

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Genetic alterations in sporadic triple negative breast cancer"

Nombre revisora: Susana Sutil Bayo. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original

Pop LA, Cojocneanu-Petric RM, Pileczki V, Morar-Bolba G, Irimie A, Lazar V, Lombardo C, Paradiso A, Berindan-Neagoe I. Genetic alterations in sporadic triple negative breast cancer. *Breast*. 2018 Apr;38:30-38.

PMID: 29202330

2.- Resumen del Artículo:

Conocimientos:

Estudios recientes han tenido como objetivo identificar los perfiles de mutaciones genéticas para explicar la causa de limitaciones de las terapias en tumores de mama triple negativo. Un 15-20 % de los cánceres diagnosticados son triple negativo .

Material y Métodos:

El propósito del estudio fue utilizar *Next Generación Sequencing* (NGS) de 46 genes con un papel bien definido en el cáncer, en una cohorte de pacientes con cáncer de mama triple negativo con el fin de identificar nuevos marcadores que podrían conducir al desarrollo de terapias dirigidas .

Es un estudio de cohortes retrospectivo que incluye 92 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama triple negativo (TN). Todas tenían datos de seguimiento de 5-6 años .Los datos fueron obtenidos de *Institutional Cancer Registry* (Rumania). Los datos registrados fueron edad, diagnóstico, estadio

clínico, tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos, y existencia o no de metástasis.

Se estudiaron 46 oncogenes y genes supresores de tumores (AKT1, BRAF, FGFR1, GNAS, IDH1, FGFR2, KRAS, NRAS, PIK3CA, MET, RET, EGFR, JAK2, MPL, PDGFRA, PTEN, TP53, FGFR3, FLT3, KIT, ERBB2, ABL1, HNF1A, HRAS, ATM, RB1, CDH1, SMAD4, STK11, ALK, SRC, SMARCB1, VHL1, CTNNB1, KDR, FBXW7, APC, CSF1R, NMP1, SMO, ERBB4, CDKN2A, NOTCH1, JAK3 y PTPN11) y utilizando *Ion Torrent PGM platform* y el *Ampliseq Cancer Panel Kit*.

Se tomaron muestras de 30 pacientes para estudio con NGS de todos estos genes.

Ocho de estas mutaciones se observaron en más de una muestra, y fueron seleccionadas para validación en muestras de otras 62 pacientes (utilizando *TaqMan SNP genotyping assays*). El porcentaje que presentaban mutación en la validación fue similar al encontrado en NGS.

Los genes utilizados para validación fueron AKT 1, ATM, TP53 KDR (principal receptor de VEGFA) y alteraciones en PI3K, KIT y MET.

El análisis estadístico fue hecho en *Graph Pas Prism v.6.0*. Para determinar asociaciones estadísticas entre mutaciones y entre mutaciones y grado tumoral, tamaño tumoral y muerte, utilizaron Correlaciones de Pearson; para el análisis de supervivencia, Curva de supervivencia de Kaplan-Meier con análisis de Cox para evaluar el valor de p y log Rank para hazard ratio.

Resultados:

Un total de 118 mutaciones genéticas en 35 genes, 75 mutaciones en BRCA1 y 92 mutaciones en BRCA2 fueron identificados. La evaluación clínica de las mutaciones identificadas mostró que 27 posiblemente sean peligrosas y 59 no son peligrosas. TP53, KDR, PIK3CA (rs3729687), ATM, AKT1 y KIT se encontraban entre los genes mutados con más frecuencia. Se sugirió SNP AKT1 (rs3730358) para modificar el riesgo de cáncer de mama. SNP PIK3CA (rs3729687) es una mutación peligrosa que encuentran correlacionada con el

pronóstico de cáncer de mama triple negativo. El análisis de la curva de supervivencia mostró que la presencia de AKT1, TP53, KDR, KIT, las mutaciones BRCA1 y BRCA2 se correlacionan con un mal pronóstico.

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre mutaciones KDR y la presencia de mutaciones patógenas en AKT1, BRCA1 o BRCA2. Se identificó otra asociación entre la presencia de mutaciones TP53 y mutaciones ATM.

Respecto a grado tumoral, tamaño del tumor y muerte, solo se observaron asociaciones estadísticamente significativas en relación con las mutaciones validadas entre la presencia de MET rs56391007 y TP53 rs11540652 y grado del tumor, mientras que la presencia de la mutación BRCA2 patógena fue correlacionado con la muerte (con una determinada mutación) pero para llegar a un mejor entendimiento de esto se necesitan muestras más grandes y estudiar mejor estas variantes.

Una limitación de este estudio fue el pequeño grupo de pacientes disponible, y no tener datos muy detallados de las pacientes.

3.- Comentario:

Mediante la secuenciación de 30 muestras de pacientes triple negativo utilizando el secuenciador de generación *Ion Torrent PGM*, se obtuvieron tanto mutaciones ya conocidas como mutaciones desconocidas en 35 genes implicados en el cáncer, mutaciones en los genes BRCA1 / 2, algunas de las cuales estaban de acuerdo con la literatura. También observaron mutaciones que eran conocidas, pero no se correlacionaron con el cáncer de mama. Ensayo de genotipificación SNP validó ocho mutaciones diferentes encontradas en 6 genes diferentes para los 30 pacientes que fueron secuenciados previamente y para otros 62 pacientes con cáncer de mama triple negativo. Los resultados obtenidos por genotipado de SNP estaban en correlación con los obtenidos por secuenciación.

Muestran una fuerte asociación entre cáncer de mama triple negativo y mutaciones en los genes BRCA1 / 2 y los pobres resultado de estos pacientes.

Además, identifican otras mutaciones desconocidas supuestamente asociadas con el mal pronóstico de los tumores TN (AKT1, TP53, KDR, KIT). Se averiguaron nuevas mutaciones nunca antes asociado con el cáncer de mama que podría dar cuenta del mal pronóstico de los tumores triples negativos.