



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“DETECCIÓN DE DNA CIRCULANTE EN 24 PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS”**

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Jackeline Andrea Angulo Nalvarte (0000-0002-0302-8522)

Briana Estefanía De Olarte Guzmán (0000-0002-1096-0692)

Asesor:

Carlos Arturo Castañeda Altamirano: (0000-0001-6200-0856)

Lima – Perú

2022

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 17 de mayo de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Rodrigo Corcuera Ciudad	
Miembro: Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

DETECCIÓN DE DNA CIRCULANTE EN 24 PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Presentada por

DE OLARTE GUZMÁN, BRIANA ESTEFANÍA y ANGULO NALVARTE, JACKELINE ANDREA

Para optar por el Título de Médicas Cirujanas

Con la asesoría de: Mg. Carlos Arturo Castañeda Altamirano

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesis: DE OLARTE GUZMÁN, BRIANA ESTEFANÍA			Nota (en letras): Trece (13)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()
Tesis: ANGULO NALVARTE, JACKELINE ANDREA			Nota (en letras): Trece (13)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares
Presidente del Jurado



Mg. Carlos Arturo Castañeda Altamirano
Asesor



Méd. Rodrigo Corcuera Ciudad
Miembro 1



Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor
Miembro 2

DETECCIÓN DE DNA CIRCULANTE EN 24 PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS.

CIRCULATING DNA DETECTED ON 24 PATIENTS WITH TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER IN THE NATIONAL INSTITUTE OF NEOPLASTIC DISEASES.

El presente estudio forma parte de la tesis: Detección de DNA Tumoral Circulante en 24 pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en una población con edad entre 18 y 90 años [tesis de título de médico cirujano]. Lima: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, 2022.

DETECCIÓN DE DNA-TC EN PACIENTES CMTN

Jackeline Angulo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0302-8522>

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Briana De Olarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-0692>

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Carlos Castañeda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6200-0856>

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Médico especialista en Oncología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Contribuciones de los autores: JAN, BDG y CCA concibieron la idea del manuscrito. CCA brindó los recursos, realizó la validación, el análisis formal y la revisión, JAN Y BDG realizaron el análisis del estudio y escribieron el primer borrador del artículo, además de la edición crítica del artículo. Los tres autores aceptaron el contenido final de este y aprobaron esta versión para publicación.

Conflicto de interés: ninguno

Financiamiento: “Financiado por CONCYTEC-PROCIENCIA-FCO (Ministerio de Relaciones Exteriores y del Commonwealth) en el marco de la Convocatoria 2015-III-Fondo UK-CONCYTEC. Proyectos de Investigación Básica y Proyectos de Investigación Aplicada, de acuerdo al contrato 007-2016-FONDECYT y co-financiado por la Universidad Científica del Sur, Entidad Ejecutora de proyecto de investigación “Análisis epigenético en células tumorales circulantes y en el ADN circulante tumoral para la búsqueda de biomarcadores en Cáncer de Mama: Biopsias Líquidas”, contrato de subvención N° 007-2016-FONDECYT”.

Correspondencia: Carlos Castañeda; carloscastanedaaltamirano@yahoo.com

DETECCIÓN DE DNA CIRCULANTE EN 24 PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS.

Jackeline Angulo ¹, Briana De Olarte ¹, Carlos Castañeda ¹

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

RESUMEN

Objetivo. Determinar la presencia de ADN tumoral circulante y describir las características de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama triple negativo. **Materiales y métodos.** El presente estudio es de tipo descriptivo observacional y está basado en un análisis secundario de la base de datos obtenida en el INEN durante el periodo de los meses Julio 2016 y marzo 2017. La población del presente estudio fue de 24 pacientes de sexo femenino, mayores de 18 años diagnosticadas de Cáncer de mama triple negativo en el INEN. La variable dependiente fue cáncer de mama. La variable independiente fue DNA tumoral circulante. **Resultados.** Se analizaron 24 pacientes con CMTN, 7 de ellas presentaron mutación PI3KCA, la media de edad de diagnóstico fue de 45 años, el estadio clínico con mayor prevalencia fue el III y todas las pacientes presentaron un subtipo histológico ductal, 5 de ellas tuvieron recaída clínica y un 85% tuvo metástasis, ya sea cerebral, ganglionar, ósea o la más común, pulmonar, además se evidenció que todas las pacientes que presentaron recidivas a distancia fallecieron. **Conclusiones.** Gracias al presente estudio, podemos concluir que la detección de ADN-tc en pacientes con cáncer de mama triple negativo se puede realizar de manera satisfactoria y que la tasa de frecuencias de detección no es baja. Además, que la detección de ADN-tc puede indicar en algunos casos que el paciente presentará una corta sobrevida.

Palabras clave (Cáncer de Mama Triple Negativo; ADN Tumoral Circulante; Tiempo de Vida)

CIRCULATING DNA DETECTED ON 24 PATIENTS WITH TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER IN THE NATIONAL INSTITUTE OF NEOPLASTIC DISEASES.

ABSTRACT

Objective: determine the presence of ct-DNA and describe poor prognosis in patients with triple-negative breast cancer. **Materials and methods:** this study is a descriptive observational based on a secondary analysis from the database obtained from the INEN between July 2006 and March 2017. The population from this study was 24 female patients, 18th years and older with TNBC diagnosed on the INEN. The dependent variable was triple-negative breast cancer and the co-dependent variable was circulating tumor DNA. **Results:** 24 patients were analyzed with TNBC, and 7 of them presented the PI3KCA mutation. The average age at the diagnosis point was 45 years, the clinical stage with the most prevalence was the III and all of the patients presented a ductal histological subtype. 5 of them had a relapse and 85% had metastatic disease, whether to the brain, lymph, bone, or even the most common to the lungs, where is more, it was also shown that all patients who had metastatic disease died **Conclusions:** in acknowledgment to this study, we can conclude that the detection of the ct-DNA in patients with TNBC can be performed satisfactorily and that the rate of detection is not low, furthermore, the detection of ct-DNA could indicate in some cases that the patient will have a short survival.

Keywords: Triple Negative Breast Cancer; circulating tumor DNA; longevity.

MENSAJE CLAVE

Motivación para hacer el estudio: Monitorizar la evolución de la enfermedad en pacientes con mutación de PI3KCA para detección precoz de recaídas o fracaso del tratamiento y brindar un manejo dirigido para mejorar la sobrevida de las pacientes.

Principales hallazgos: Del total evaluado, 29.17% de pacientes presentaron la mutación PI3KCA (E542K, E545K y H1047R), de las cuales 5 pacientes tuvieron recaída (71.43%), 4 de ellas tuvieron metástasis y fallecieron (57.14%).

Implicancias: la detección de AND-tc en pacientes con cáncer de mama se puede realizar de manera satisfactoria y su frecuencia no es baja, puede estar asociada a una corta sobrevida.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN), se define por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno-progesterona y la del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)⁽¹⁾, tiende a ser un diagnóstico que supone mal pronóstico en sus pacientes⁽²⁾, ya que presenta altas tasas de recurrencia a nivel visceral, tanto en hígado, cerebro o pulmón⁽³⁾, lo que la condiciona a una elevada mortalidad dentro de los 3 primeros años⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Es considerado un problema de salud pública tanto en nuestro país como en el mundo, sólo en el 2020 se han estimado 2 261 419 nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial, mientras que en Perú se presentaron 6 860 (18%) nuevos casos, ocupando así el 1er lugar de todos los tipos de cáncer conocidos en el país⁽⁶⁾.

El estudio del ADN tumoral circulante (ADN-tc) actualmente se ha vuelto un análisis fundamental para poder distinguir precozmente el pronóstico y la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama⁽⁶⁾, cabe mencionar que existen pocos estudios del CMTN a nivel nacional y su uso en Perú se encuentra en proceso de validación ⁽⁷⁾. Dentro del ADN- tc existen mutaciones específicas que pueden ser detectadas mediante técnicas especializadas, como la mutación del gen PI3KCA, esta es una mutación activadora comúnmente asociada a la progresión del cáncer de mama y particularmente al CMTN, donde existe una alta tasa de mutación⁽⁸⁾. Hay 3 puntos críticos de mutación establecidos que son responsables del 70 - 80% de todas las mutaciones de PIK3CA⁽⁹⁾ y ocurren en dos de los dominios helicoidal y quinasa. En el interior del dominio helicoidal, los puntos claves más comunes son E542K y E545K, mientras que en el dominio de la quinasa el punto caliente es H1047-R, lo que ocurre dentro de dichos dominios es un cambio enzimático, lo que genera una inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR provocando serias consecuencias metabólicas que aumentan la posibilidad de oncogénesis⁽¹⁰⁾.

Para la detección de este ADN-tc se utilizó una técnica de enfoque dirigido, en el que se realiza una amplificación magnética de perlas con PCR. La presente investigación fue llevada a cabo con la finalidad de describir cómo la detección de mutación del gen PI3KCA (E542K, E545K y H1047R) en el ADN-tc en 24 pacientes con CMTN está relacionada con ciertas características de mal pronóstico y una corta sobrevida. Actualmente la tecnología utilizada para la detección de AND-tc en cáncer de mama no metastásico se encuentra en una fase de validación y por ello su uso como biomarcador para el diagnóstico aún se encuentra restringido⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Sin embargo supondría un gran avance para estudiar tratamientos dirigidos en CMTN y así mejorar la sobrevida de estas pacientes⁽¹³⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es de tipo descriptivo observacional y está basada en un análisis secundario de una base de datos adquirida en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) la cual se recolectó desde julio 2016 a marzo 2017. Nuestra población consta de 24 pacientes de sexo femenino, con una edad mayor a los 18 años, y que han sido diagnosticadas previamente de CMTN en el INEN. La información clínico-patológica actual se obtuvo de las historias clínicas de las pacientes. Se confeccionó una base de datos nueva conteniendo información extraída de las historias clínicas de las pacientes y de la base de datos preexistente. Se colocó datos como edad al momento del diagnóstico, lugar de procedencia; adicionalmente, se incluyeron variables clínico-patológicas relevantes, como grado histológico, subtipo histológico, tamaño tumoral, estadio clínico, etc.

Detección del ADN-tc:

Para la detección de este ADN circulante se utilizó una de las técnicas que fue la del enfoque dirigido, en el que se realiza una amplificación magnética de perlas con PCR⁽¹⁴⁾. Con la ayuda de esta técnica se puede detectar las mutaciones específicas tumorales en genes como el PI3KCA. Este método se basa en un primer paso de emulsión, en donde se forman gotas lipídicas en gran cantidad, las cuales posteriormente permiten que los fragmentos del ADN se individualicen. El segundo paso se realiza dentro de cada gota de ADN-tc en la cual se lleva a cabo el proceso de PCR. Finalmente, las copias ya sean mutadas o no mutadas pueden ser detectadas mediante el uso de cebadores específicos marcados con fluoróforos distintos⁽¹⁵⁾.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación primaria tuvo una aprobación interna realizada por el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, aprobación no. 16-30/INEN. Cada paciente firmó el documento del consentimiento informado por escrito, previo a su participación en el estudio.

RESULTADOS

En el presente estudio participaron 24 pacientes femeninas que habían sido diagnosticadas previamente de CMTN en el INEN, la edad media de diagnóstico fue de 50 años y se evidenció el ADN-tc a través de la expresión de la mutación específica del gen PI3KCA en 7 pacientes (29.17%) y ausencia de ésta en 17 pacientes 70.83% (**Figura 1**). Encontramos que el 56% tuvo una mutación en el dominio helical, especialmente en E545K, un 22% en E542K y por último se apreció que un 22% tuvo mutaciones en el dominio cinasa, en H1047R (**Figura 2**), se encontró que dos pacientes tuvieron positividad concomitante de dos mutaciones, como la paciente 6 que tuvo mutación en E542K y E545K, y la paciente 12 con mutación en E545K y H1047R.

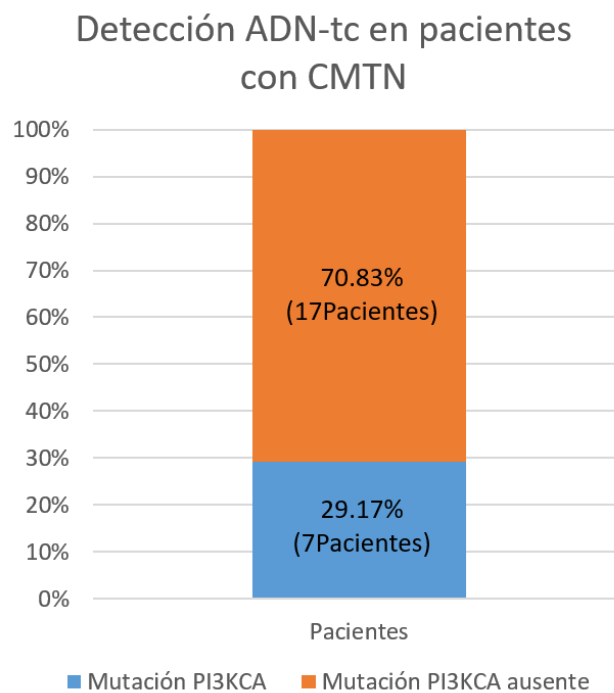


Figura1: Distribución de 24 pacientes con CMTN y detección de ADN-tc mediante la mutación PI3KCA. Abreviaciones: CMTN: Cáncer de Mama Triple Negativo, ADN-tc: ADN tumoral circulante.

Mutación PI3KCA

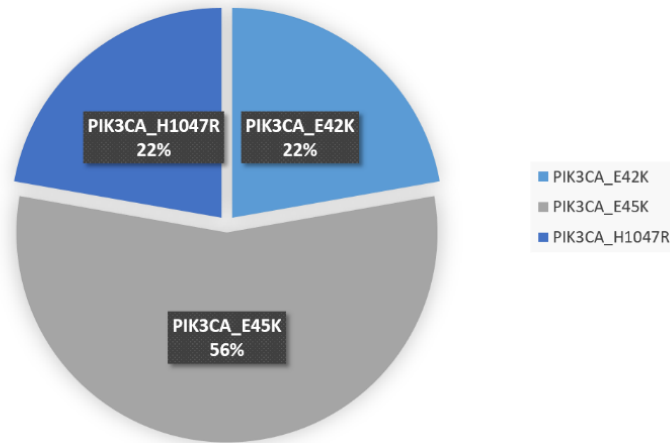


Figura2: Distribución de la mutación en el gen PI3KCA

Se observó predominancia de altos grados histológicos en pacientes con la mutación PI3KCA. Dentro de ellas, el 88% presentó un grado histológico III y solo un 12%, un grado histológico I. Todo lo opuesto sucedió con respecto al total de pacientes con CMTN. En este caso, el porcentaje mayoritario se lo llevo el grado histológico I con un 88%, un 8% para el grado histológico II, y un 4% un grado histológico I (Figura 3).

Paciente #	Mutación PI3KCA	Edad de Diagnóstico	Estadio Clínico	Subtipo Histológico
1	E45K	45	IA	Ductal
6	E42K E45K	78	IIA	Ductal
7	E45K	66	IIIB	Ductal
8	E45K	25	IV	Ductal
9	E42K	31	IIIA	Ductal
12	E45K H1047R	21	IIA	Ductal
18	H1047R	64	IIB	Ductal

Figura 3: Caracterización de las pacientes con mutación PI3KCA

Se realizó un seguimiento de 61 meses desde el diagnóstico a través de la biopsia líquida hasta la fecha y se evidenció de nuestra población total, un total de 8 pacientes que fallecieron.

Además de la presencia de la mutación PI3KCA, encontramos otras variables que tenemos que considerar como factores de mal pronóstico (**Figura 4**), como la clasificación TNM, la recaída y la sobrevida. De las 7 pacientes positivas a la mutación PI3KCA, 5 (71,43%) tuvieron recaída y 4 de ellas fallecieron.

Paciente #	Tamaño Tumoral	Estado ganglionar	Metástasis	Sitio de metástasis	Seguimiento
1	1,3 cm	N0	M1	Cerebro Pulmón	Falleció
6	4,5 cm	N0	M1	En estudio	Falleció
7	3 cm	N3	M1	Ganglios linfáticos	Falleció
8	12 cm	N3	M1	Ósea	Falleció
9	5 cm	N1	M0	-	Vive
12	3 cm	N0	M0	-	Vive
18	3 cm	N1	M1	Pulmón	Vive

Figura 4: Caracterización de las pacientes con mutación PI3KCA según factores pronósticos, en base al seguimiento de 61 meses.

Las pacientes que tuvieron mutación PI3KCA presentaron corta sobrevida de 1 a 2 años, en comparación a las otras 4 pacientes fallecidas que no tenían mutación en el gen PI3KCA, la única paciente que sobrevivió de las 5 antes mencionadas, fue diagnosticada a los 64 años con cáncer de mama subtipo ductal de alto grado, con estadio clínico IIB, sin embargo, no requirió QT ni alguna intervención quirúrgica (**Figura 5**).

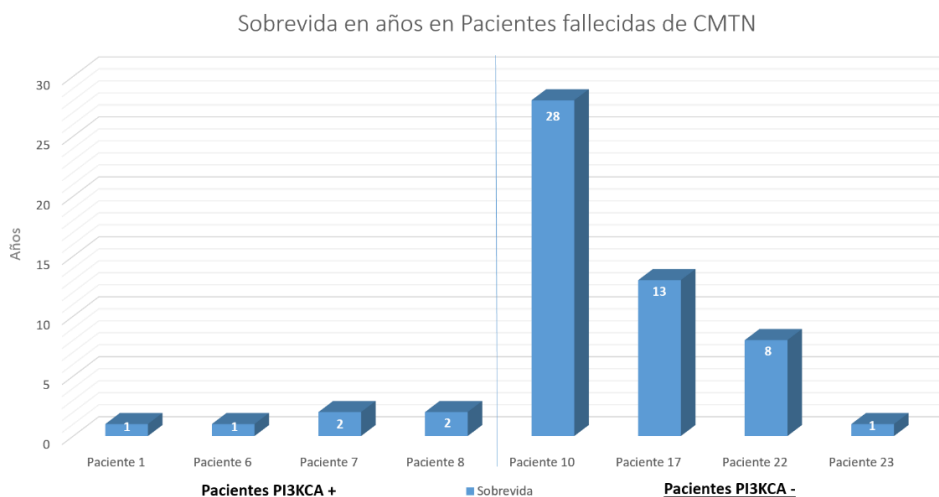


Figura 5: Sobrevida global en años en pacientes con presencia y ausencia de mutación PI3KCA

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que en algunos subtipos del cáncer de mama la supervivencia supera lo esperado como en los casos que presentan receptores hormonales positivos ⁽¹⁶⁾, el CMTN tiene la particularidad de ser agresivo y de tener un mal pronóstico, esto se debe a que las pacientes presentan una corta sobrevida, y en muchos casos se presenta metástasis a nivel visceral, además de la resistencia al tratamiento al cabo de los primeros años de diagnóstico⁽¹⁶⁾. Esto sucede debido a mutaciones prevalentes como la de p53 (68%)⁽¹⁷⁾, y la mutación somática del gen PIK3CA (10%), ya que generan cambios en vías de apoptosis y provocan una proliferación de células tumorales⁽¹⁰⁾. Sin embargo, diversos estudios demuestran una heterogeneidad en la frecuencia de mutación en su población, mientras que se observa una prevalencia del 62.5% de mutación en un metaanálisis donde se incluyeron 2619 artículos publicados entre 1990 y 2021⁽¹⁸⁾, otros estudios concluyen que la prevalencia de la mutación PIK3CA sólo se observa en un 29% de su población de estudio⁽²⁷⁾, siendo este último resultado, el más similar a nuestro caso, en donde de nuestra población de 24 pacientes, se evidenció en 7/24 pacientes (29.17%) la mutación en el gen PI3KCA, PI3KCA_E542K en un 22%, PI3KCA_E545K en un 56% y H1047 en un 22%, evidenciándose también positividad de dos mutaciones en 2 pacientes, un hallazgo bastante particular, pero que ha sido reportado en otras literaturas⁽¹⁹⁾. En algunos estudios mencionan una posible asociación en la coexistencia de dos mutaciones como PI3KCA_542K y PI3KCA_PE545K con un mejor pronóstico y tasas más altas de supervivencia, por el contrario otros autores difieren de lo mencionado y consideran que las pacientes con la mutación PI3KCA_H1047R tienen mejor pronóstico⁽³⁾. Sin embargo dentro de las características de mal pronóstico de nuestras pacientes encontramos la presencia de 1 o 2 mutaciones tanto en su dominio hélice, como en el cinasa.

Además de la presencia de la mutación PI3KCA, dentro de nuestro estudio evidenciamos una prevalencia del estadio clínico 3 en nuestras pacientes con CMTN, éste se caracteriza por *tumores* grandes que pueden estar creciendo hacia los tejidos adyacentes para generar metástasis⁽²⁰⁾, además de otros factor de mal pronóstico, como la recaída, que se evidenció en el 85% de las pacientes con PI3KCA positivo, a nivel cerebral, ganglionar, o pulmonar, una prevalencia también encontrada en estudios previos⁽²¹⁾.

Otra variable que nos evidencia características de mal pronóstico es la sobrevida, como mencionamos en el apartado de resultados, 4 pacientes con mutación PI3KCA tuvieron una sobrevida corta de entre 1-2 años. Otras literaturas hablan de data similar y corta sobrevida en pacientes con mutaciones en el ADN-tc⁽²²⁾. Sanfeliu et al, señalan que las pacientes con CMTN pueden llegar a tener una sobrevida de entre 1-5 años desde el momento del diagnóstico⁽³⁾. Por otro lado, las pacientes sin mutación presentaron una sobrevida mayor de entre 8-28 años, a excepción de la paciente 23 con una sobrevida corta de 1 año, la cual podría explicarse a que

fue diagnosticada a sus 88 años de carcinoma infiltrante de la mama con un subtipo histológico medular de alto grado, clasificando a su enfermedad como un CMTN T4N2M0, con un estadio clínico IIIB y debutó con una tumoración de 10 cm, sumado a esto no fue tributaria a tratamiento quirúrgico ni farmacológico por su avanzada edad. Dentro de la heterogeneidad de los subtipos histológicos del CMTN, el subtipo histológico medular de alto grado presenta características invasivas y es una de las variantes con baja frecuencia de aparición⁽²³⁾, este hecho podría haber condenado a la paciente a su corta sobrevida.

No debemos olvidarnos que un cáncer de mama poco diferenciado y de estadios avanzados también se asocian a características de agresividad, reaparición y por ende a mal pronóstico en comparación a los tumores de bajo grado, esto lo podemos evidenciar comparando los estadios dentro de nuestras 8 pacientes fallecidas, donde la prevalencia se ve con 3 pacientes con estadio III (37,5%), 2 pacientes en estadio II (25%), 2 pacientes que presentaban estadio IV (25%), y 1 caso en estadio I (12.5%).

Por último, se sabe que el pronóstico de la enfermedad guarda una estrecha relación con el tamaño tumoral, esto es algo que no debe pasar desapercibido en nuestra población, algunos autores evidencian variación entre la tasas de supervivencia según el tamaño tumoral, mientras que en tumores de < 2cm y sin compromiso linfático la tasa de supervivencia es del 96,3%, esta disminuye a un 89.4% en tumores de entre 2 a 5 cm e incluso en tumores de >5 cm se evidencian valores más bajos de hasta el 82.2%⁽²⁴⁾. Si bien no se pudo evaluar la tasa de supervivencia en nuestra población, si pudimos observar variaciones del tamaño tumoral en nuestras pacientes con CMTN, encontramos que el 17% de los tumores estuvieron comprendidos en un rango menor a 2cm, un 29% presentó tumores de >5 cm, mientras que un gran porcentaje presentó tumores de entre 2 a 5 cm (54%) y dentro de este porcentaje encontramos a las pacientes que presentaron una menor sobrevida.

A pesar de todas las discrepancias evidenciadas en la prevalencia de la mutación PI3KCA en pacientes con CMTN o en los factores asociados a mal pronóstico, diversos estudios concuerdan que hay métodos que deberían ser incluidos dentro de la práctica estándar para el diagnóstico del cáncer de mama, ya que el no hacerlo dificulta la apropiada identificación y supone un reto para los oncólogos ⁽¹⁶⁾. Dentro de los métodos no invasivos, tenemos a la cabeza la biopsia líquida, el cual nos permite obtener información relevante para evaluar heterogeneidad en el CMTN, todo ello mediante la detección de mutaciones específicas como la del gen PIK3CA⁽⁹⁾, la cual permitiría ampliar el conocimiento de posibles dianas terapéuticas y mejorar así la prognosis de la enfermedad. Duque et al, además de diferentes bases de datos, demuestran que a pesar de no ser un método convencional actualmente, el método de detección de biomarcadores más utilizado es el ADN (52,7%) y el tipo de análisis más usado fue la cuantificación de ADN-tc (35,1%)⁽¹⁸⁾. Además concluyen que en un futuro no muy lejano, este

método formará parte del proceso diagnóstico-terapéutico estándar del cáncer de mama, el cual nos permitirá evaluar de forma temprana las recaídas, permitiendo así una monitorización de la enfermedad en todas sus etapas⁽²⁵⁾. Además se evidencia que una de las grandes ventajas del análisis del ADN-tc es la accesibilidad a la muestra, ya que se obtiene a partir de la sangre, esto supone menos riesgo a diferencia de una biopsia convencional con muestras de tejido, otra de las ventajas, es la toma de numerosas muestras para así monitorear la enfermedad de forma más completa, ya sea para evaluar diagnóstico, progresión o corroborar eficacia o fracaso del tratamiento ⁽¹⁶⁾.

La detección de ADN-tc en pacientes con CMTN no es infrecuente y su presencia sugiere en algunos casos características de mal pronóstico y corta sobrevida. Sin embargo, debido a nuestro pequeño tamaño muestral no se puede precisar una asociación. Después de analizar la base de datos primaria, encontramos limitaciones en relación a la confiabilidad de datos, debido a que no se encontraban actualizados. Nos vimos en la necesidad de revisar historia por historia y hacer correcciones en los ítems de recaídas y fallecimiento. Esto se presentó debido a que el estudio primario fue realizado en Julio del 2016 con un seguimiento de 39 meses⁽²⁾ y nuestro estudio se realizó con un tiempo de seguimiento de 61 meses.

CONCLUSIONES

Se logró obtener ADN-tc y aislar las mutaciones del PI3KCA en 7 pacientes con CMTN, las cuales representan el 29, 17% de nuestra población total. Sin embargo, se precisa una mayor población y realizar más estudios para llegar a conclusiones que nos manifiesten que el ADN-tc pueda ser usado en la práctica clínica no solo como método diagnóstico, sino como marcador de progresión o falla al tratamiento.

A pesar del poco tamaño muestral, se evidenció en algunas pacientes con presencia de ADN-tc, factores de mal pronóstico, tal como recidiva a nivel visceral y una menor sobrevida, a diferencia de las pacientes que no tenían mutación. Sin embargo, debido al tamaño muestral y diseño del estudio no podemos deducir una asociación real.

Finalmente, en un futuro el uso de la Biopsia Líquida desplazará a los métodos invasivos y nos servirá en gran medida no sólo para el diagnóstico precoz si no para predecir la sensibilidad al tratamiento, mientras que los datos más específicos como la presencia de ciertas mutaciones en genes como el PIK3CA nos predecirán recidiva, mal pronóstico y un menor tiempo de vida.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecemos a nuestros padres, por ser nuestros pilares y brindarnos su apoyo incondicional a través de los años.

Al Dr. Runzer y a nuestra Alma Mater por incentivar la labor científica y brindarnos la oportunidad de pertenecer a este gran proyecto.

Al Dr. Castañeda por la guía, el apoyo y la motivación, sin su ayuda este proyecto no hubiese sido posible.

Finalmente, a todas las personas que de una u otra manera colaboraron con su tiempo, contención y amor y nos motivaron a siempre seguir adelante.

REFERENCIAS

1. Chan W-L, Marinho J, Chavarri-Guerra Y, Hincapie-Echeverri J, Velasco RN, Akagunduz B, et al. Systemic treatment for triple-negative breast cancer in older patients: A Young International Society of Geriatric Oncology Review Paper. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 23 de enero de 2022 [citado 29 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879406822000029>
2. Gomez HL, Castaneda CA, Castillo M, Reuben J, Gao H, Suarez N, et al. Concurrent Detection of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Triple-negative Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Care*. 27 de octubre de 2021;6(4):373-7.
3. Sanfeliu E, Carrera R, Ramos MC, Vazquez J, Andreu FJ. Estudio mutacional de EGFR y PIK3CA y de hipermetilación del promotor del gen BRCA1 en cáncer de mama tipo «triple negativo». *Rev Senol Patol Mamar - J Breast Sci*. 1 de octubre de 2017;30(4):162-9.
4. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *Arch Pathol Lab Med*. octubre de 2018;142(10):1242-53.
5. Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 4 de julio de 2013;369(1):93-4.
6. Lippman M, Osborne CK. Circulating Tumor DNA — Ready for Prime Time? *N Engl J Med*. 28 de marzo de 2013;368(13):1249-50.
7. Dawson S-J, Tsui DWY, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin S-F, et al. Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 28 de marzo de 2013;368(13):1199-209.
8. Shimoi T, Hamada A, Yamagishi M, Hirai M, Yoshida M, Nishikawa T, et al. PIK3CA mutation profiling in patients with breast cancer, using a highly sensitive detection system. *Cancer Sci*. 2018;109(8):2558-66.
9. Rodríguez BJ, Córdoba GD, Aranda AG, Álvarez M, Vicioso L, Pérez CL, et al. Detection of TP53 and PIK3CA mutations in circulating tumor DNA using next-generation sequencing in the screening process for early breast cancer diagnosis. *J Clin Med*. 2019;8(8).
10. Aldecoa F, Ávila J, Aldecoa F, Ávila J. La vía canónica PI3K/AKT/mTOR y sus alteraciones en cáncer. *Horiz Méd Lima* [Internet]. octubre de 2021 [citado 18 de mayo de 2022].

2022];21(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2021000400014&lng=es&nrm=iso&tlng=es

11. Croessmann S, Park BH. Circulating tumor DNA in early-stage breast cancer: new directions and potential clinical applications. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. marzo de 2021;19(3):155-61.

12. Bueno M, Arturo G. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. julio de 2017;34(3):472-7.

13. Yoshinami T, Kagara N, Motooka D, Nakamura S, Miyake T, Tanei T, et al. Detection of ctDNA with Personalized Molecular Barcode NGS and Its Clinical Significance in Patients with Early Breast Cancer. *Transl Oncol*. 1 de Agosto de 2020;13(8):100787.

14. Sant M, Bernat-Peguera A, Felip E, Margelí M. Role of ctDNA in Breast Cancer. *Cancers*. 9 de enero de 2022;14(2):310.

15. Banys-Paluchowski M, Krawczyk N, Fehm T. Liquid Biopsy in Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. noviembre de 2020;80(11):1093-104.

16. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]*. 11 de marzo de 2014 [citado 19 de mayo de 2022];30(4). Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/247>

17. Shah SP, Roth A, Goya R, Oloumi A, Ha G, Zhao Y, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*. 4 de abril de 2012;486(7403):395-9.

18. Papakonstantinou A, Gonzalez NS, Pimentel I, Suñol A, Zamora E, Ortiz C, et al. Prognostic value of ctDNA detection in patients with early breast cancer undergoing neoadjuvant therapy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 1 de marzo de 2022;104:102362.

19. Higgins MJ, Jelovac D, Barnathan E, Blair B, Slater S, Powers P, et al. Detection of Tumor PIK3CA Status in Metastatic Breast Cancer Using Peripheral Blood. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 de junio de 2012;18(12):3462-9.

20. rms171b.pdf [Internet]. [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms171b.pdf>

21. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de agosto de 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
22. Martínez Saez O, Felip Falgas E, Cappelletti M, Tolosa P, Brasó-Maristany F, Sanfeliu Torres E, et al. 10P Survival according to early ctDNA dynamics in advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) and a CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i). *Ann Oncol*. 1 de mayo de 2022;33:S127-8.
23. Piamo Morales AJ, Palma Machado L, Arzuaga Anderson I, Ferrer Marrero D, Chávez Jiménez D, García Rojas MA, et al. Carcinoma medular de mama. Caracterización de una serie de casos, 2010-2019. *Rev Senol Patol Mamar*. 1 de enero de 2020;33(1):9-15.
24. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
25. Buleje J, Ponce J, Guevara ML, Murillo A. Ácidos nucleicos tumorales circulantes en plasma como nuevo método no invasivo para detección y monitoreo de cáncer. :7.



**RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 187- DACMH-DAFCS-U.
CIENTIFICA-2022**

Villa el Salvador, 22 de abril del 2022

VISTO:

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado:
“DETECCIÓN DE DNA CIRCULANTE EN 24 PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS”.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título Profesional De Médico Cirujano**.

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Cientifica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1º Aprobar, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado:
“DETECCIÓN DE DNA CIRCULANTE EN 24 PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS”

presentado por las alumnas **DE OLARTE GUZMÁN BRIANA ESTEFANÍA** y **ANGULO NALVARTE JACKELINE ANDREA**.

ART. 2º Nombrar al Docente Carlos Castañeda Altamirano, como asesor para el desarrollo del Proyecto de Investigación en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.


Mg. JORDI GRAU MONGE
 Director Académico(e)
 Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo