculares de cáncer de mama (Elaboración propia)

El TNBC representa el 10-20 % de los cánceres de mama invasivos (4) y es el más frecuente en pacientes jóvenes, generalmente premenopáusicas, de etnia hispana y afroamericana. Además, este tipo tumoral se ha relacionado con otros factores de riesgo como la obesidad (el 50% de los TNBC frente al 36% de los otros subtipos tumorales), mientras que la nuliparidad, que es un factor protector para el TNBC, se presenta como factor de riesgo para aquellos cánceres hormonodependientes (7). La supervivencia global a 5 años de los TNBC es del 70-60 %, es decir, un 8-16 % menor que en los pacientes con cáncer de mama hormonodependiente (8)(9)(10). Además, la tasa global de recurrencias de los TNBC es de aproximadamente el 20-40 %, un porcentaje elevado en comparación con el 11 % estimado de recurrencias en el cáncer de mama a nivel mundial. Esta elevada tasa de recidivas es un factor de riesgo para la presencia de metástasis, que ocurre en los 2 primeros años. La supervivencia tras el diagnóstico de metástasis a distancia es de entre 17 y 25 meses (11). Se ha observado que las metástasis a distancia tienen una frecuencia del 74 %, siendo un 55,9 % de estas a nivel pulmonar, frente al 20-30 % que suponen las metástasis locales o linfáticas. Fayaz y colaboradores han establecido una supervivencia global a 10 años del 66 %, que varía según el estadio en el momento del diagnóstico: 92 % en el estadio 1, 80 % en el estadio 2, 49 % en estadio 3 y 0 % en estadio 4 (12).

El tratamiento clásico del TNBC incluye como tratamiento adyuvante protocolos que recomiendan principalmente una antraciclina y un taxano. No obstante, la combinación de un taxano y ciclofosfamida o de un taxano y algún derivado del platino puede ser una buena alternativa en pacientes con toxicidad cardiaca. Además, desde 2021, algunas de las guías clínicas, como la de la SEOM, tienen en cuenta la importancia de ciertas condiciones inmunitarias tumorales. Por ejemplo, se menciona la posibilidad de medir la infiltración linfocitaria para pronosticar el TNBC (3) (14), o de analizar la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), que es una diana de los inhibidores del punto de control inmunitario como el pembrolizumab, para evaluar la posible eficacia de esta inmunoterapia contra el cáncer en casos avanzados de TNBC (15).

En este sentido, la SEOM establece un abordaje quirúrgico para el TNBC en estadios localizados. Para los pT1a (<0,5 cm) y R0, se permite no administrar quimioterapia adyuvante. Sin embargo, para los pT1b (0,1-1 cm) se debe considerar la quimioterapia, que se hace obligatoria para los pTc (1-2 cm). En los estadios cT2, cT2 y N > 1 está indicada la neoadyuvancia, anteriormente se recomendaba únicamente la combinación de taxanos y antraciclinas; sin embargo, desde la aparición de la inmunoterapia se ha modificado el manejo único con quimioterapia añadiendo así tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab (3) (Figura 2). La buena respuesta al tratamiento con pembrolizumab ha hecho que, desde el año 2022, se recomiende como terapia neoadyuvante en todos los estadios iniciales de alto riesgo de progresión (16). Tras el tratamiento neoadyuvante se debe valorar el tipo de tratamiento adyuvante según la respuesta patológica. Si la respuesta es completa, no se necesita más tratamiento, aunque se debe considerar la posibilidad de mantener el pembrolizumab durante 9 ciclos más. Si la respuesta no es completa, se debe considerar capecitabina, profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU), durante 6-8 ciclos, u Olaparib, inhibidor de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP) a diario durante un año, en el caso de BRCA mutado. En estadios avanzados, se recomienda tratar los TNBC con expresión de PD-L1 con inmunoterapia, generalmente en combinación con quimioterapia, como, atezolizumab (otro anticuerpo frente a PD-L1) + nab-paclitaxel (taxano paclitaxel unido a albúmina en forma de nanopartículas) o pembrolizumab + otro quimioterápico. En el caso de la falta de expresión de PDL1, se optará por la utilización de taxanos o tetraciclinas. Como segunda línea de tratamiento se recomienda el conjugado sacitizumab-govitecan u otros regímenes quimioterápicos (Figura 2).

A pesar de todos estos nuevos tratamientos la mortalidad de los TNBC sigue estando entre el 30-40% de las pacientes diagnosticadas (12). Dado que nos encontramos en una nueva era de la medicina de precisión,

esta clasificación y los protocolos terapéuticos establecidos hasta el momento empiezan a resultar insuficientes. Por lo tanto, se hace necesario una revisión actual de los avances que permitan una clasificación más precisa y unos tratamientos más personalizados en clínica.

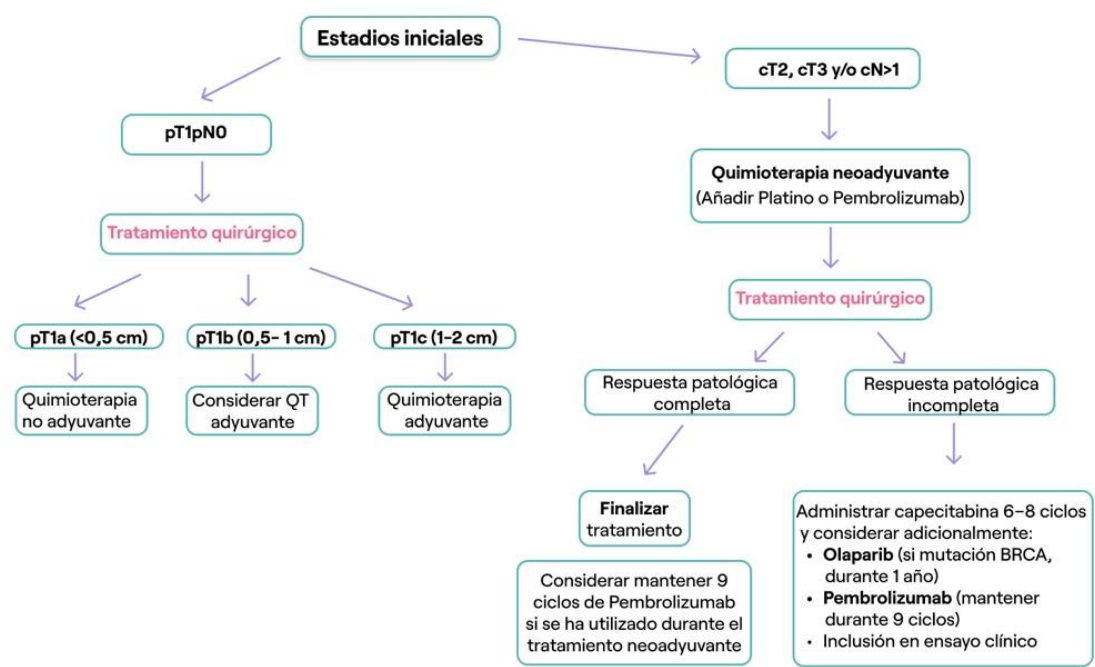


Figura 2 Algoritmo terapéutico del TNBC en estadio iniciales basado en Ayala De La Peña F, et al. Clinical and Translational Oncology 2023 (3)

2. OBJETIVO

La objetivo de este artículo de revisión es analizar el enfoque actual del TNBC, destacar su heterogeneidad y poner de manifiesto sus subtipos moleculares, basándose en los estudios multiómicos surgidos en los últimos tiempos, así como las dianas terapéuticas que se podrán aprovechar en un futuro próximo para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para elaborar este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura científica existente en las principales bases de datos (PubMed, Elsevier y Medline), así como en las guías clínicas de las principales sociedades científicas nacionales e internacionales. Para la búsqueda de documentos de interés, se emplearon combinaciones de palabras clave en inglés y español, como “cáncer de mama triple negativo”, “multiómico”, “medicina de precisión”, “terapia dirigida”, “triple negative breast cancer”, “TNBC subtypes”, “multi-omics”, “precision medicine” y “targeted therapy”.

Criterios de inclusión. Los documentos utilizados debían estar publicados entre enero de 2010 y junio de 2025, y estar escritos en inglés o español. Los documentos obtenidos en las bases de datos debían haber sido publicados en revistas científicas indexadas con revisión por pares y pertenecer al cuartil 1 o 2.

Criterios de exclusión. Los estudios con menos de 10 pacientes, reportes anecdóticos de casos y estudios en los que no se especificaran claramente los criterios de inclusión o no hubieran sido revisados por pares.

Tras aplicar estos filtros, se recopilaron inicialmente alrededor de 80 artículos, de los cuales 50 fueron finalmente seleccionados para su análisis y síntesis en la presente revisión.

4. RESULTADOS

4.1. Las ómicas en el TNBC

En el año 2000, Hanahan y Weinberg describieron las características que conferían a una célula el poder tumoral en su conocido artículo “The hallmarks of cancer” (17). En las revisiones de este trabajo realizadas en los siguientes años, estas características del cáncer han ido aumentando hasta un total de 14 en la actualidad (18) (19). Estas características permiten identificar otros factores, a parte de los genes, implicados en el desarrollo y progresión tumoral como, por ejemplo, las células inmunológicas que lo infiltran, la expresión de distintas proteínas, los metabolitos que producen, y como se nutre, entre otras características (19).

Gran parte de estas características pueden estudiarse mediante técnicas ómicas. Las ciencias ómicas engloban un conjunto de herramientas de análisis masivo que permiten estudiar distintos niveles de organización biológica de forma integral. Entre ellas se encuentran la genómica, que analiza la expresión de los genes; la epigenómica, que estudia las modificaciones sobre el ADN, como metilación del ADN o el remodelado de la cromatina, que no alteran la secuencia genética pero regulan la expresión génica; la transcriptómica, que evalúa la expresión de los genes transcritos; la proteómica, que estudia los niveles de las proteínas; la metabolómica, que analiza los metabolitos; y la microbiómica, que estudia los microorganismos asociados. También se han desarrollado ómicas más recientes, como el inmunoma, que estudia el perfil inmunológico del tumor.

En conjunto, estas disciplinas permiten obtener una visión global y detallada del tumor y su entorno, facilitando avances en diagnóstico, estratificación, pronóstico y terapias dirigidas. Es decir, gracias a estos estudios ómicos podemos identificar nuevos marcadores que definen al tumor de una forma más concreta pudiendo así diagnosticarlo antes, evaluar su pronóstico, estratificar a los pacientes y plantear un tratamiento más personalizado con mejores resultados (20). Actualmente, las ómicas más utilizadas en la caracterización del TNBC y prácticamente en todos los tipos tumorales son la genómica y la transcriptómica; no obstante, cada vez más líneas de investigación se centran en la proteómica, metabolómica, la microbiómica o la inmunómica.

Algunos de estos estudios han permitido la identificación de subtipos de TNBC que pueden asociarse a tratamientos específicos para cada uno de ellos (21) (22). Además de las rutas moleculares que participan en cada tipo molecular, el estudio del microambiente tumoral ha sido una revolución en los últimos años en este subtipo tumoral y su implicación en la respuesta a las diferentes terapias (23).

4.2. Subtipos de TNBC

Desde hace años, las distintas guías clínicas clasifican el cáncer de mama en los cuatro grupos mencionados anteriormente (luminal A, luminal B, HER-enriquecido y TNBC). Sin embargo, distintos estudios “ómicos” han permitido demostrar una gran heterogeneidad dentro del TNBC.

Estudios genómicos llevados a cabo por Lehmann y colaboradores han propuesto diversos subtipos moleculares dentro del TNBC (21)(22). En 2011 Lehmann y colaboradores propusieron 6 subtipos de TNBC atendiendo a la expresión genómica de más de 587 muestras: basal tipo 1 (BL1), basal tipo 2 (BL2), inmunomodulador (IM), mesenquimal (M), similar a las células madre mesenquimales (MSL, por sus siglas en inglés) y receptor de andrógenos luminal (LAR, por sus siglas en inglés) (22). Años después, se observó que las características transcripcionales del subtipo IM como el MSL pertenecían a linfocitos infiltrantes y células estromales asociadas al tumor, respectivamente. Por esta razón, se eliminaron ambos subtipos y, por lo tanto, los subtipos moleculares de TNBC son cuatro y no seis (36)(37).

El subtipo BL1, se caracteriza por una alta infiltración de células inmunitarias y una mayor carga mutacional. Es frecuente la alteración de *TP53* y la pérdida de *BRCA* en este subtipo. El subtipo BL2 tiene un peor pronóstico que el BL1. Este tiene una infiltración inmune variable, pero menor que el BL1. Además, es común la sobreexpresión de las vías MAPK y PI3K-AKT, así como del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El subtipo M es el de peor pronóstico y se caracteriza por una alta inestabilidad epigenética, la expresión de genes relacionados con la transición epitelio-mesenquimatosa y alteraciones en la histona-lisina metiltransferasa EZH2 y el complejo modificador de histonas PRC2. Por último, el subtipo LAR tiene un pronóstico intermedio y se caracteriza por una alta expresión del receptor de andrógenos (AR), así como por la activación de la vía PI3K-AKT-mTOR (22) (36) (37) (38) (39). En definitiva, esta nueva clasificación de los subtipos de TNBC permite una estratificación y un tratamiento mucho más personalizado (37).

4.3. Marcadores de diagnóstico precoz, pronóstico y prevención de recaídas.

Los estudios más recientes han identificado diversos marcadores basándose en las “ómicas” que facilitan un diagnóstico temprano, actúan como predictores del pronóstico y de la respuesta al tratamiento y resultan clave para la detección temprana de recaídas.

La proteómica ha permitido identificar algunos biomarcadores que pueden tener un valor pronóstico. Por ejemplo, la expresión de algunas proteínas de choque térmico (HSP, por sus siglas en inglés), como la HSPA2, ha demostrado mejorar el pronóstico, mientras que la de otras, como la HSPA14, lo ha empeorado (30). Algo similar ocurre con la epigenómica, gracias a la cual se ha demostrado que el silenciamiento de algunos genes y la presencia de determinados microARNs (*mi-RNA*, pequeñas moléculas de ARN no codificante que regulan la expresión génica), pueden modificar el pronóstico del TNBC. En este contexto, el miR-138 se ha identificado como un biomarcador pronóstico que favorece la tumorigénesis al reprimir al supresor tumoral TUSC2, mientras que el miR-320a-5p actúa como regulador negativo del eje CCR5, cuyo silenciamiento por el ARN largo no codificante (lncRNA) SOX2-OT promueve la progresión tumoral, especialmente del subtipo con receptor de andrógenos (20) (31) (50).

Gracias a la metabolómica, se ha observado un aumento de ciertos metabolitos en el plasma de pacientes con TNBC, como el L-triptófano, el LysoPE(18:1(11Z)/9Z) y el LysoPC (16:0/0:0). Estos metabolitos pueden conferir ventajas al tumor al favorecer procesos clave como la proliferación celular, la evasión del sistema

inmunitario o la migración. Por ejemplo, el L-triptófano está relacionado con la vía de la enzima metabólica indoleamina 2, 3-dioxigenasa 1 (IDO1), que facilita la inmunosupresión en el microambiente tumoral al agotar el triptófano e inducir células T reguladoras. Los lípidos lisofosfatídicos, como la lisofosfatidilcolina (LysoPC) y la lisofosfatidiletanolamina (LysoPE), pueden actuar como señales proinflamatorias o mitógenas y también pueden modular la permeabilidad y la rigidez de la membrana plasmática, facilitando la invasión tumoral y la metástasis. Estos metabolitos podrían servir como marcadores para el diagnóstico y la estratificación tumoral (20)(30). Por otro lado, algunos metabolitos plasmáticos o salivales podrían servir como biomarcadores para el diagnóstico precoz, el seguimiento de la enfermedad y la predicción de las recaídas (32)(33).

Una de las nuevas ómicas es la microbiómica. La disbiosis de la microbiota ha sido identificada como factor patogénico de diferentes enfermedades. En el cáncer de mama, el propio microbioma de la mama ha sido estudiado en los últimos años, demostrando cambios importantes en distintas poblaciones bacterianas como *Aerococcus*, *Arcobacter*, *Geobacillus*, *Orientia*, y *Rothia* (27). Además, la microbiota fecal también se ve afectada. Diversos estudios han demostrado una disminución de ciertas bacterias beneficiosas, como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Ruminococcus*; mientras que otras, como *Bacteroides*, están aumentadas. Estos cambios reflejan un posible desequilibrio del microbiota intestinal en el cáncer de mama (28). En el TNBC, la evidencia es todavía escasa y no existen resultados concluyentes; los pocos estudios disponibles apuntan a una menor diversidad bacteriana en el microbioma tumoral, aunque faltan investigaciones clínicas específicas que confirmen su papel (29).

La inmunómica, la “ómica” más moderna, es de vital importancia en el TNBC. Se ha demostrado que los tumores con alta infiltración inmunológica tienden a ser más estables, con menor heterogeneidad clonal, menos alteraciones en el número de copias somáticas y menor carga mutacional, lo que les confiere una mayor respuesta al tratamiento. Sin embargo, los tumores con baja infiltración inmunológica presentan mayor aneuploidía y una expresión elevada de marcadores de evasión inmunitaria, por lo que responden peor a los tratamientos (24). Además, la caracterización de la infiltración inmunológica del tumor ha demostrado ser importante para predecir la respuesta a la quimioterapia en estos pacientes (25)(26). En estudios de biopsia líquida en pacientes con TNBC se ha investigado la expresión de PD-L1 y la presencia de macrófagos tumorales CD163+ como biomarcadores (34). También se ha demostrado que una concentración sérica disminuida de células supresoras derivadas de mieloides, linfocitos T que expresan PD-L1 y células T reguladoras se asoció con un beneficio clínico en todos los subtipos de cáncer de mama (35). En general, los pacientes que responden mejor al tratamiento presentan una mayor infiltración de linfocitos T citotóxicos CD8+ y células NK, junto con una reducción de células inmunosupresoras como T reguladoras y MDSCs, lo que favorece un microambiente tumoral más activo inmunológicamente. Por el contrario, los no respondedores suelen mostrar una infiltración dominada por macrófagos M2/CD163+ y Tregs, con sobreexpresión de PD-L1 y otros mecanismos de evasión inmunitaria, que contribuyen a la resistencia terapéutica. (34) (35).

Tabla 1 – Biomarcadores de pronóstico basados en las ómicas y su significado (Elaboración propia)

	Biomarcadores de buen pronóstico	Biomarcadores de mal pronóstico
Proteinómica	HSPA2	HSPA14
Epigenómica	Metilación del BRCA1 o sobreexpresión del miR-320a	Sobreexpresión del miR-138
Metabolómica		L-triptófano, LysoPE, LysoPC
Microbiómica	Faecalibacterium prausnitzii, Ruminococcus	Bacteroides
Inmunómica	Linfocitos T CD8+, células NK	Macrófagos M2/CD163+, Tregs, PD-L1

4.4. Nuevas alternativas terapéuticas y medicina de precisión para el TNBC

En terapéutica, el estudio de las diferentes ciencias ómicas ha permitido caracterizar rutas moleculares que están transformando el abordaje terapéutico del TNBC.

La genómica ha identificado mutaciones en genes reparadores, como *BRCA1/2*, y defectos en la recombinación homóloga (HRD, por sus siglas en inglés). Hace años ya se demostró la eficacia de los inhibidores de PARP (iPARP), como el olaparib y el talazoparib, en los TNBC con HRD, sobre todo en los que tenían mutaciones en *BRCA1/2*, gracias al proceso de letalidad sintética, por el cual dos mutaciones presentes juntas causan la muerte celular, aunque por separado no lo hacen. En el ensayo OlympiA, los iPARP demostraron una supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años del 85.9 % frente al 77.1 % del placebo, y una reducción de la mortalidad de los pacientes (39).

La transcriptómica y la proteómica han puesto de manifiesto la sobreactivación de vías de señalización como la PI3K/AKT/mTOR. La sobreactivación de la vía PI3K-AKT se produce en aproximadamente el 50 % de los TNBCs. Diferentes estudios en curso pretenden definir el papel que podrían tener los inhibidores de AKT, como el capivasertib y el ipatasertib, en el TNBC. Algo similar ocurre con los inhibidores de MEK, como el selumetinib, que se están estudiando junto a inhibidores de mTOR. La terapia antiandrogénica con fármacos como la bicalutamida, la enzalutamida y la abiraterona ha demostrado su eficacia del subtipo luminal con receptor de andrógenos (38). En este sentido, Lehmann y colaboradores proponen abordar con mayor precisión los distintos subtipos tumorales que ellos mismos establecieron en base a estudios transcriptómicos. Según el grupo, el subtipo BL1 podría beneficiarse de la quimioterapia con agentes que dañen el ADN, como los iPARP en los tumores con mutación en *BRCA* o los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK)1/2, debido a la gran proliferación de este tipo tumoral. El subtipo BL2 podría beneficiarse de los inhibidores de EGFR como el cetuximab, los inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR como el capivasertib, y los inhibidores de MEK/ERK como el trametinib, debido a la activación de la vía MAPK. El subtipo M podría beneficiarse de inhibidores de la EZH2, como el tazemetostat, que pueden modular la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH-I) y mejorar la respuesta inmunitaria de este tipo de tumor. También se están investigando para este último subtipo tumoral los inhibidores del factor de crecimiento tumoral (TGF)-β, con el fin de bloquear la transición epitelio-mesenquimal. Por

último, el subtipo LAR se beneficiaría de los inhibidores del receptor de andrógenos, como la bicalutamida o la enzalutamida, así como de los inhibidores de PI3K/AKT/mTOR, como el capivasertib o el everolimus, o de los inhibidores de CDK4/6, como palbociclib o abemaciclib (37) (Figura 3).

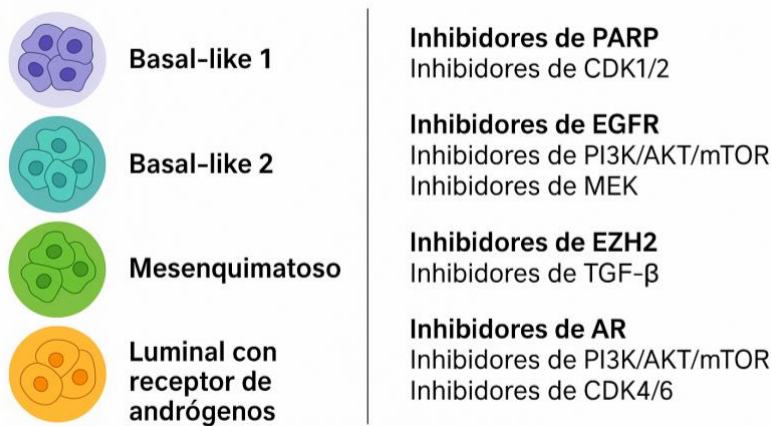


Figura 3 Subtipos de TNBC según Lehmann y las terapias dirigidas más importantes para cada uno de ellos (Elaboración propia).

La transcriptómica, además, ha sido fundamental para establecer paneles genómicos que predigan la mejor alternativa terapéutica. De hecho, las guías actuales se acercan a la medicina de precisión para algunos tumores hormonodependientes utilizando los paneles genómicos como Oncotype®, Prosigna®, Mammaprint® o Endopredict® (3), y HER2DX® para los tumores HER2+ (13). Este año, un trabajo liderado por el Dr. Miguel Martín del Hospital Gregorio Marañón ha creado el primer genómico para TNBC en estadio temprano tratado con terapia neoadyuvante basada en taxanos, TNBC-DX (40). El TNBC-DX está compuesto por 10 genes con funciones fundamentales y altamente conservadas en el sistema inmunitario (*Core Immune Gene*), que son *CD274*, *CD79A*, *CXCR6*, *IRF4*, *LAX1*, *PDCD1*, *PIM2*, *POU2AF1*, *SLAMF1* y *TNFRSF17*; 4 genes de proliferación de células tumorales, que son *EXO1*, *ASPM*, *NEK2* y *KIF23*; y aspectos clínicos, que son el tamaño tumoral y el estadio ganglionar. TNBC-DX puede predecir la respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés) a la terapia neoadyuvante con taxanos y carboplatino, un agente quimioterápico derivado del platino, en TNBC de estadios I a III y ayuda a pronosticar la supervivencia a largo plazo de las pacientes en ausencia de terapia neoadyuvante con antraciclinas y ciclofosfamida (40).

La inmunómica ha permitido predecir la respuesta a la inmunoterapia mediante biomarcadores, como la expresión de PD-1, PD-L1 o la infiltración linfocitaria. Por último, la biología estructural ha permitido comprender con mayor precisión la arquitectura de proteínas clave y sus interacciones, facilitando el desarrollo de terapias dirigidas altamente selectivas. Este conocimiento ha sido esencial para diseñar anticuerpos conjugados con fármacos (ADC) y otros inhibidores específicos en el TNBC. Por ejemplo, los conjugados anticuerpo-fármaco ya son una realidad en el tratamiento del TNBC metastásico refractario (15). El sacituzumab-govitecán, un anticuerpo conjugado contra la proteína TROP2, demostró una mediana de supervivencia de 5.6 meses frente a 1.7 meses en el grupo placebo en el estudio ASCENT (41). Actualmente, se está investigando un nuevo conjugado de fármaco y anticuerpo (ADC) humanizado de inmunoglobulina G1, el ladiratuzumab-vedotina (LV), contra la proteína transmembrana LIV1, y los resultados son prometedores (42). Al mismo tiempo, se están desarrollando otros objetivos moleculares

como las fusiones en el gen receptor neurotrófico tirosina quinasa 1 (NTRK, por sus siglas en inglés), que podrían responder a inhibidores de la quianasa de receptores de tropomiosina (TRK), como el larotrectinib y el entrectinib, o mutaciones en *ERBB2* (gen que codifica para HER2) descritas principalmente en el subtipo basal-like y en el luminal androgénico de algunos TNBC (38).

5. DISCUSIÓN

El TNBC sigue siendo el tipo con menor estratificación molecular y peor pronóstico dentro de los cánceres de mama. El enfoque actual, basado en estrategias comunes, puede dar lugar a un tratamiento excesivo en algunas pacientes y a una toxicidad innecesaria debido a la falta de terapias dirigidas. Además, el tratamiento sin una estratificación adecuada favorece la selección clonal de poblaciones celulares resistentes, lo que conduce a recaídas y empeora el pronóstico (47)(48). En este sentido, algunos expertos plantean la necesidad de evolucionar desde la teoría del “máximo tratamiento tolerado” hacia la del “mínimo tratamiento efectivo” (45)(46), priorizando la eficacia y la individualización del tratamiento.

En este contexto, el desarrollo de las ciencias ómicas ha sido fundamental para comprender la biología del TNBC y generar nuevas oportunidades terapéuticas. La genómica ha permitido identificar mutaciones en *BRCA1/2* y defectos en la recombinación homóloga (HRD), lo que ha llevado al uso de iPARP mediante letalidad sintética (39)(40). La transcriptómica y la proteómica han revelado la sobreactivación de vías de señalización, como las de PI3K/AKT/mTOR o MAPK/MEK, lo que ha impulsado el desarrollo de inhibidores específicos en ensayos clínicos (38). La inmunómica ha demostrado que la infiltración linfocitaria y la expresión de PD-L1 son determinantes para responder a la inmunoterapia, lo que explica la eficacia selectiva de fármacos como el pembrolizumab o el atezolizumab en determinados subgrupos (3)(43)(44). Por otro lado, la proteómica y la biología estructural han hecho posible el diseño de conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), como sacituzumab-govitecán y ladiratuzumab-vedotina, dirigidos contra proteínas de membrana como TROP2 o LIV1 (15)(41)(42).

Más allá de estas estrategias, los análisis multiómicos están facilitando la identificación de nuevos biomarcadores que permitirán una estratificación más precisa. Se han descrito perfiles genómicos y transcriptómicos que proponen hasta cuatro subtipos con alteraciones moleculares específicas, así como biomarcadores metabolómicos, lipídicos, epigenéticos, inmunológicos y microbiómicos, que tienen aplicaciones en el diagnóstico precoz, el pronóstico, y la selección terapéutica. En un futuro próximo, algunos de estos biomarcadores podrían implementarse mediante técnicas mínimamente invasivas, como análisis de sangre o saliva.

En los últimos años han comenzado a realizarse estudios multiómicos, que incluyen más de una “ómica” en el mismo paciente. La información resultante de estos análisis es difícil de estratificar, ya que se manejan grandes volúmenes de datos. El desarrollo simultáneo en los últimos años de los análisis multiómicos y de la inteligencia artificial en los últimos años ha hecho posible utilizar esta última para analizar grandes volúmenes de datos de manera más sencilla, lo que supondrá un gran avance para la medicina de precisión en la oncología (49).

6. CONCLUSIONES

El TNBC representa entre el 10 y el 20 % de los cánceres de mama siendo el que tiene un peor pronóstico, menor caracterización y, sobre todo, menos alternativas terapéuticas. Los estudios multiómicos han ayudado a caracterizar mucho mejor este subtipo tumoral. Lehmann y colaboradores han propuesto 4 subtipos moleculares: el BL-1, el BL-2, el mesenquimatoso y el luminal con receptor de andrógenos. Estos subtipos de TNBC cuentan con una sobreexpresión de ciertas vías moleculares para las que se propone una terapia dirigida. Además, nuevos estudios proponen marcadores diagnósticos y pronósticos en metabolómica, microbiómica y lipidómica que hasta ahora no se habían utilizado. Los ensayos clínicos actuales se centran en aplicar tratamientos específicos como inhibidores de PARP, Anti-Mek, Anti-mTOR, inhibidores de TRK, ADCs o inmunoterapia, según la caracterización tumoral, y diferentes marcadores como son la saliva, la orina o la microbiota del paciente, abogando cada vez más por la medicina personalizada. El análisis del microambiente tumoral también ha supuesto una revolución en los últimos años, la infiltración linfocítica se relaciona de manera directa con la respuesta del TNBC a inhibidores de PD-L1. Por último, distintos biomarcadores diagnósticos, pronósticos y terapéuticos han aparecido en distintos estudios ómicos, lo que nos permitirá acercarnos cada vez más a un abordaje de precisión para el TNBC.

La incorporación de la secuenciación de nueva generación (NGS) en los laboratorios hospitalarios y el avance de la inteligencia artificial permitirán procesar grandes volúmenes de datos y generar algoritmos predictivos muy precisos. Estos avances exigirán un cambio de paradigma en anatomía patológica, bioquímica clínica y microbiología, donde los algoritmos de aprendizaje automático se perfilan como aliados para simplificar y abaratar los procesos. En conjunto, la integración de técnicas “ómicas”, secuenciación avanzada y herramientas digitales sentará las bases de una medicina de precisión real en el TNBC, capaz de reducir la toxicidad, mejorar el pronóstico y ofrecer tratamientos verdaderamente personalizados.

7. ÉTICA.

No aplica.

8. CONFLICTO DE INTERESES.

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.



Figura 4 Representación del flujo para la investigación de nuevos biomarcadores (Elaboración propia)

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Today [Internet]. [citado 2025 Jun 28]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/en>
2. Registros de cáncer | Redecan [Internet]. [citado 2025 Jun 29]. Disponible en <https://redcan.org/es/registros-de-cancer>
3. Ayala De La Peña F, Silvia ·, Novoa A, Joaquín ·, Gregori G, Lucía ·, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* 2023 25:9 [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2025 Feb 27];25(9):2647–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03215-4>
4. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer Journal (United States)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Mar 17];27(1):8–16. Available from: https://journals.lww.com/journalppo/fulltext/2021/01000/epidemiology_of_triple_negative_breast_cancer_a3.aspx
5. Karim AM, Eun Kwon J, Ali T, Jang J, Ullah I, Lee YG, et al. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem Pharmacol.* 2023 Jun 1;212:115545.
6. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer* [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2025 Mar 8];121(12):991–1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31719684/>
7. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology.* 2012 Aug 1;23(SUPPL. 6):vi7–12.
8. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Mar 9];27(1):8–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475288/>
9. Vargo JA, Beriwal S, Ahrendt GM, Soran A, Johnson RR, McGuire K, et al. Molecular class as a predictor of locoregional and distant recurrence in the neoadjuvant setting for breast cancer. *Oncology* [Internet]. 2011 Aug [cited 2025 Mar 17];80(5–6):341–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791944/>
10. James M, Dixit A, Robinson B, Frampton C, Davey V. Outcomes for Patients with Non-metastatic Triple-negative Breast Cancer in New Zealand. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Mar 17];31(1):17–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274766/>
11. Cai SL, Liu JJ, Liu YX, Yu SH, Liu X, Lin XQ, et al. Characteristics of recurrence, predictors for relapse and prognosis of rapid relapse triple-negative breast cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 17];13:1119611. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9978400/>
12. Baranova A, Krasnoselskiy M, Starikov V, Kartashov S, Zhulkevych I, Vlasenko V, et al. Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. *J Med Life* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 17];15(2):153. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8999097/>
13. Prat A, Guarneri V, Pascual T, Brasó-Maristany F, Sanfeliu E, Paré L, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 29];75. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352396421005958>

14. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 29];19(1):40–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29233559/>
15. Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarria I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F, et al. SEOM–GEICAM–SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Feb 27];25(9):2665–78. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03203-8>
16. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, for the Neoadjuvant Chemotherapy ET and TT for BCGEP. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Feb 27];39. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00503>
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* [Internet]. 2000 Jan 7 [cited 2025 Mar 30];100(1):57–70. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S0092867400816839>
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011 Mar 4 [cited 2025 Jun 28];144(5):646–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>
19. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 30];12(1):31–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022204/>
20. Alvarez-Frutos L, Barriuso D, Duran M, Infante M, Kroemer G, Palacios-Ramirez R, et al. Multiomics insights on the onset, progression, and metastatic evolution of breast cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 27];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38169859/>
21. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012 490:7418 [Internet]. 2012 Sep 23 [cited 2025 Mar 3];490(7418):61–70. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11412>
22. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2025 Feb 27];121(7):2750–67. Available from: <https://expo.intgen.org/geo/>
23. Braunstein LZ, Riaz N. Microenvironmental Heterogeneity Among Triple-Negative Breast Cancer Subtypes and the Promise of Precision Medicine. [cited 2025 Mar 8]; Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/112/7/661/5609117>
24. Bareche Y, Buisseret L, Gruosso T, Girard E, Venet D, Dupont F, et al. Unraveling Triple-Negative Breast Cancer Tumor Microenvironment Heterogeneity: Towards an Optimized Treatment Approach. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Mar 8];112(7):708–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665482/>
25. Senovilla L, Vitale I, Martins I, Tailler M, Pailletet C, Michaud M, et al. An immunosurveillance mechanism controls cancer cell ploidy. *Science* (1979) [Internet]. 2012 Sep 28 [cited 2025 Mar 29];337(6102):1678–84. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1224922>
26. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Chan M, Hirakawa H, Suzuki A, et al. Tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in triple-negative breast cancer: its correlation with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014 Nov 25 [cited 2025 Mar 29];148(3):525–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25395319/>

27. Banerjee S, Tian T, Wei Z, Shih N, Feldman MD, Peck KN, et al. Distinct Microbial Signatures Associated With Different Breast Cancer Types. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2025 Mar 30];9(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867857/>
28. Luan B, Ge F, Lu X, Li Z, Zhang H, Wu J, et al. Changes in the fecal microbiota of breast cancer patients based on 16S rRNA gene sequencing: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Mar 30];26(6):1480–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38217684/>
29. Devoy A, Torsney KM, Butler LM, Hughes DJ. Understanding and harnessing triple-negative breast cancer-related microbiota in oncology. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Nov 25 [cited 2025 Mar 30];12:1020121. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1020121/full>
30. Zoppino FCM, Guerrero-Gimenez ME, Castro GN, Ciocca DR. Comprehensive transcriptomic analysis of heat shock proteins in the molecular subtypes of human breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Jun 28 [cited 2025 Mar 30];18(1):1–17. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4621-1>
31. Nama S, Muhuri M, Di Pascale F, Quah S, Aswad L, Fullwood M, et al. MicroRNA-138 is a prognostic biomarker for triple-negative breast cancer and promotes tumorigenesis via TUSC2 repression. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Sep 3 [cited 2025 Mar 30];9:12718. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49155-4>
32. Díaz-Beltrán L, González-Olmedo C, Luque-Caro N, Díaz C, Martín-Blázquez A, Fernández-Navarro M, et al. Human Plasma Metabolomics for Biomarker Discovery: Targeting the Molecular Subtypes in Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Mar 30];13(1):1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466323/>
33. Takayama T, Tsutsui H, Shimizu I, Toyama T, Yoshimoto N, Endo Y, et al. Diagnostic approach to breast cancer patients based on target metabolomics in saliva by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta*. 2016 Jan 15;452:18–26.
34. Mazzeo R, Sears J, Palmero L, Bolzonello S, Davis AA, Gerratana L, et al. Liquid biopsy in triple-negative breast cancer: unlocking the potential of precision oncology. *ESMO Open* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Mar 30];9(10):103700. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11421323/>
35. Palazón-Carrión N, Jiménez-Cortegana C, Sánchez-León ML, Henao-Carrasco F, Nogales-Fernández E, Chiesa M, et al. Circulating immune biomarkers in peripheral blood correlate with clinical outcomes in advanced breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 30];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34257359/>
36. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada M V., Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Mar 8];11(6):e0157368. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157368>
37. Lehmann BD, Colaprico A, Silva TC, Chen J, An H, Ban Y, et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nature Communications* 2021 12:1 [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Feb 27];12(1):1–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26502-6>
38. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021 19:2 [Internet]. 2021 Nov 9 [cited 2025 Mar 8];19(2):91–113. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00565-2>
39. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021

- Jun 24 [cited 2025 Mar 10];384(25):2394–405. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105215>
40. Martín M, Stecklein SR, Gluz O, Villacampa G, Monte-Millán M, Nitz U, et al. TNBC-DX genomic test in early-stage triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant taxane-based therapy. *Ann Oncol* [Internet]. 2025 Feb [cited 2025 Sep 2];36(2):158–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39419289/>
 41. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Apr 22 [cited 2025 Mar 10];384(16):1529–41. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>
 42. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, Rinaldi L, Palmiotti G. Ladiratuzumab vedotin for metastatic triple negative cancer: preliminary results, key challenges, and clinical potential. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 10];31(6):495–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35171746/>
 43. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2025 Mar 10];379(22):2108–21. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615>
 44. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2025 Mar 8];396(10257):1090–100. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S014067362031953X>
 45. Pak LM, Morrow M. Addressing the problem of overtreatment in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 30];22(5):535. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9448354/>
 46. Delaloge S, Khan SA, Wesseling J, Whelan T. Ductal carcinoma in situ of the breast: finding the balance between overtreatment and undertreatment. *The Lancet* [Internet]. 2024 Jun 22 [cited 2025 Mar 30];403(10445):2734–46. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673624004252>
 47. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012 481:7381 [Internet]. 2012 Jan 18 [cited 2025 Mar 30];481(7381):306–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature10762>
 48. Chemotherapy induces clonal selection of TP53 mutations. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014 12:2 [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2025 Mar 30];12(2):64–64. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2014.231>
 49. He X, Liu X, Zuo F, Shi H, Jing J. Artificial intelligence-based multi-omics analysis fuels cancer precision medicine. *Semin Cancer Biol*. 2023 Jan 1;88:187–200.
 50. Hu Y, Bian J, Chen W, Shi J, Wei X, Du Y, et al. Androgen receptor-induced lncRNA SOX2-OT promotes triple-negative breast cancer tumorigenesis via targeting miR-320a-5p-CCR5 axis. *J Biol Chem* [Internet]. 2025 Apr [cited 2025 Mar 30];301(4):108428. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40118451/>