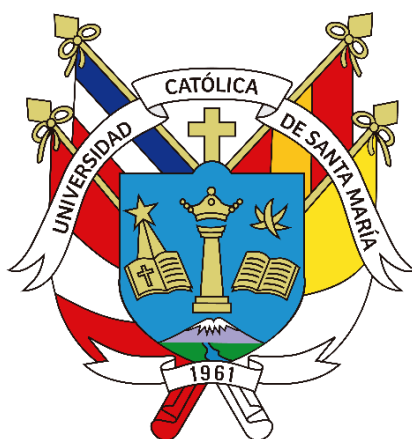


Universidad Católica de Santa María

**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas**

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**POTENCIALES BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE
MAMA TRIPLE NEGATIVO, AREQUIPA - 2023**

Tesis presentada por el Bachiller:

Castro Alejandro, Joshua Gerald

Para optar el Título Profesional de:

Químico Farmacéutico

Asesora:

Dra. Vera López Karin Janet

Arequipa – Perú

2023

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 06 de Septiembre del 2023

Dictamen: 006986-C-EPFyB-2023

Visto el borrador del expediente 006986, presentado por:

2012223101 - CASTRO ALEJANDRO JOSHUA GERALD

Titulado:

**POTENCIALES BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE
NEGATIVO, AREQUIPA - 2023**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29213630 - CARDENAS GARCIA JAIME DANTE
DICTAMINADOR**



**41158700 - MARCILLA TRUYENQUE SHANERI
DICTAMINADOR**



**44327250 - MEDINA PEREZ JEANETH MARISOL
DICTAMINADOR**



POTENCIALES BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO, AREQUIPA - 2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%

INDICE DE SIMILITUD

12%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	www.wjgnet.com Fuente de Internet	2%
2	saludamaximo.com Fuente de Internet	1%
3	ri-ng.uaq.mx Fuente de Internet	1%
4	allie.dbcls.jp Fuente de Internet	1%
5	medlineplus.gov Fuente de Internet	1%
6	www.cancer.org Fuente de Internet	1%
7	multimedia.elsevier.es Fuente de Internet	1%
8	cuidarayudarysonreir.blogspot.com Fuente de Internet	1%
9	seom.org Fuente de Internet	

1 %

10

Submitted to Universidad Católica de Santa
María

Trabajo del estudiante

1 %

11

repositorioinstitucional.buap.mx

Fuente de Internet

1 %

12

www.frontiersin.org

Fuente de Internet

1 %

13

link.springer.com

Fuente de Internet

1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado

DEDICATORIA

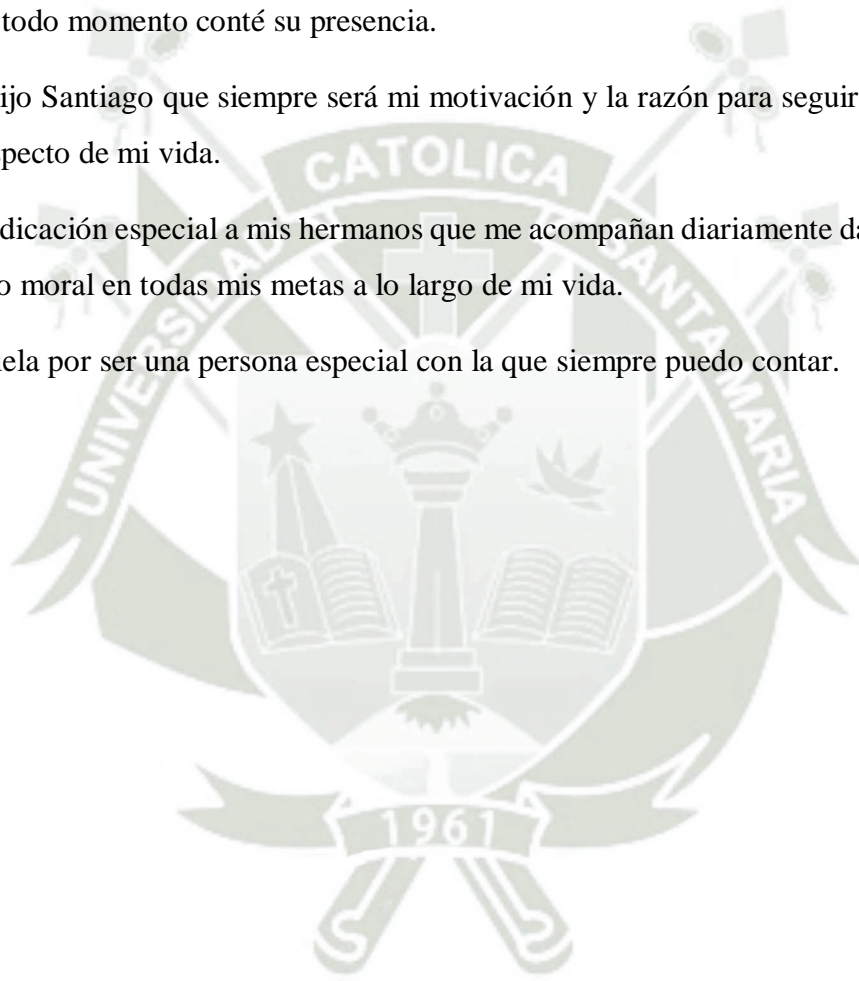
A Dios por concederme salud, guiarme en todo momento y estar presente en mi vida.

A mis padres por el apoyo incondicional que me brindaron en cada momento, con su trabajo, amor, consejos y su constante motivación he podido hoy alcanzar esta meta, ya que en todo momento conté su presencia.

A mi hijo Santiago que siempre será mi motivación y la razón para seguir mejorando en todo aspecto de mi vida.

Una dedicación especial a mis hermanos que me acompañan diariamente dándome cariño y apoyo moral en todas mis metas a lo largo de mi vida.

A Daniela por ser una persona especial con la que siempre puedo contar.



AGRADECIMIENTOS

A mis maestros de la Universidad Católica por sus enseñanzas y conocimientos brindados al largo de la carrera.

A mi asesora la Dra. Karin Vera, por sus consejos y apoyo constante.

Nuevamente agradecimiento a mis padres y a mi hijo Santiago por su incondicional apoyo en mi epata universitaria, y a todas aquellas personas que de una u otra manera ayudaron a la realización de este proyecto.



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTOS	II
LISTA DE ABREVIATURAS	IV
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	IX
1. INTRODUCCIÓN	1
2. METODOLOGÍA	4
2.1. Base de datos	4
2.2. Selección de descriptores para la búsqueda de artículos científicos	5
2.3. Criterios de inclusión y exclusión	5
3. CUERPO DE LA REVISIÓN	6
3.1. Cáncer de mama	6
3.2. Estadificación del cáncer de mama	8
3.3. Clasificación histológica del cáncer de mama	8
3.4. Clasificación molecular del cáncer de mama	9
3.4.5. Cáncer de mama triple negativo	10
3.5. Diagnóstico	13
3.6. Tratamiento	14
3.6.1. Cirugía del cáncer	14
3.6.2. Quimioterapia	15
3.6.3. Radioterapia	15
3.6.4. Terapia de medicamentos dirigidos	15
3.6.5. Inmunoterapia	16
3.6.6. Terapia hormonal	16
3.7. Protocolos de quimioterapia	19
3.8. Biomarcadores	21
3.8.1. Aplicación de biomarcadores en el área oncológica	21
4. PERSPECTIVAS FUTURAS	45
5. CONCLUSIONES	47
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

LISTA DE ABREVIATURAS

- qRT-PCR: La reacción en cadena de la polimerasa con Transcripción inversa cuantitativa en tiempo real.
- ZNF334: Proteínas con dedos de zinc 334.
- circHIF1A: subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia, HIF-1, funciona como un regulador principal de la respuesta homeostática sistémica y celular. (Cromosoma 14)
- Lnc-BTG3-7:1: Factor 3 anti proliferación BTG. Esta familia tiene proteínas estructuralmente relacionadas que parecen tener propiedades anti proliferativas. (Cromosoma 20).
- LINC01087: ARN intergénico largo no codificante de proteínas 1087, es un gen de ARN y está afiliado a la clase lncRNA (ARN no codificantes de cadena larga) (Cromosoma 2).
- LAGE3: Miembro de la familia de antígenos L 3, es un gen codificador de proteínas. Se activan en una amplia gama de tumores humanos (Cromosoma 10).
- c-miR16: microARN 16. Son ARN no codificantes cortos. que participan en la regulación postranscripcional de la expresión génica al afectar la traducción de los ARNm (Cromosoma 13).
- c-miR21: microARN 21(Cromosoma 17)
- c-miR155: microARN 155. (Cromosoma 21)
- c-miR195: c-miR195. (Cromosoma 17)
- AnxA2: anexina A2 Este gen codifica un miembro de la familia de las anexinas, esta familia de desempeñan un papel en la regulación del crecimiento celular y en las vías de transducción de señales. (cromosoma 15).
- H3K27me3: Elemento regulador de acción negativa. Es una marca que indica la trimetilación de la lisina 27 en la proteína histona H3. (Cromosoma 21).
- Bcl-3: Coactivador de transcripción BCL3. Este gen es un candidato a protooncogén. Los protooncogenes ayudan a la célula a crecer y dividirse, es decir, regulan la proliferación y/o crecimiento celular. (Cromosoma 19).
- ALDH1A1: aldehído deshidrogenasa 1 miembro de la familia A1. (Cromosoma 9)
- SNHG6: Gen 6 huésped de ARN nuclear pequeño, (Cromosoma 8).

- MARS: Metionil-tRNA sintetasa 1, estas enzimas desempeñan un papel fundamental en la biosíntesis de proteínas al cargar los ARNt con sus aminoácidos afines (Cromosoma 12).
- GPD1: glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1, un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos (Cromosoma 12).
- MAGL: monoglicérido lipasa, La proteína codificada desempeña un papel fundamental en varios procesos fisiológicos, incluido el dolor, La expresión de este gen puede jugar un papel en el tumorigénesis y metástasis del cáncer (Cromosoma 3)
- miR-9: microARN 9 (cromosoma 9)
- miR-16: microARN 16
- miR-21: microARN 211 (cromosoma 15)
- miR-429: microARN 429 (cromosoma 9)
- CircCD44: Molécula CD44, CircCD44 promueve la proliferación, migración, invasión y tumorigénesis de TNBC. (Cromosma11).
- KIAA0101: Factor asociado a la abrazadera PCNA, es una oncoproteína regulada por el ciclo celular que regula la síntesis de ADN. (cromosoma 15).
- FBP1: fructosa-bisfosfatasa 1, una enzima reguladora de la gluconeogénesis (Cromosoma 9).
- CDK1: quinasa 1 dependiente de ciclina. La actividad quinasa de esta proteína está controlada por la acumulación y destrucción de ciclinas a lo largo del ciclo celular. (Cromosoma 10).
- CCNB1: ciclina B1, La proteína codificada por este gen es una proteína reguladora implicada en la mitosis. (Cromosoma 5).
- CCNA2: ciclina A2, pertenece a la familia de las ciclinas, altamente conservada, cuyos miembros funcionan como reguladores del ciclo celular. (Cromosoma 4)
- FLAD1: flavina adenina dinucleótido sintetasa 1 (Cromosoma 1)
- PLA2R1: receptor 1 de fosfolipasa A2, inhibiendo así su acción. (Cromosoma 2).
- ANK2 (Ankyrin 2): Anikirina 2, Las anquirinas desempeñan funciones clave en actividades como la motilidad celular, la activación. (Cromosoma 4).
- miR-155: microARN 155. (Cromosoma 21)
- miR-373: microARN 373.
- miR-10b: microARN 10b. (Cromosoma 2).

- miR-34: microARN 34. (Cromosoma 1)
- ZFAS1: ARN antisentido 1 de ZNFX1. (Cromosoma 20).
- KIF15: miembro de la familia de kinesina 15, participe en el movimiento basado en microtúbulos (Cromosoma 3).
- IGSF10: miembro 10 de la supefamilia de inmunoglobulinas (Cromosoma 3).
- RUNX1T1: Correpresor transcripcional 1 asociado de RUNX1. (Cromosoma 8).
- TSHZ2: teashirt dedo de zinc homeobox 2, actúe como un represor transcripcional. (Cromosoma 20).
- XIST: Transcripción específica inactiva X. silencia uno de los 2 cromosomas x (Cromosoma x).
- MFG-E8: Glóbulo de grasa láctea EGF y dominio de factor V/VIII, lactadherina, es una glicoproteína de membrana que promueve la fagocitosis de las células apoptóticas. (Cromosoma 15).
- NUF2: Componente NUF2 del complejo cinetocoro NDC80. (Cromosoma 1).
- FAM83D: familia con similitud de secuencia 83 miembro D. Activa la actividad de unión de cinesina; actividad de unión a microtúbulos; y actividad de unión a proteína quinasa. (Cromosoma 20).
- CCR2: Receptor 2 de quimiocinas con motivo CC, (Cromosoma 3).
- HERC5: Dominio HECT y RLD que contiene la proteína ligasa 5 de ubiquitina E3. (Cromosoma4).
- miR-140-3p: microARN 140. (Cromosoma 16).
- CDK1: quinasa 1 dependiente de ciclina son moléculas involucradas en la transducción de señales. (Cromosoma 10).
- CDC20: ciclo de división celular 20, proteína que participa en varios sitios del ciclo celular. Cromosoma 1.
- AURKA: aurora quinasa A formación y/o estabilización de microtúbulos. Cromosoma 20
- MCM4: componente 4 del complejo de mantenimiento de minicromosomas, esenciales para el inicio de la replicación del genoma eucariótico. (Cromosoma 8).
- PPP1CA: proteína fosfatasa 1 subunidad catalítica alfa, involucrada en la regulación de una variedad de procesos celulares, como la división celular, el metabolismo del glucógeno.

- PPP4C: subunidad catalítica de proteína fosfatasa 4, (Cromosoma 16)
- Sox10: Factor de transcripción SRY-box 10, implicados en la regulación del desarrollo embrionario y en la determinación del destino celular (Cromosoma 22).
- miR-940: microARN 940. (Cromosoma 16).



RESUMEN

El cáncer de mama representa la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial. A nivel molecular, el cáncer de mama triple negativo se asocia con altas tasas de recurrencia, alta incidencia de metástasis a distancia y mala supervivencia global. El diagnóstico temprano de este tipo de cáncer es de vital importancia, por lo que, el presente trabajo de revisión tuvo como objetivo identificar los potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

La búsqueda de fuentes primarias se realizó en 5 bases de datos las cuales fueron Scopus, Science Direct, Web of Science, Taylor & Francis y Springer. Durante la búsqueda se utilizaron los descriptores “breast cancer” en combinación con “triple negative” “biomarker” y “diagnostic”. Finalmente, se eligieron artículos originales publicados en el periodo 2018 – 2022 en idioma inglés.

Dentro de los resultados, en la primera etapa de búsqueda se identificaron un total de 4216 artículos originales, tras una segunda y tercera etapa de evaluación de los resúmenes y contenido, al final se logró identificar un total de 50 artículos originales los cuales fueron analizados detalladamente.

Entre los potenciales biomarcadores celulares más reportados, y que fueron identificados en muestras de biopsia de tejido mamario se encuentran: el AnxA2, ALDH1A1, MARS, DLG3, FBP1, CBP (histone acetyltransferases CREB-binding protein), A20, PPP1CA, PPP4C, mAb GGSK-1/30 y Sox10. Por otro lado, los biomarcadores más reportados y que fueron identificados por qRT-PCR fueron principalmente micro RNAs como c-miR16, c-miR21, c-miR155, c-miR195, miR-9, miR-16, miR-21, miR-429, miR-155, miR-373, miR-10b, miR-34^a, miR-21, miR-140-3p y miR-940. Además, se logró identificar algunas ciclinas como CDK1, CCNB1 y CCNA2 que fueron identificados a través del uso de métodos computacionales.

Palabras clave: cáncer de mama triple negativo, biomarcador, qRT-PCR, micro RNAs, ciclinas.

ABSTRACT

Breast cancer represents the fifth leading cause of cancer death worldwide. At the molecular level, triple negative breast cancer is associated with high recurrence rates, high incidence of distant metastasis and poor overall survival. Early diagnosis of this type of cancer is of vital importance so the present review work aimed to identify potential biomarkers for the diagnosis of triple negative breast cancer.

The search of primary sources was performed in 5 databases which were Scopus, Science Direct, Web of Science, Taylor & Francis and Springer. During the search the descriptors "breast cancer" in combination with "triple negative" "biomarker" and "diagnostic" were used. Finally, original articles published in the period 2018 - 2022 in English language were chosen.

Among the results, a total of 4216 original articles were identified in the first stage of the search, after a second and third stage of evaluation of the abstracts and content, a total of 50 original articles were identified and analyzed in detail.

The most reported potential cellular biomarkers identified in breast tissue biopsy samples were AnxA2, ALDH1A1, MARS, DLG3, FBP1, CBP (histone acetyltransferases CREB-binding protein), A20, PPP1CA, PPP4C, mAb GGSK-1/30 and Sox10. On the other hand, the most reported biomarkers that were identified by qRT-PCR were mainly micro RNAs such as c-miR16, c-miR21, c-miR155, c-miR195, miR-9, miR-16, miR-21, miR-429, miR-155, miR-373, miR-10b, miR-34th, miR-21, miR-140-3p and miR-940. In addition, we were able to identify some cyclins such as CDK1, CCNB1 and CCNA2 that were identified through the use of computational methods.

Keywords: triple negative breast cancer, biomarker, qRT-PCR, micro RNAs, cyclins.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es muy común en las mujeres y relativamente raro en los hombres. Así, los cánceres de mama masculinos representan menos del 1 % de todos los casos diagnosticados (1,2). Para el año 2012, se identificaron 1.67 millones de nuevos casos de cáncer de mama (25% de todos los casos de cáncer). La incidencia de este tipo de cáncer varía a nivel mundial de manera importante, con rangos de 27 casos por cada 100,000 mujeres en algunas zonas de África y el este de Asia, hasta 96 casos por cada 100,000 mujeres en Europa occidental (1,2).

De modo general, este tipo de cáncer representa la quinta causa de muerte por cáncer a nivel global; en países en desarrollo es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, y en los países desarrollados es la segunda causa, luego del cáncer de pulmón (1).

En el Perú, según el documento técnico denominado “Plan Nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017 - 2021” publicado por el ministerio de salud (MINSA), el cáncer de mama representa la segunda causa de muerte por cáncer a nivel nacional. Por otro lado, según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del MINSA, en el año 2014 la incidencia anual estimada de cáncer de mama fue de 28 casos por cada 100,000 habitantes y la tasa de mortalidad anual fue de 9.2 casos por cada 100, 000 habitantes (3).

En el año 2021, la coordinación de la organización “Liga contra el Cáncer del Perú”, indicó que el cáncer de mama fue la principal causa de muerte por cáncer durante 2020, estimándose que, cada día 5 mujeres fallecieron por esa enfermedad. En promedio, se cree que el 95 % de casos de cáncer de mama detectados a tiempo se curan, sin embargo, en nuestro país el 85 % de casos son detectados en estadios avanzados en donde el tratamiento con quimioterápicos muchas veces no funciona, la cirugía no es viable y/o el cáncer ya se encuentra en un estadio metastásico. (4).

Se piensa que el cáncer de mama es curable en un 70-80% de las pacientes con la enfermedad en fase inicial y no metastásica. Sin embargo, el cáncer de mama avanzado con metástasis en órganos distantes se considera incurable con las terapias actualmente disponibles (5,6).

La investigación sobre los signos o síntomas del cáncer de mama ha contribuido a reducir la tasa de mortalidad de la enfermedad. Actualmente, las mujeres y los hombres susceptibles de padecer esta enfermedad pueden autoevaluarse antes de acudir al médico, quienes tras alguna sospecha deberán realizar varias pruebas para aprobar la malignidad o benignidad del cáncer de mama. Los síntomas más comunes del cáncer de mama son los cambios en el aspecto o el tacto de la mama y el pezón, el enrojecimiento o la cicatrización del pezón o de la piel de la mama y en muchos casos secreción de líquido (7).

A nivel molecular, el cáncer de mama es considerado como una enfermedad heterogénea debido a que las características moleculares incluyen la activación de algunos receptores como el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, codificado por ERBB2), receptores de hormonas como estrógeno (RE) y progesterona (RP), además de presentar algunas mutaciones en los genes de cáncer de mama (BRCA) (5,8).

Dentro de los tipos moleculares de cáncer de mama, se encuentra el cáncer de mama triple negativo, el cual, se define como un tumor que carece de la expresión de los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y de la sobreexpresión/amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) (9). Este tipo de cáncer de mama se asocia con altas tasas de recurrencia, alta incidencia de metástasis a distancia y mala supervivencia global. Además, se suele afirmar que este tipo de cánceres suelen ser más frecuentes en mujeres menores de 40 años, de raza negra o con una mutación en BRCA1 (10–12).

La naturaleza heterogénea del cáncer de mama tiene implicaciones para los pacientes y especialmente para los médicos tratantes, los cuales, con la finalidad de lograr el éxito terapéutico, deben considerar que un buen tratamiento farmacológico se debe orientar cada vez más hacia los marcadores moleculares, un ejemplo claro de este panorama es el desarrollo de las terapias hormonales que validó la distinción entre los cánceres de mama con receptores de estrógeno (RE) positivos y negativos (13).

En el campo de la investigación y el tratamiento del cáncer, el concepto de medicina de precisión, estrategias de prevención y tratamiento que tienen en cuenta la variabilidad individual, muchas veces depende del desarrollo de biomarcadores válidos que interroguen a las principales vías aberrantes potencialmente atacables con terapias moleculares dirigidas o inmunológicas. Sin embargo, aunque los

biomarcadores, como el antígeno específico de la próstata (PSA) (14), se conocen y se utilizan desde hace décadas para intentar orientar las decisiones pronósticas y terapéuticas. Se cree que muchos biomarcadores aun no pueden ser utilizados debido a problemas en el diseño del estudio, las plataformas de ensayo y la disponibilidad de especímenes para el desarrollo de biomarcadores. Por lo que se limita la plena aplicación clínica y la validación de los biomarcadores para uso rutinario (15).

Volviendo a la realidad en Perú, según datos del MINSA, con los métodos habituales de diagnósticos de cáncer de mama, la cobertura y calidad de tamizaje en mujeres de 50 a 64 años ha sido baja, por lo que, los casos de cáncer de mama se diagnostican en etapas avanzadas, esto genera un mayor impacto económico en los pacientes y familiares que muchas veces deben trasladarse a la capital, abandonar su actividad laboral y a la larga desertar el tratamiento. En tal sentido, tras el conocimiento de nuevos biomarcadores, podría ser posible la implementación de métodos de diagnóstico con tecnologías avanzadas que permitan obtener resultados confiables, menos invasivas y rápidos (3).

Por todos los aspectos antes mencionado, se desarrolló la revisión sistemática con la finalidad de proporcionar información sobre los potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, para lo cual, se formuló algunos objetivos que orientaron el desarrollo del trabajo.

Objetivo general:

- ✓ Proporcionar información sobre potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

Objetivos específicos:

- ✓ Realizar la búsqueda bibliográfica acerca de biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.
- ✓ Realizar un resumen y descripción sobre los potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.
- ✓ Determinar la muestra biológica más utilizada, y la metodología más accesible para la identificación de biomarcadores en el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

2. METODOLOGÍA

2.1. Base de datos

Se realizó la búsqueda bibliográfica de fuentes primarias (artículos originales) y se clasificaron todos los artículos elegibles, que hayan sido publicados en el período 2018 – 2022 y que además se ajusten a nuestros criterios de inclusión y exclusión.

Las bases de datos consultados fueron: Scopus, Science Direct, Taylor & Francis, Web of Science y Springer tal y como se detalla en la Figura 2.1

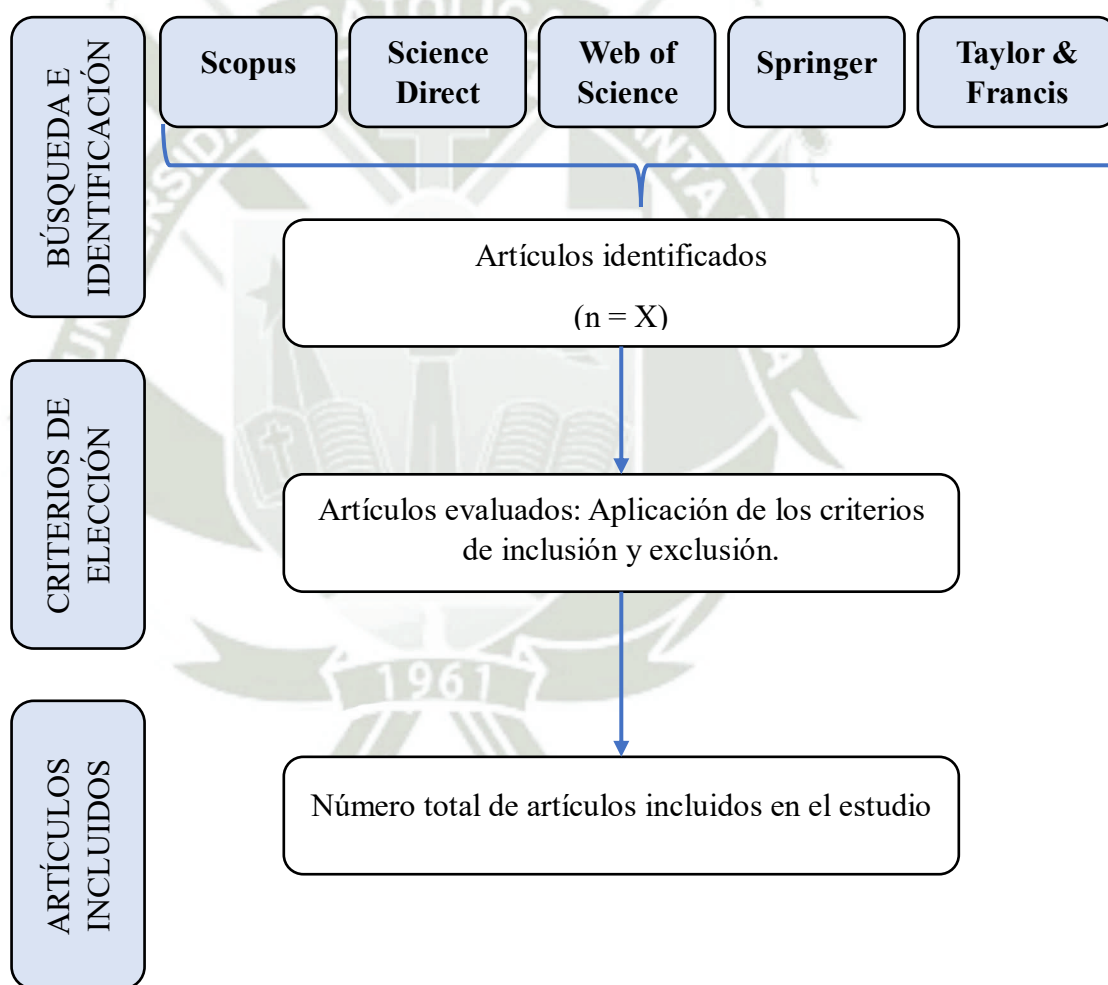


Figura 2.1 Flujograma de la elección de artículos científicos

2.2. Selección de descriptores para la búsqueda de artículos científicos

Para la búsqueda y selección de información documental se utilizaron los siguientes descriptores: “breast cancer” en combinación con “triple negative” “biomarker” y “diagnostic”. Además, se aplicaron límites de tiempo de publicación (2018 - 2022), tipo de artículo (artículos originales) y tipo de idioma (inglés).

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los artículos originales sobre temas relacionados a los potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo. Se eligieron los artículos que cumplieron con los criterios mencionados en la Tabla 2.1

Tabla 2.1. Criterios de inclusión y exclusión para la elección de artículos originales.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> – Artículos originales que contengan los descriptores: “breast cancer”, “triple negative”, “biomarker” y “diagnostic”. – Artículos originales publicados en el periodo 2018 - 2022. – Artículos publicados en bases de datos como web of science, Scopus, Science Direct, Taylor & Francis y Springer. – Artículos publicados en idiomas inglés. 	<ul style="list-style-type: none"> – Artículos que reporten la identificación de biomarcadores de progresión o pronóstico del cáncer. – Artículos de revisión, capítulos de libros.

3. CUERPO DE LA REVISIÓN

3.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en el mundo, además, este tipo de cáncer es la principal causa de muerte en mujeres (16). El cáncer de mama se suele originar cuando las células mamarias comienzan a crecer de manera descontrolada, formando un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una masa o bulto en uno seno o ambos. En la Figura 3.1 y Figura 3.2 se muestra una imagen del tejido mamario normal y ganglios linfáticos ubicados cerca del tejido mamario.

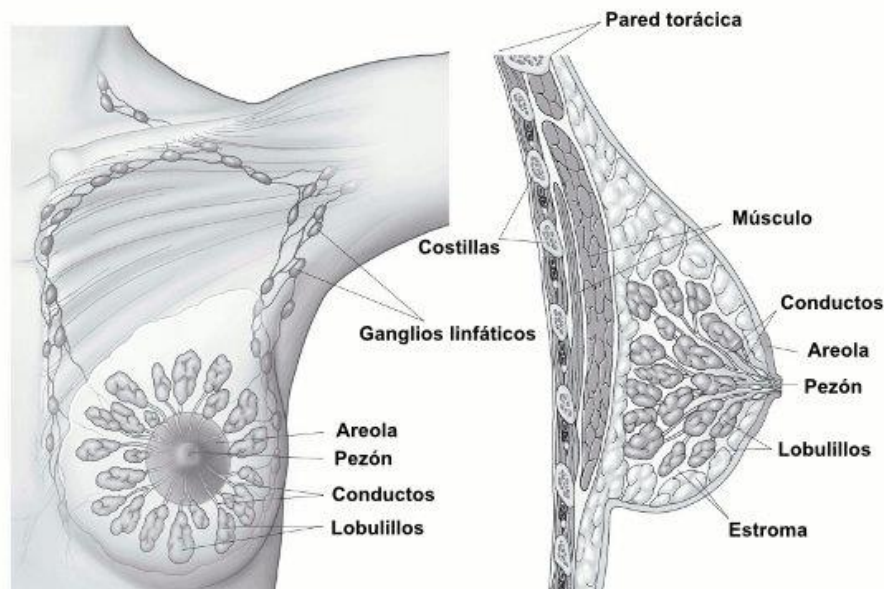


Figura 3.1 Tejido mamario normal

Fuente: American Cancer Society (17)

Según su origen, el crecimiento anormal de las células puede ocurrir en diferentes partes del seno como se detalla a continuación (17):

- Cáncer de seno que comienza en los conductos que llevan la leche hacia el pezón (cánceres ductales).
- Cáncer de seno que se originan en las glándulas que producen leche (cánceres lobulillares).
- Cáncer de seno que son menos comunes como el tumor filodes y el angiosarcoma.

Es importante mencionar que el cáncer de mama se puede propagar cuando las células cancerosas alcanzan la circulación sanguínea o el sistema linfático, llegando así a otras partes del cuerpo (metástasis).

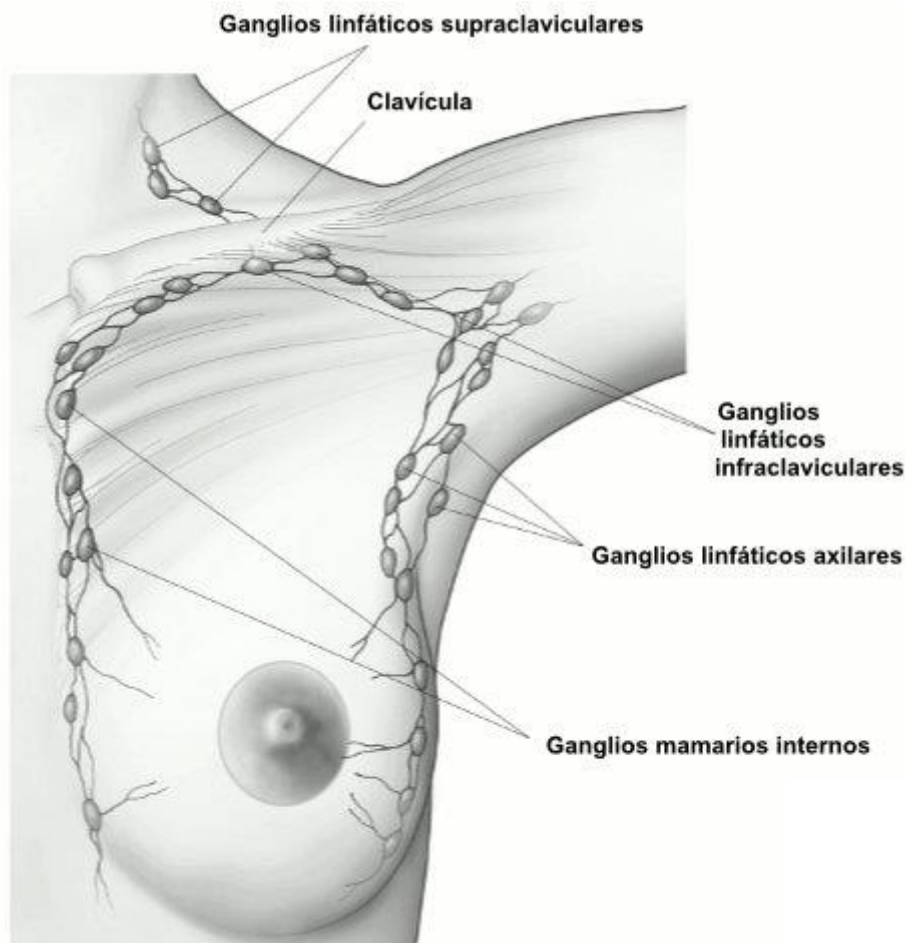


Figura 3.2 Ganglios linfáticos ubicados cerca del tejido mamario

Fuente: American Cancer Society (17)

Las células de cancerosas de mama pueden ingresar en los vasos linfáticos y comenzar a crecer en los ganglios linfáticos localizados debajo del brazo (ganglios axilares), ganglios linfáticos que rodean la clavícula y ganglios linfáticos que se encuentran en el interior del tórax y cerca del esternón (ganglios linfáticos mamarios internos).

Los carcinomas de mama se dividen en tipo histológico, estadio de desarrollo y extensión.

3.2. Estadificación del cáncer de mama

El sistema de estadificación utilizado para el cáncer de mama es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer. El sistema TNM utiliza tres criterios para evaluar el estadio del cáncer: el propio tumor (T), los ganglios linfáticos regionales alrededor del tumor (N) y la presencia de metástasis (M).

3.3. Clasificación histológica del cáncer de mama

Los tipos histológicos se dividen en varios subtipos, según factores como la presencia o ausencia de receptores hormonales y la extensión del tumor. Los tipos más básicos de cáncer de mama son:

- 3.3.1. Carcinoma ductal *in situ*: es el tipo más común de cáncer de mama no invasivo. Afecta a los conductos mamarios, que son los canales que conducen la leche. No se extiende a otros tejidos ni produce metástasis. Se caracteriza por la presencia de uno o más receptores hormonales en la superficie de las células. Todo cáncer de mama *in situ* tiene el potencial de convertirse en invasivo.
- 3.3.2. Carcinoma ductal invasivo: también afecta a los conductos mamarios y se caracteriza por un tumor que puede invadir los tejidos circundantes a través de la circulación sanguínea y linfática. Se caracteriza por la presencia de uno o varios receptores hormonales en la superficie de las células.
- 3.3.3. Carcinoma lobular *in situ*: se origina en las células de los lóbulos mamarios y no tiene capacidad para invadir los tejidos adyacentes.
- 3.3.4. Carcinoma lobular invasivo: también se origina en los lóbulos de la mama y es el segundo tipo más frecuente. Puede extenderse a los tejidos adyacentes y producir metástasis. Suele mostrar receptores de estrógeno y progesterona en la superficie de las células, pero rara vez la proteína HER-2.
- 3.3.5. Carcinoma inflamatorio: rara vez muestra receptores hormonales. Es la forma más agresiva de cáncer de mama y la más rara. El carcinoma inflamatorio se presenta como una inflamación en la mama y suele tener una gran extensión.

3.3.6. Enfermedad de Paget: es un tipo de cáncer de mama que afecta a la areola o a los pezones, y puede afectar a ambos al mismo tiempo. Representa del 0,5 al 4,3 % de todos los casos de carcinoma de mama, siendo una forma más rara. Se caracteriza por cambios en la piel del pezón, como costras e inflamación.

3.4. Clasificación molecular del cáncer de mama

Los tumores de mama difieren en su historia natural de desarrollo, así como en sus respuestas a los tratamientos. En el año 2000, la revista científica NATURE publicó una investigación dirigida por Charles Perou que descifraba el ADN de una serie de tumores de mama, clasificándolos en tres subtipos:

- Tumores luminales (A y B).
- Tumores con sobreexpresión de receptores HER2.
- Tumores de tipo basal.

Esta clasificación en subtipos moleculares permitió discriminar entre distintos tipos de tumores, personalizar el tratamiento y correlacionar el subtipo molecular con el pronóstico.

Los carcinomas luminales representan aproximadamente el 75 % de los tumores de mama, y tienen receptor de estrógeno (RE) y/o receptor de progesterona (RP) positivos, y receptor HER2 negativo. En la Tabla 3.1 se muestra una clasificación de los subtipos tumorales.

3.4.1. El subtipo luminal A es el más común (50-60%), y el menos agresivo de los tumores de mama invasivos. Generalmente no requiere quimioterapia, ya que los tratamientos hormonales orales son muy eficaces en estos casos (por ejemplo, tamoxifeno, anastrozol, letrozol).

3.4.2. El subtipo luminal B corresponde al 15-20% de los carcinomas de mama y, en comparación con el subtipo luminal A, presenta un mayor riesgo de

recidiva. En estos casos suele ser necesario utilizar fármacos de quimioterapia para reducir el riesgo de recidiva.

3.4.3. El subtipo HER2 recibe su nombre porque tiene un gran número de receptores llamados HER2 en la superficie de la membrana celular. Una proteína llamada factor de crecimiento epidérmico (EGF) se une a estos receptores, y esta unión sirve de estímulo para la proliferación. Los tumores HER2 son sensibles a la quimioterapia y a la terapia dirigida (por ejemplo, Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib).

3.4.4. El subtipo basal no expresa los receptores de estrógeno, progesterona y HER2, y también se conoce como triple negativo. Es más frecuente en mujeres jóvenes y suele estar asociada a una mutación en el gen BRCA1. El tratamiento sistémico más eficaz en estos casos es la quimioterapia. Estos tumores no son sensibles a la terapia hormonal y/o a la terapia anti-HER2.

3.4.5. Cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es aquel que carecen de la expresión del receptor de estrógeno (RE) y del receptor de progesterona (RP), y no presentan la amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (ERBB2) ni la sobreexpresión de la proteína ERBB2 (18). El cáncer de mama triple negativo representa aproximadamente el 15-20% de todos los casos de cáncer de mama y sigue siendo un reto para los clínicos debido a su naturaleza agresiva y a la escasez de opciones de tratamiento eficaces (16).

La falta de receptores hace que el cáncer de mama triple negativo sea más complicado de tratar en comparación con otros subtipos de cáncer de mama que pueden tratarse mediante terapias hormonales (para subtipos con receptores RE o RP) o terapias dirigidas como el HER2. Suele ser más agresivo y puede propagarse y desarrollarse con mayor rapidez.

Los estadios que tiene el cáncer de mama triple negativo son el estadio 0 (carcinoma in situ), estadio I donde el tumor es reducido y no se ha extendido

a los ganglios linfáticos cercanos, el estadio II el tumor es más grande que el estadio I y puede haberse diseminado a los ganglios linfáticos próximos, pero no a otras partes del cuerpo, el estadio III donde el cáncer puede ser de cualquier tamaño y se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos, finalmente el Estadio IV o cáncer metastásico ya el cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Actualmente no existe ninguna técnica recomendada universalmente para el despistaje del cáncer de mama triple negativo. solo recomendaciones generales para el cáncer de mama en general, que también se pueden aplicar al subtipo triple negativo como un autoexamen de mama, mamografías y consultar el historial familiar.

A lo largo de los años, se han producido avances significativos en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama triple negativo inicialmente fue por no presentar receptores hormonales y los HER2, las técnicas de diagnóstico por imagen resonancia y las mamografías han mejorado con el tiempo esto permite una detección más temprana, la investigación en genómica nos ha permitido conocer mejor los distintos subtipos de cáncer de mama, incluido el triple negativo. Esto ha llevado a la identificación de biomarcadores específicos y dianas terapéuticas, además en la actualidad el desarrollo de terapias dirigidas, la inmunoterapia y algunas técnicas moleculares como la qRT-PCR nos han mostrado información más detallada sobre el comportamiento y las características del cáncer de mama triple negativo.

El tratamiento indicado para el cáncer de mama triple negativo depende de varios factores, como el estadio del cáncer, el tamaño del tumor, si se ha diseminado a los ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo, la edad de la paciente y su estado de salud las opciones de tratamiento consideradas actualmente son la cirugía (mastectomía) o tumorectomía, la quimioterapia donde esta puede ser administrada antes (quimioterapia neoadyuvante) o después (quimioterapia adyuvante), también la actualidad se usa la radioterapia y la inmunoterapia.

Tabla 3.1 Subtipo tumoral de los tipos de cáncer de mama.

Subtipo tumoral	Descripción	Tratamiento
Luminal A	RE +	Hormonoterapia (todos los casos)
	RP +	Quimioterapia (casos
	HER 2 negativo	seleccionados)
	KI67 menos al 14%	
Luminal B	Luminal B + HER-	Hormonoterapia (todos los casos)
	RE+ HER 2-	Quimioterapia (mayoría)
	KI 67 mayor de 14%	
Luminal B + HER+	RP positivo / débilmente positivo.	
	Luminal B + HER+	Hormonoterapia (todos los casos)
	RE+ HER 2 +	Quimioterapia (mayoría)
	Cualquier RP/ cualquier KI67	Terapia dirigida ANTIHER2
HER 2 +	No luminal	Terapia dirigida ANTIHER2
	HER 2+	Quimioterapia
	RE y RP -	
Triple negativo (Ductal)	RE/RP -	Quimioterapia
	HER -	

RE: receptor de estrógenos; RP: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; KI67: tasa de crecimiento tumoral. Fuente: adaptado de (19)

3.5. Diagnóstico

El diagnóstico por imagen y la biopsia desempeñan un papel fundamental a la hora de establecer un diagnóstico e informar de las decisiones quirúrgicas sobre el tratamiento del tumor primario, la estadificación de la axila y la secuencia del tratamiento. Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama, se evalúa la extensión de la enfermedad, que, en su mayor parte, determina si está indicada o no la terapia sistémica preoperatoria (neoadyuvante). El cáncer de mama en estadio IV confirmado se considera incurable (20).

En resumen, dentro de los exámenes de detección del cáncer de mama se pueden enumerar las siguientes:

- Mamografía: realizado como se muestra en la Figura 3.3
- Imágenes por resonancia magnética.
- Muestreo de tejido (Biopsia).

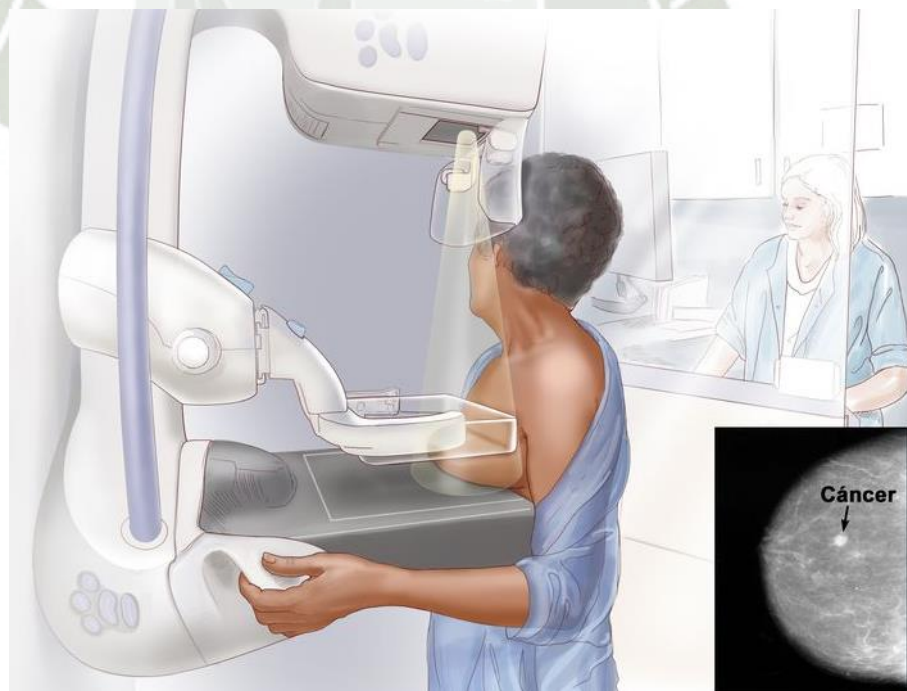


Figura 3.3 Mamografía

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer (21).

3.6. Tratamiento

Actualmente, existen una gran variedad de procedimientos y medicamentos disponibles para el tratamiento del cáncer. Es así que, según la American Cancer Society, los tipos de tratamiento contra el cáncer se pueden clasificar en (22):

- Cirugía del cáncer.
- Quimioterapia.
- Radioterapia.
- Terapia de medicamentos dirigidos.
- Inmunoterapia.
- Trasplante de células madre o médula ósea.
- Terapia hormonal.

3.6.1. Cirugía del cáncer

Para muchos tipos de cáncer, la cirugía es una alternativa muy común de tratamiento. Este tipo de procedimiento también desempeña un papel clave en el diagnóstico y determinar hasta qué punto el cáncer pudo haberse propagado (22,23).

Durante la cirugía se suele extraer una pequeña porción de células cancerígenas (biopsia) y un poco de tejido circundante al tumor (23).

Para el caso de cáncer de mama, la cirugía mamaria es conocida como mastectomía.

3.6.1.1. Mastectomía

La mastectomía total (mastectomía simple), la mastectomía con preservación de la piel y la mastectomía con preservación del pezón areolar son opciones para la mayoría de las pacientes. La mastectomía total elimina el parénquima mamario, el complejo areolar del pezón y el exceso de piel de la pared torácica, dejando sólo la piel suficiente para cerrar la incisión. Generalmente se utiliza cuando las pacientes no van a someterse a una reconstrucción inmediata. La mastectomía con preservación de la piel se desarrolló para facilitar la reconstrucción inmediata y elimina el parénquima mamario y el complejo areolar del

pezón, dejando la piel como una envoltura natural para la colocación del expansor/implante de tejido o el colgajo autólogo (20).

3.6.2. Quimioterapia

La quimioterapia o quimio hace referencia a la utilización de medicamentos para tratar o eliminar las células cancerígenas. Todo el conjunto de medicamentos utilizados para tratar el cáncer funciona a través de mecanismos farmacológicos diferentes. De manera general, la quimioterapia tradicional o estándar utiliza medicamentos citotóxicos, lo que significa que pueden eliminar las células tumorales. Además, los quimioterápicos pueden ser administrados vía oral y endovenoso (22,23).

3.6.3. Radioterapia

La radioterapia utiliza radiografías, partículas o semillas radiactivas para eliminar las células cancerígenas. Durante la radioterapia, debido a la alta tasa de proliferación de las células cancerígenas, se espera un mayor daño de las células cancerígenas en comparación con las células normales (22,23).

Este tipo de tratamiento se puede usar sola o con otros tratamientos, como cirugía, quimioterapia, hormonas o terapia dirigida.

3.6.4. Terapia de medicamentos dirigidos

El tratamiento dirigido se centra en inhibir moléculas específicas de las células cancerígenas. En general, estas “moléculas objetivo” deben jugar un papel importante en el crecimiento y supervivencia de las células cancerígenas, por lo que, cuando un medicamento actúa sobre dichas moléculas, las células cancerígenas son incapacitadas y no pueden multiplicarse o propagarse (23).

Los mecanismos de acción de los fármacos que forman parte de la terapia dirigida pueden ser:

- Eliminar o bloquear el proceso de crecimiento y propagación en las células cancerígenas.
- Inducir que las células cancerígenas mueran por sí solas.
- Eliminar directamente las células cancerígenas.

3.6.5. Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tratamiento que utiliza el propio sistema inmunitario para combatir el cáncer. Esta terapia utiliza sustancias producidas por el cuerpo o producidas en un laboratorio con la finalidad de reforzar o cambiar el funcionamiento del sistema inmunitario para que pueda encontrar y atacar las células cancerosas (23).

La inmunoterapia podría actuar de las siguientes maneras:

- Detiene el crecimiento de las células cancerígenas.
- Evita que el cáncer se propague a otras partes del cuerpo (metástasis).
- Mejora la capacidad del sistema inmunitario para eliminar las células cancerígenas.

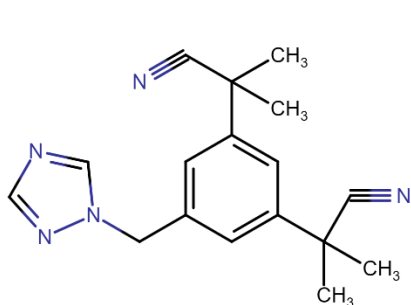
3.6.6. Terapia hormonal

El tratamiento del cáncer con hormonas se llama también terapia de hormonas, terapia hormonal o terapia endocrina. Este tipo de tratamiento suele ser utilizado para tratar aquellos tipos de cáncer cuyo crecimiento depende de la actividad de hormonas como estrógeno, progesterona, testosterona, cortisol, insulina u hormonas tiroideas. Los tipos de cáncer con las características antes mencionadas con el cáncer de mama, el cáncer de próstata o el cáncer de ovario (23).

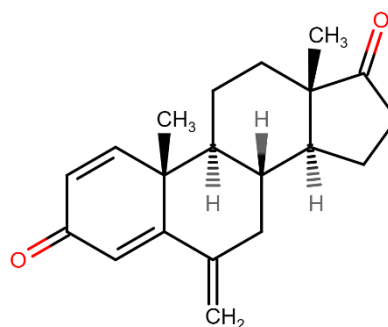
La terapia hormonal utiliza medicamentos para detener o bloquear las hormonas naturales del cuerpo con la finalidad de frenar el crecimiento de las células cancerígenas (23). A continuación, se muestra una algunas alternativas para el tratamiento hormonal del cáncer de mama.

- Inhibidores de la aromatasas (AI) (exemestano, anastrozol, y letrozol)
- Moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM) (tamoxifeno y raloxifeno)
- Antagonistas de los receptores de estrógeno (fulvestrant y toremifeno).
- Agonistas de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (goserelina, leuprolida y triptorelina).

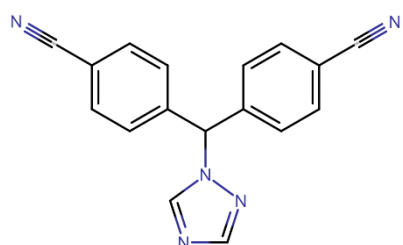
En la figura 3.4 se muestra las estructuras químicas de los diferentes farmacos utilizados para tratar el cancer de mama.



Anastrozol

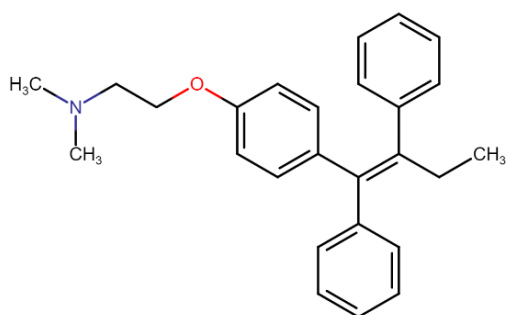


Exemestano

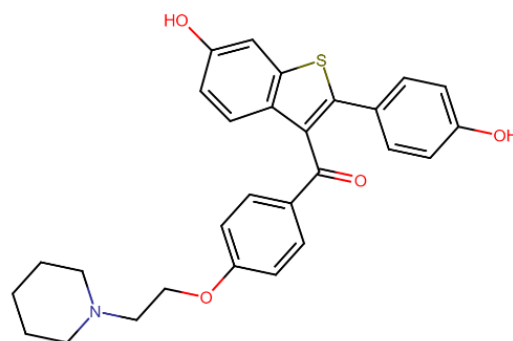


Letrozol

Fármacos Inhibidores de la Aromatasa

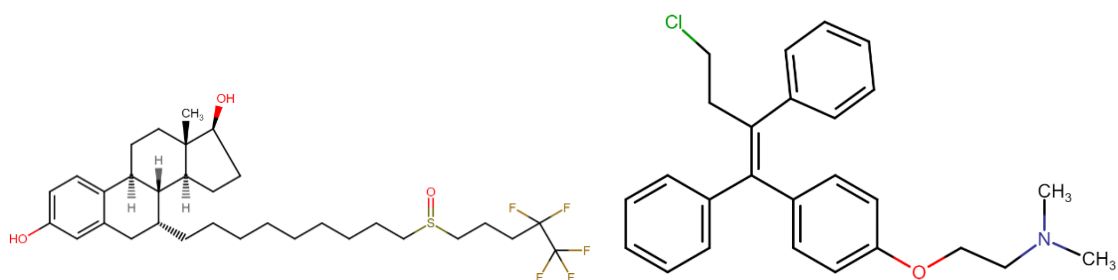


Tamoxifeno



Raloxifeno

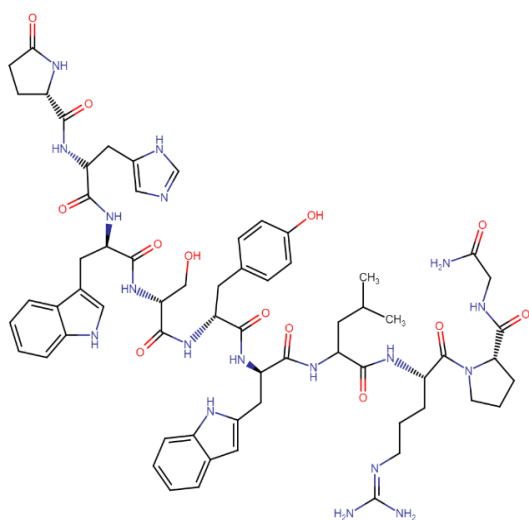
Farmacos Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrogeno



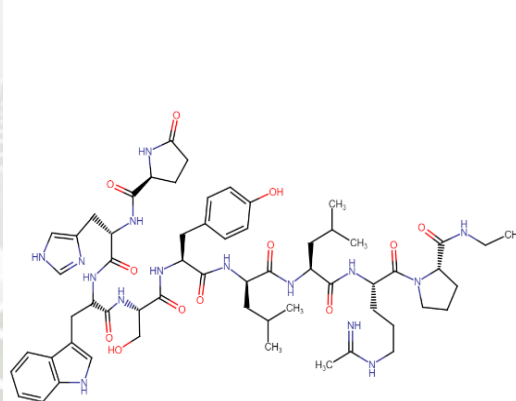
Fulvestrant

Toremofeno

Farmacos Antagonistas de los Receptores de Estrogeno



Triptorelina



Leuprolida

Farmacos Agonistas de la Hormona Liberadora Luteinizante

Figura 3.4 Estructuras Químicas de los Fármacos Utilizados en Terapia Hormonal para el Cáncer de mama.

3.7. Protocolos de quimioterapia

Actualmente existe una gran variedad de protocolos que son utilizados para dar inicio al tratamiento del cáncer, dentro de esta variedad podemos mencionar las siguientes:

3.7.1. Quimioterapia adyuvante: este tipo de quimioterapia sirve para prevenir una posible reaparición del cáncer. Por lo tanto, la administración de este tipo de tratamiento tiene como objetivo destruir las células (microscópicas) que pudieron haber quedado en el cuerpo una vez realizado la extirpación quirúrgica el tumor.

3.7.2. Quimioterapia neoadyuvante: La quimioterapia neoadyuvante es aquella que se administra para intentar reducir el tamaño del cáncer, de manera que el procedimiento quirúrgico no tenga que ser tan invasivo o extenso.

La quimioterapia neoadyuvante (QNeo) es aceptado como el estándar de atención para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo, con diagnóstico temprano, para predecir preventivamente la respuesta del tumor y dar tratamientos adyuvantes adecuados (16).

El régimen de tratamiento neoadyuvante convencional consistente en antraciclina, ciclofosfamida y taxanos resultando con una tasa de respuesta patológica completa (RCP) del 35-45% (16).

3.7.3. Quimioterapia de primera elección: También denominado como terapia estándar. Es aquel tipo de quimioterapia que ha demostrado tener las mejores probabilidades para tratar un tipo de cáncer.

3.7.4. Quimioterapia de segunda elección: También conocido como terapia de rescate. Este tipo de tratamiento se aplica cuando el cáncer no responde o reaparece después de la quimioterapia de primera elección.

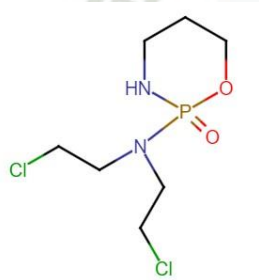
3.7.5. Quimioterapia paliativa: Es un tipo de quimioterapia que se administra específicamente para controlar los síntomas sin esperar que reduzca el cáncer de manera significativa.

En la figura 3.5 se observan las estructuras químicas de los fármacos más usados en la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama triple negativo entre estos destacan la ciclofosfamida, taxanos como el paclitaxel y antraciclinas como la doxorrubicina.

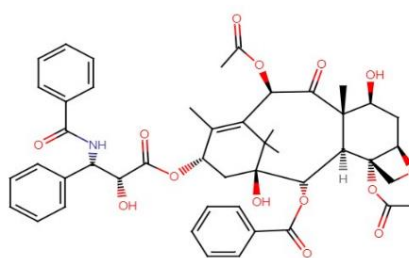
La quimioterapia neoadyuvante reducirá el tamaño del tumor, y es efectiva en los diferentes tipos de cáncer de mama triple negativo:

Algunos tipos de cáncer de mama triple negativo menos comunes son:

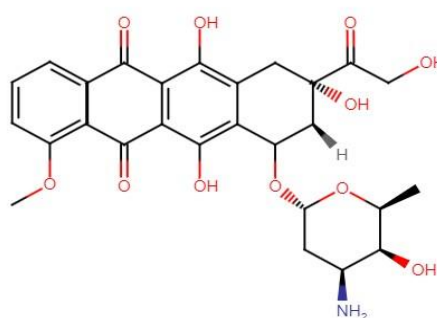
- Carcinoma medular triple negativo caracterizado por tener una estructura celular particular en el tumor.
- Carcinoma metaplásico triple negativo el cual tiene una combinación de tejido canceroso y no canceroso.



Ciclofosfamida



Paclitaxel



Doxorrubicina

Figura 3.5 Fármacos utilizados en quimioterapia neoadyuvante, para cáncer de mama triple negativo.

3.8. Biomarcadores

En 1998, el Grupo de Trabajo de Definiciones de Biomarcadores de los Institutos Nacionales de Salud definió un biomarcador como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica” (24,25).

Por otro lado, según el Instituto Nacional del Cáncer, un biomarcador se define como “una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos y que es un signo de un proceso normal o anormal, o de una condición o enfermedad”. Por tanto, los biomarcadores suelen diferenciar a un paciente afectado de una persona sin la enfermedad (26).

3.8.1. Aplicación de biomarcadores en el área oncológica

Los biomarcadores tienen muchas aplicaciones potenciales en oncología, así, ellos pueden ser utilizados para la evaluación de pacientes en múltiples estados clínicos, incluida la estimación del riesgo de enfermedad, la detección de cánceres primarios ocultos, la distinción de hallazgos benignos de malignos o un tipo de malignidad de otro, la determinación del pronóstico y la predicción para pacientes a los que se les ha diagnosticado cáncer y finalmente con la finalidad de monitorear el estado de la enfermedad, ya sea para detectar recurrencia o determinar la respuesta o progresión a algún tipo de terapia (26,27).

Debido al papel fundamental que desempeñan los biomarcadores en todas las etapas de la enfermedad y antes de incorporarlos a la atención clínica de rutina, es importante que estas se sometan a una evaluación rigurosa que incluya la validación analítica, clínica y la evaluación de la utilidad clínica.

Un ejemplo típico de la aplicación de biomarcadores con utilidad clínica es la realización de una prueba genética para determinar si una mujer, con un fuerte historial familiar de cáncer de ovario, es portadora de una mutación de línea germinal, como BRCA1, que aumentará su riesgo de desarrollar cáncer de mama y/o de ovario (26).

A continuación, en la Figura 3.6 se presentan los resultados de la revisión sistemática realizada tras la aplicación de los criterios de búsqueda y los sistemas de inclusión y exclusión que se explicaron con anterioridad.



Identificación de estudios a través de bases de datos y registros

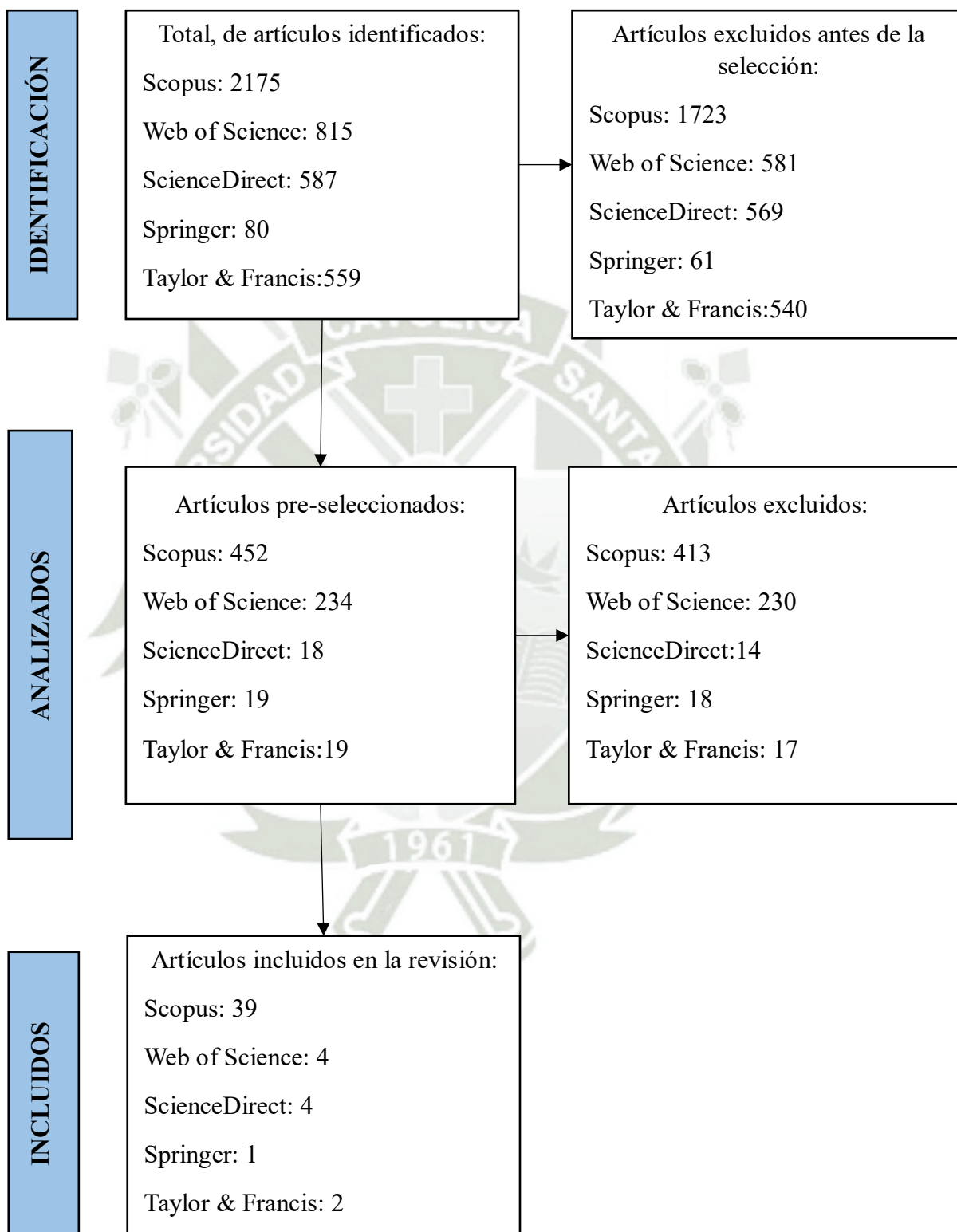


Figura 3.6 Flujo de la revisión sistemática

El flujograma anterior (Figura 3.6) relacionado a la revisión sistemática, se muestra los resultados obtenidos tras la búsqueda documental de los potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo. Los descriptores utilizados fueron “breast cancer” en combinación con “triple negative” “biomarker” y “diagnostic”.

En la primera etapa de búsqueda se identificaron un total de 4216 artículos originales ubicados en las 5 bases de datos distribuidos de la siguiente forma:

- Scopus: 2175
- Web of Science, 815
- ScienceDirect:587
- Springer: 80
- Taylor & Francis:559

En la segunda etapa de análisis y revisión de los artículos seleccionados en la primera etapa, se excluyeron un total de 3474 artículos debido a que no cumplían con los criterios de inclusión detallados en la parte de metodología.

En la tercera etapa de revisión, se analizaron a detalle los artículos completos preseleccionados (un total de 742 artículos), realizándose una segunda exclusión de artículos. Los motivos de exclusión en esta etapa fueron debido a que se encontraron duplicidad de publicación de un mismo artículo, pero en diferentes bases de datos y porque la mayoría de artículos reportaban el hallazgo de biomarcadores, pero de diferentes aplicaciones como: pronóstico, progresión y/o marcadores de respuesta a un tipo de tratamiento. En tal sentido en esta última etapa se excluyeron un total de 692 artículos.

Finalmente, para el desarrollo del presente trabajo de revisión se realizó el análisis completo de un total de 50 artículos. Durante el análisis de dichos artículos se extrajeron informaciones relevantes que se detallan la Tabla 3.2.

Tabla 3.2 Artículos científicos analizados

Autor	Biomarcador	Tipo de estudio <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> / <i>in silico</i>	Tamaño de muestra (pacientes)		Tipo de muestra (tejido, plasma, suero, otros)	Método de detección	Base de datos	Año de publicación	Artículo /Referencia
			Muestra	Control					
(28)	circHIF1A	<i>in vivo</i>	50	50	Biopsia mamaria	qRT-PCR	Scopus	2021	CircHIF1A regulated by FUS accelerates triple-negative breast cancer progression by modulating NFIB expression and translocation.
(29)	LINC01087	<i>In vivo</i>	61	61	Biopsia mamaria	qRT-PCR	Scopus	2020	The abundance of the long intergenic non-coding RNA 01087 differentiates between luminal and triple-negative breast cancers and predicts patient outcome.
(30)	AnxA2	<i>In vivo</i>	67	9	Biopsia mamaria / Suero	Inmunohistoquímica /ELISA	Scopus	2021	Clinical significance of annexin a2 expression in breast cancer patients.

(31)	LAGE3 (L Antigen Family Member 3)	<i>In vivo</i>	60	NE	Biopsia mamaria	qRT-PCR	Scopus	2020	Up-regulation of L Antigen Family Member 3 Associates With Aggressive Progression of Breast Cancer.
(32)	c-miR16, c-miR21, c-miR155 y c-miR195	<i>In vivo</i>	49	19	Suero	qRT-PCR	Scopus	2018	Branched rolling circle amplification method for measuring serum circulating microRNA levels for early breast cancer detection.
(33)	ALDH1A1	<i>In vivo</i>	60	NE	Biopsia mamaria	Inmunohistoquímica	Scopus	2022	Stem Cell Marker Aldehyde Dehydrogenase 1A1 Expression in Triple-negative Breast Carcinoma.
(34)	MARS	<i>In vivo</i>	182	NE	Biopsia mamaria	qRT-PCR /Inmunohistoquímica / Wester blot	Scopus	2020	High methionyl-tRNA synthetase expression predicts poor prognosis in patients with breast cancer.
(35)	GPD1 y MAGL	<i>In vivo</i>	100	20	Suero	ELISA	Scopus	2022	Decreased serum levels of glycerol-3- phosphate dehydrogenase 1 and

									monoacylglycerol lipase act as diagnostic biomarkers for breast cancer.
(36)	miR-9, miR-16, miR-21 y miR-429	<i>In vivo</i>	62	20	Biopsia líquida	qRT-PCR	Scopus	2021	Multi-miRNA panel of tumor-derived extracellular vesicles as promising diagnostic biomarkers of early-stage breast cancer.
(37)	exomal-XIST	<i>In vivo</i>	91	NE	Suero	qRT-PCR	Scopus	2021	Serum exosomal lncRNA XIST is a potential non-invasive biomarker to diagnose recurrence of triple-negative breast cancer.
(38)	ARNm exosómico de BATF2	<i>In vivo</i>	145	90	Biopsia mamaria	qRT-PCR	Scopus	2021	Expression and clinical implications of basic leucine zipper ATF-like transcription factor 2 in breast cancer.
(39)	DLG3	<i>In vivo</i>	1097	114	Biopsia mamaria	Inmunoquímica	Scopus	2019	High expression of DLG3 is associated with decreased survival from breast cancer.

(40)	miR-155, miR-373, miR-10b y miR-34a	<i>In vivo</i>	99	40	Suero	qRT-PCR	Scopus	2022	Evaluation of Expressed MicroRNAs as Prospective Biomarkers for Detection of Breast Cancer.
(41)	CBP (histone acetyltransferases CREB-binding protein)	<i>In vivo</i>	245	101	Biopsia mamaria	Inmunohistoquímica	Scopus	2021	The impact of CBP expression in estrogen receptor-positive breast cancer.
(42)	A20	<i>In vivo</i>	50	NE	Biopsia mamaria	Inmunohistoquímica	Scopus	2021	Immunohistochemical assessment of TNFAIP3/A20 expression correlates with early tumorigenesis in breast cancer.
(43)	ZFAS1	<i>In vivo</i>	40	40	Sangre	qRT-PCR	Scopus	2021	LncRNA ZFAS1 inhibits triple-negative breast cancer by targeting STAT3.
(44)	CCR2	<i>In vivo</i>	NE	NE	Ratones	imágenes mediante tomografía de	Scopus	2021	Chemokine Receptor 2 Targeted Gold Nanocluster Imaging Triple

						emisión de positrones			Negative Breast Cancer with Positron Emission Tomography.
(45)	miR-21	<i>In vivo</i>	41	39	Saliva	qRT-PCR	Science Direct	2021	Salivary miRNA-21 expression as a potential non-invasive diagnostic biomarker in breast cancer.
(46)	miR-140-3p	<i>In vivo</i>	50	25	Biopsia mamaria	qRT-PCR	Science Direct	2022	The negative correlation between miR-140-3-p and Metadherin gene in estrogen and progesterone receptor positive–breast cancer.
(47)	mAb GGSK-1/30	<i>In vivo</i>	144	NE	Biopsia mamaria	Inmunohistoqu i-mica	Web of Science	2019	Evaluation of a novel monoclonal antibody against tumor-associated MUC1 for diagnosis and prognosis of breast cancer-Web of Science Core Collection.

(48)	Thioredoxin-like 2 (TXNL2)	<i>In vivo</i>	10	10	Suero	Sistema de microarray de proteínas humanas	Web of Science	2018	Identification of the Thioredoxin-Like 2 Autoantibody as a Specific Biomarker for Triple-Negative Breast Cancer.
(49)	Sox10	<i>In vivo</i>	453	NE	Biopsia mamaria	Inmunoquímica	Web of Science	2020	Clinicopathological significance of Sox10 expression in triple-negative breast carcinoma.
(50)	miR-940	<i>In vivo</i>	NE	NE	Suero	qRT-PCR	Web of Science	2018	Clinical potential of miR-940 as a diagnostic and prognostic biomarker in breast cancer patients.
(51)	Lnc-BTG3-7:1	<i>In vivo / In vitro</i>	113	19	Biopsia mamaria / Celula	citometria de flujo, western-blot, inmunoprecipitación-Qpcr	Scopus	2020	Long Non-coding RNA BTG3-7:1 and JUND Co-regulate C21ORF91 to Promote Triple-Negative Breast Cancer Progress.
(52)	SNHG6	<i>In vivo / In vitro</i>	45	NE	Biopsia mamaria / linea celular MDA-MB-231	qRT-PCR	Scopus	2019	SNHG6 is upregulated in primary breast cancers and promotes cell cycle progression in breast cancer-derived cell lines.

(53)	CircCD44	<i>In vivo / In vitro</i>	NE	NE	Biopsia mamaria / células Hs578T, BT-549, MDA-MB-468 and MDA-MB-231	qRT-PCR	Scopus	2021	CircCD44 plays oncogenic roles in triple-negative breast cancer by modulating the miR-502–5p/KRAS and IGF2BP2/Myc axes.
(54)	FBP1	<i>In vivo / In vitro</i>	27	27	Biopsia mamaria / Células MDA-MB-231 y MCF-10A	Inmunohistoquímica / qRT-PCR / Western Blot	Scopus	2020	High expression of FUSE binding protein 1 in breast cancer stimulates cell proliferation and diminishes drug sensitivity.
(55)	LOC550643	<i>In vivo / In vitro</i>	NE	NE	Biopsia mamaria / Células MCF-10A, MCF-7, T-47D, SK-BR-3, BT-549, Hs578T, MDA-MB-231 y MDA-MB-453	qRT-PCR	Scopus	2021	LOC550643, a Long Non-coding RNA, Acts as Novel Oncogene in Regulating Breast Cancer Growth and Metastasis.

(56)	RBBP4 (Retinoblastoma binding protein)	<i>In vivo / In vitro</i>	NE	NE	Células / Biopsia mamaria	qRT-PCR	Scopus	2022	RBBP4 plays a vital role in the malignant progression of triple-negative breast cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition.
(57)	PPP1CA y PPP4C	<i>In vivo / In vitro</i>	60	NE	Biopsia mamaria / Células MCF-7 y MDA-MB-468	Inmunohistoquímica / qRT-PCR / Western Blot	Talor & Francis	2022	Comprehensive analysis of PPPCs family reveals the clinical significance of PPP1CA and PPP4C in breast cancer.
(58)	circAGFG1	<i>In vivo / In vitro</i>	80	8	Biopsia mamaria / Células BT-549, MDA-MB-231, SUM-159, MDA-MB-453 y MDA-MB-468	qRT-PCR / Tissue microarray (TMA) and <i>in situ</i> hybridization (ISH)	Springer	2019	The circRNA circAGFG1 acts as a sponge of miR-195-5p to promote triple-negative breast cancer progression through regulating CCNE1 expression 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis.
(59)	ZNF334	<i>in vitro</i>	NE	NE	Linea Celular MDA-MB-231	qRT-PCR	Scopus	2022	Disruption of ZNF334 promotes triple-negative breast carcinoma

					(MB231) y YCCB1				malignancy through the SFRP1/ Wnt/ β -catenin signaling axis.
(60)	H3K27me3	<i>In vitro</i>	NE	NE	Linea celular MDA-MB-231	RNA- Seq (Secuenciación del Transcriptoma Entero para Clonación al Azar)	Scopus	2020	H3K27me3 loss plays a vital role in CEMIP mediated carcinogenesis and progression of breast cancer with poor prognosis.
(61)	Bcl-3	<i>In vitro</i>	NE	NE	Lineas celulares MDA-MB231, MDA-MB-468	qRT-PCR	Scopus	2018	Bcl-3 promotes proliferation and chemosensitivity in BL1 subtype of TNBC cells.
(62)	LRP11-AS1	<i>In vitro</i>	NE	NE	Células MDA- MB-231, MDA- MB-468, MCF7 y MCF10A	qRT-PCR / Western Blot	Scopus	2022	LRP11-AS1 promotes the proliferation and migration of triple negative breast cancer cells via the miR-149-3p/NRP2 axis.
(63)	KIF15	<i>In vitro</i>	NE	NE	Células MDA- MB-231, MDA- MB-468, BT- 549, MDA-MB-	qRT-PCR / Western Blot	Scopus	2020	Identification by comprehensive bioinformatics analysis of KIF15 as a candidate risk gene for triple- negative breast cancer.

					436 y HCC-1937				
(64)	tsRNAs	<i>In vitro</i>	120	112	Plasma	qRT-PCR	Scopus	2021	Circulating tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) signature for the diagnosis and prognosis of breast cancer.
(65)	IGSF10, RUNX1T1, TSHZ2 y XIST	<i>In vitro</i>	140	13	Biopsia mamaria	qRT-PCR	Scopus	2020	Identification of Metastasis-Associated Genes in Triple-Negative Breast Cancer Using Weighted Gene Co-expression Network Analysis.
(66)	MFG-E8	<i>In vitro</i>	NE	NE	Células MDA-MB-231	qRT-PCR	Scopus	2019	Reduction in milk fat globule-EGF factor 8 inhibits triple-negative breast cancer cell viability and migration.
(67)	HERC5	<i>In vitro</i>	NE	NE	Células MCF-7 y MDA-MB-231	qRT-PCR	ScienceDirect	2022	HERC5/IFI16/p53 signaling mediates breast cancer cell proliferation and migration.
(68)	PIP mRNA (Prolactin	<i>In vitro / In silico</i>	NE	NE	Células / 506 candidate genes	qRT-PCR / BioXM	ScienceDirect	2018	Prolactin Induced Protein (PIP) is a potential biomarker for early

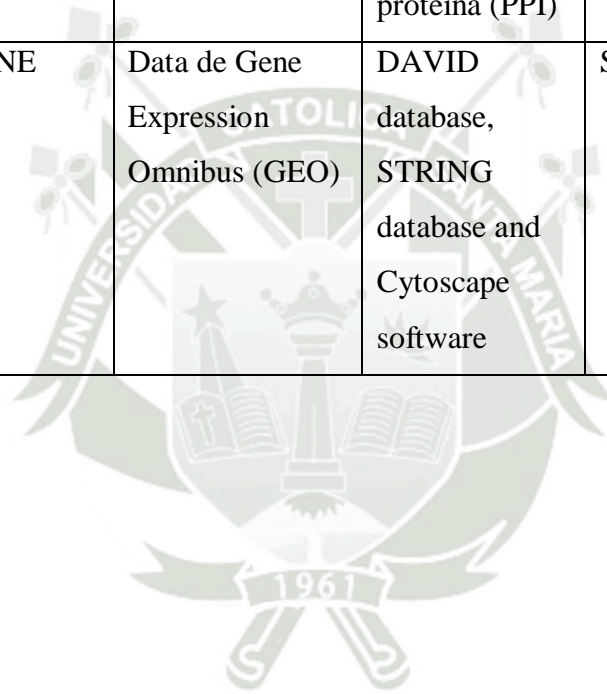
	Induced Protein)					software platform (Sophic Systems Alliance Inc)			stage and malignant breast cancer.
(69)	BTN3A2	<i>In silico</i>		NE	Bases de datos de Oncomine y TIMER	Análisis de regresión cox univariantes y multivariantes	Scopus	2020	BTN3A2 serves as a prognostic marker and favors immune infiltration in triple-negative breast cancer.
(70)	YBX1-glycolysis-EMT network	<i>In silico</i>	NE	NE	Transcriptoma de genes de base de datos públicos	computacional	Scopus	2021	Prognostic value of a glycolytic signature and its regulation by y-box-binding protein 1 in triple-negative breast cancer.
(71)	KIAA0101	<i>In silico</i>	NE	NE	Conjunto de datos TCGA BRCA	software Genevestigator	Scopus	2021	Increased KIAA0101 gene expression associated with poor prognosis in breast cancer.
(72)	ciclinas: CDK1, CCNB1 y CCNA2	<i>In silico</i>	5143	5318	Gene Expression Omnibus database (GEO) - microarray	Search Tool for the Retrieval of Interacting	Scopus	2020	Upregulated cyclins may be novel genes for triple-negative breast cancer based on bioinformatic analysis.

						Genes database (STRING)			
(73)	FLAD1	<i>In silico</i>	NE	NE	Databases (Oncomine, cBioPortal, Breast Cancer Gene- Expression Miner, UALCAN, GEO, BCIP, TNMplot, ENCORI, Kaplan-Meier Plotter y LinkedOmics)	Computacion- al	Scopus	2021	Significant Diagnostic and Prognostic Value of FLAD1 and Related MicroRNAs in Breast Cancer after a Pan-Cancer Analysis.
(74)	PLA2R1	<i>In silico</i>	4712	5289	DNA microarray y RNAseq datasets	bc- GenExMiner database	Scopus	2020	Clinical significance of expression changes and promoter

									methylation of PLA2R1 in tissues of breast cancer patients.
(75)	ANK2 (Ankyrin 2)	<i>In silico</i>	NE	NE	Data de bc- GenExMine	ONCOMINE, UALCAN, GEPIA2, and GENT2	Scopus	2021	Association between ankyrin 2 gene and breast cancer progression: A preliminary computational assessment using the database approach.
(76)	CDK1, CDC20, AURKA y MCM4	<i>In silico</i>	244	28	Base de Datos para la Anotación, Visualización y Descubrimiento Integrado (DAVID)	Cytoscape con la Herramienta de Búsqueda para la Recuperación de Genes Interactivos (STRING) y el plugin de Detección de Complejos Moleculares (MCODE)	Talor &Franci s	2021	Identification of novel biomarkers in breast cancer via integrated bioinformatics analysis and experimental validation.

						para visualizar la interacción proteína-proteína (PPI)			
(77)	NUF2 y FAM83D	<i>In silico</i>	NE	NE	Data de Gene Expression Omnibus (GEO)	DAVID database, STRING database and Cytoscape software	Scopus	2020	Identification of NUF2 and FAM83D as potential biomarkers in triple-negative breast cancer.

NE: No especificado



La tabla 3.2 se sintetiza las informaciones relevantes que responden a los objetivos de la revisión acerca de los potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

La extracción de datos de todos los artículos seleccionados y analizados se realizaron considerando el biomarcador identificado, el tipo de estudio, tipo de muestra utilizada, métodos de detección, bases de datos, año de publicación y referencias.

En relación a los tipos de estudio, los biomarcadores fueron identificados a través de estudios *In Silico*, *In Vitro* e *In Vivo*. Además, dentro de las muestras biológicas utilizadas para identificar dichos biomarcadores se encuentra la biopsia mamaria; suero; sangre, plasma; saliva y líneas celulares mamarias cancerígenas como MDA-MB231, MDA-MB-468, MCF7 y MCF10A. Por otro lado, las muestras utilizadas en los métodos *In Silico* generalmente fueron conjunto de datos de genes de expresión de diferentes bases de datos.

En relación a los métodos de detección, las muestras biológicas fueron analizadas en su mayoría por qRT-PCR, Inmunohistoquímica, Western-Blot, ELISA, citometría de flujo e inmunoprecipitación. En cuanto a los métodos *In Silico*, las muestras (datos) fueron analizados utilizando diferentes programas computacionales como el software Genevestigator, Cytoscape software, Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes database (STRING) entre otros como ONCOMINE, UALCAN, GEPIA2 y GENT2.

En relación a la base de datos, tras el análisis se lograron identificar 39 artículos publicados en Scopus, 4 artículos en ScienceDirect, 1 artículo en Springer, 2 artículos en Taylor & Francis y 4 artículos en la web of Science. Así mismo, los artículos más antiguos y más recientes fueron publicados en el año 2018 y 2022 respectivamente.

Como se muestra en la Figura 3.6, el 58% (29 artículos) de investigaciones utilizan el método qRT-PCR para la identificación de biomarcadores de diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, cabe resaltar que, dentro de este grupo, los biomarcadores

más reportados fueron micro RNAs como c-miR16, c-miR21, c-miR155, c-miR195, miR-9, miR-16, miR-21, miR-429, miR-155, miR-373, miR-10b, miR-34^a, miR-21, miR-140-3p y miR-940.

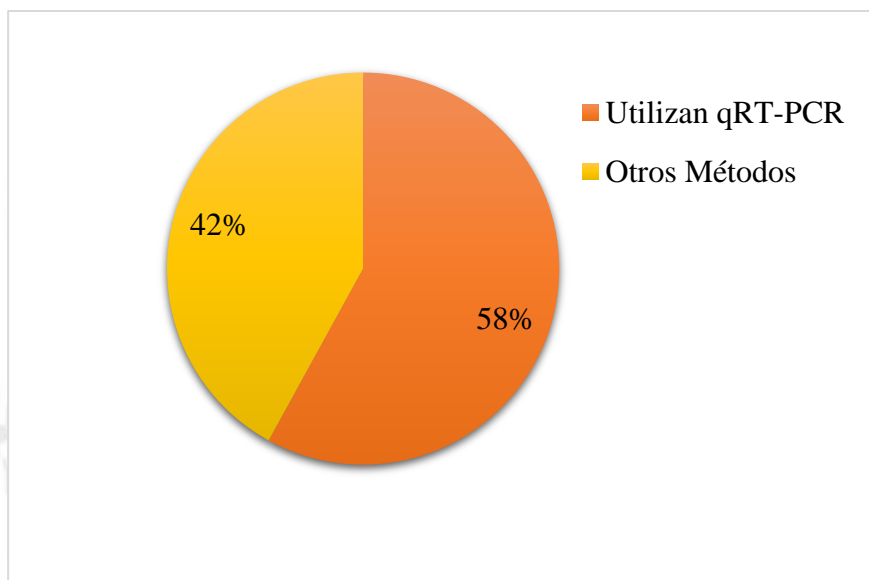


Figura 3.6 Porcentaje de artículos que utiliza el método qRT-PCR

Los biomarcadores celulares más reportados y que fueron identificados por Inmunohistoquímica en muestras de biopsia de tejido mamario fueron AnxA2, ALDH1A1, MARS, DLG3, FBP1, CBP (histone acetyltransferases CREB-binding protein), A20, PPP1CA, PPP4C, mAb GGSK-1/30 y Sox10. Por otro lado, los biomarcadores que fueron identificados a través del uso de métodos computacionales fueron BTN3A2, YBX1-glycolysis-EMT, KIAA0101, FLAD1, PLA2R1, ANK2 (Ankyrin 2), NUF2, FAM83D, CDK1, CDC20, AURKA, MCM4 y algunas ciclinas como CDK1, CCNB1 y CCNA2.

Del total de artículos analizados y seleccionados, solo el artículo publicado por Zhao et al.(44) fue realizado en animales de experimentación (ratones), en este trabajo se caracterizó el potencial del receptor de quimiocinas (motivo C-C) 2 (CCR2) como biomarcador del cáncer de mama triple negativo (TNBC) a través de un péptido radiomarcado con ⁶⁴Cu, la presencia de CCR2 en el TNBC se visualiza específicamente mediante tomografía por emisión de positrones en un modelo de TNBC 4T1 de ratón, lo que se confirma además mediante Western Blot, inmunotinción y análisis de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción

inversa. Lo interesante e innovador de dicho trabajo de investigación fue que el modelo de tumor ortotópico 4T1 se generó mediante la inyección subcutánea de 5×10^6 células cancerosas en 100 μ l de solución salina bajo la grasa mamaria de ratones BALB/c hembra. Se dejó que los tumores crecieran durante 7-10 días hasta alcanzar un tamaño de entre 200 y 300 mm^3 antes de someter a los animales a estudios de imagen PET *in vivo*. Una semana después de la implantación del tumor, los ratones 4T1 fueron anestesiados e inyectados con 3,7 MBq de ^{64}Cu -DOTA-ECL1i en 100 μ l de solución salina a través de la vena de la cola. En resumen, en dicho trabajo de investigación se identificó la elevada expresión de CCR2 mediante las imágenes PET/CT ^{64}Cu -AuNCs-ECL1i (mostrando una fuerte captación tumoral). Con los antecedentes antes mencionados, se sugiere que las sondas de formación de imágenes desarrolladas podrían ser útiles no solo para preseleccionar pacientes candidatos para un tratamiento seleccionado, sino también como agente terapéutico en el nivel de dosis apropiado.

Cuando se habla de diagnóstico de una enfermedad, en especial del cáncer de mama, indudablemente algunos parámetros como rapidez, métodos menos invasivos, alta sensibilidad, menor costo y muestras de fácil manejo son características que facilitan el diagnóstico y que sobre todo hace que un método sea considerado como uso rutinario en el área clínica. En tal sentido, de los 50 de artículos seleccionados y analizados, 7 artículos utilizaron muestras de suero para la identificación de biomarcadores. De esos 7 artículos, 5 utilizaron el método qRT-PCR para la identificación y cuantificación de biomarcadores y 2 artículos utilizaron el método ELISA.

Analizando los artículos que utilizaron el método ELISA para la identificación de biomarcadores, tenemos la investigación realizada por Gibbs et al (30) en donde midieron los niveles séricos de AnxA2 en pacientes con cáncer de mama y en mujeres sanas normales. Los resultados mostraron que los niveles de AnxA2 eran significativamente altos en las muestras de suero de pacientes con cáncer de mama ($11,18 \pm 0,505$ ng/mL, $p < 0,0001$) en comparación con las mujeres sanas normales ($6,616 \pm 0,544$ ng/mL). Por otro lado, el estudio permitió observar una asociación significativa entre los niveles séricos de AnxA2 y los grados tumorales en pacientes con cáncer de mama, es así que, se reportaron concentraciones medias de AnxA2 en

suero en las mujeres sanas normales de $6,616 \pm 0,544$ ng/mL, mientras que en las pacientes con tumor de mama de grado I, II y III fue de $5,955 \pm 0,800$ ng/mL; $8,135 \pm 0,727$ ng/mL y $13,28 \pm 0,680$ ng/mL respectivamente.

En dicho trabajo de investigación, también se estudió el nivel de expresión sérica de AnxA2 en las pacientes con cáncer de mama de grado III el cual fue significativamente mayor que el de las pacientes de grado I y II ($p < 0,0001$), pero no se observaron diferencias significativas entre las pacientes con tumores de mama de grado I y II. Además, no observamos ninguna diferencia significativa en los niveles de AnxA2 entre las pacientes sanas y las pacientes con cáncer de mama de grado I. Estos resultados de la no correlación de los niveles de expresión de pacientes con cáncer de mama grado I y pacientes normales, indicarían que dicho marcador no tendría una alta sensibilidad por lo que se podría mencionar que los altos niveles de AnxA2 detectados en las muestras de suero de las pacientes con cáncer de mama se asociarían significativamente solo con los altos grados tumorales (grado III).

Otro trabajo de investigación que identifico biomarcadores de diagnóstico para el cáncer de mama triple negativo fue el desarrollado por Karaosmanoglu et al (35) cuyo objetivo fue evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de las proteínas glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (GPD1) y monoacilglicerol lipasa (MAGL) como biomarcadores séricos no invasivos para la cual, se determinaron los niveles séricos de GPD1 y MAGL mediante ELISA en pacientes con cancer de mama ($n= 100$) de cinco subtipos diferentes y en controles sanos ($n= 20$). Los resultados proporcionaron pruebas de que GPD1 actuó como biomarcador de diagnóstico para distinguir a las pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) de otros subtipos, y MAGL actuó como biomarcador de diagnóstico para distinguir a los individuos sanos de las pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, con los resultados antes expuestos, los biomarcadores GPD1 y MAGL podrían proponerse como biomarcadores de diagnóstico no invasivos para el cáncer de mama con alta sensibilidad.

Uno de los trabajos de investigación que destaca por el tipo de muestra (saliva) que utiliza para la identificación de biomarcadores de diagnóstico para el cáncer de mama es el desarrollado por Koopaie et al. (45), en dicha investigación se evaluó el nivel de expresión de miR-21 en muestras de saliva de pacientes con CB y se

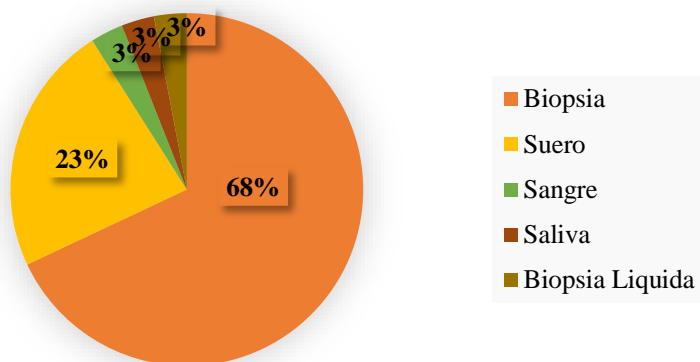
compararon con los controles. La expresión salival de miR-21 se investigó mediante la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR). Dentro de los resultados fue reportado que el nivel de expresión de miR-21 en las muestras de saliva del grupo de con cáncer estaba significativamente elevado en relación al grupo control. Además, se demostró una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 100 % para este biomarcador potencial lo que indica el alto valor diagnóstico de este biomarcador salival.

Otro trabajo de investigación que destaca por utilizar muestras de fácil obtención como la sangre para la identificación de biomarcadores, es el desarrollado por Sharma et al. (43) en donde demostraron que la expresión del lncRNA ZFAS1 estaba significativamente disminuida en muestras de sangre de pacientes con cáncer de mama triple negativo (n=40) en comparación con los controles sanos (n=40), por otro lado, experimentando funcionalmente, el silenciamiento de ZFAS1 promovió la proliferación celular y la colonización de las células humanas MDA-MB-231. Por lo tanto, la baja expresión del lncRNA ZFAS1 estaría asociada con la patogénesis del cáncer de mama triple negativo. Entonces, el lncRNA ZFAS1 puede funcionar como un potencial marcador de diagnóstico/pronóstico y hasta puede ofrecer una nueva diana para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC).

Finalmente, los artículos que utilizaron muestras de suero para la identificación de biomarcadores, dentro de la metodología, el 100% de los artículos utilizaron la metodología reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR) reportando principalmente microRNAs como biomarcadores. Así, los marcadores reportados fueron, c-miR16, c-miR21, c-miR155, c-miR195, miR-155, miR-373, miR-10b, miR-34^a, miR-21 y miR-940.

En la Figura 3.7 se presenta los tipos de muestra *in vivo* usados para la identificación de los biomarcadores, a la vez en los gráficos se observa las metodologías usadas en cada uno de los tipos de muestras.

Tipos de muestras in vivo



Metodologías usadas en cada tipo de muestra

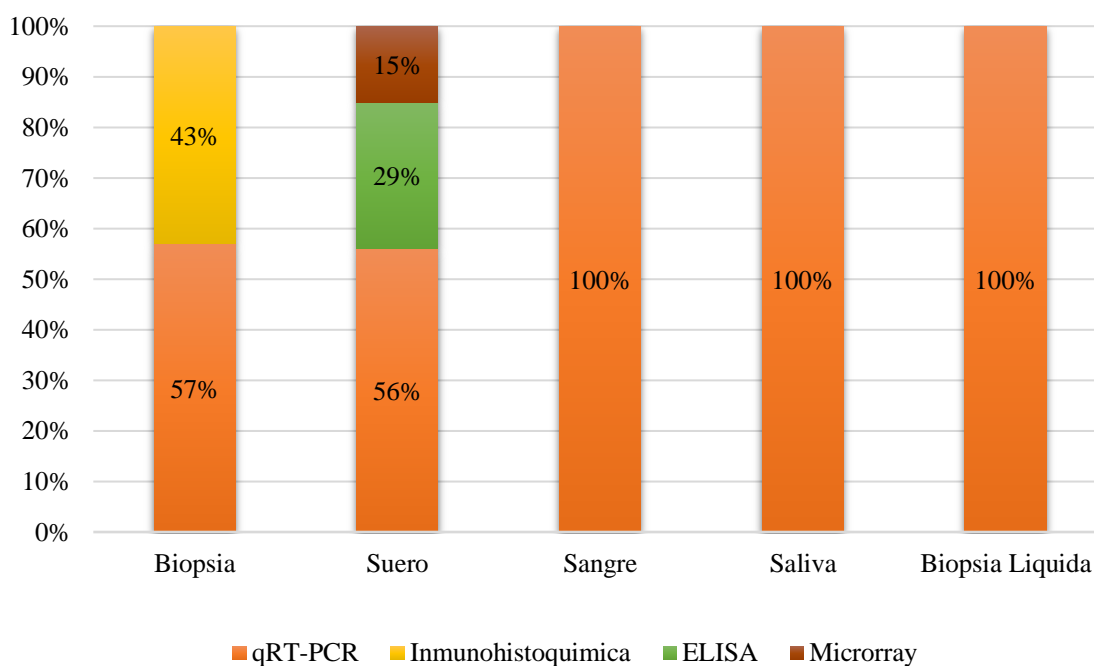


Figura 3.7 Tipos de muestras *in vivo* empleados para la identificación de los biomarcadores, también las metodologías usadas para cada tipo de muestra en donde se observa claramente que la qRT-PCR es la más usada, sin embargo, de estas la menos invasiva sería el método de ELISA.

4. PERSPECTIVAS FUTURAS

Según la propuesta e las investigaciones de Poste (78), si los investigadores pudieran establecer correlaciones entre las enfermedades y los cambios en los biomarcadores, la capacidad de los médicos para diagnosticar enfermedades y adaptar los tratamientos a las personas mejoraría radicalmente y como consecuencia los tratamientos para enfermedades como el cáncer podrían tener un mayor porcentaje de éxito. Sin embargo, la investigación sobre biomarcadores y los cambios moleculares asociados a enfermedades en los tejidos y/o fluidos corporales aún no ha cumplido su propósito tal como es esperado. Un ejemplo claro de ellos es que actualmente contamos con Tecnologías como la proteómica y los microarreglos de ADN, los cuales han aportado una bibliografía voluminosa de más de 150 000 artículos que documentan miles de biomarcadores declarados, pero lamentablemente menos de 100 biomarcadores han sido validados para poder ser usado en la práctica clínica de rutina. Este pésimo historial refleja el fracaso de los investigadores en adoptar un enfoque coordinado basado en sistemas.

Un problema típico, durante la validación de un biomarcador para uso rutinario en la clínica, es el muestreo insuficiente de muestras biológicas. En general, dependiendo de cuántos biomarcadores se perfilen, es posible que se necesiten cientos, o incluso miles de muestras (control y de enfermedades) coincidentes para satisfacer los requisitos estadísticos necesarios para demostrar una asociación sólida entre múltiples biomarcadores y una condición particular, así como, demostrar que un biomarcador brindará beneficios clínicos o económicos.

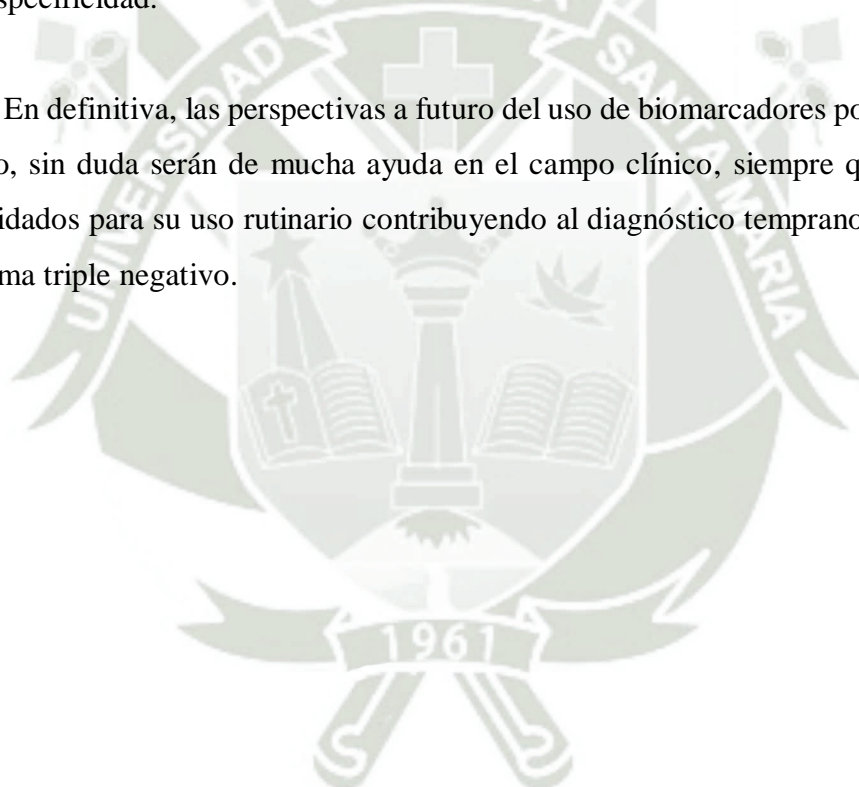
Finalmente, al realizarse la clasificación de las muestras, la más utilizada fue la biopsia. Sin embargo, analizando las metodologías, el análisis por ELISA es menos sensible que la inmunohistoquímica en donde previamente debe realizarse la preparación de las secciones de tejido, las tinciones respectivas y su análisis bajo el microscopio, considerando que esto puede tardar varios días o incluso semanas.

Por otro lado, técnica de qRT-PCR es también altamente sensible, pero requiere de ARN para su realización, de un personal capacitado y de un laboratorio debidamente implementado. En cambio, ELISA es un método más accesible, pues

esta no necesita de personal muy preparado ni de un laboratorio muy acondicionado, tampoco de equipos y reactivos complejos para poder realizarse, es más económica que las ya mencionadas y más rápida, ya que puede completarse en cuestión de horas, además es altamente sensible y específica. La prueba de ELISA destaca también por ser muy poco invasiva al compararse con una inmunohistoquímica o qRT-PCR, esto reduce el malestar del paciente y la necesidad de usar procedimientos más invasivos.

Según Gibbs LD (30) la técnica de ELISA es relativamente fácil de ejecutar y se puede automatizar para realizar grandes cantidades de muestras, Además la técnica de ELISA es bastante utilizada en la investigación clínica debido a su alta sensibilidad y especificidad.

En definitiva, las perspectivas a futuro del uso de biomarcadores por un método u otro, sin duda serán de mucha ayuda en el campo clínico, siempre que puedan ser validados para su uso rutinario contribuyendo al diagnóstico temprano del cáncer de mama triple negativo.



5. CONCLUSIONES

En la primera etapa de búsqueda bibliográfica sobre la identificación de potenciales biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, se identificaron un total de 4216 artículos originales ubicados en las 5 bases de datos los cuales fueron Scopus: 2175, Web of Science, Science:815, ScienceDirect: 587, Springer: 80 y Taylor & Francis:559. Tras una segunda y tercera etapa de evaluación de los resúmenes y el análisis detallado de cada artículo, al final se logró identificar un total de 50 artículos originales.

En cuanto a los potenciales biomarcadores celulares más reportados y que fueron identificados por Inmunohistoquímica en muestras de biopsia de tejido mamario fueron AnxA2, ALDH1A1, MARS, DLG3, FBP1, CBP (histone acetyltransferases CREB-binding protein), A20, PPP1CA, PPP4C, mAb GGSK-1/30 y Sox10.

Por otro lado, los biomarcadores que fueron identificados a través del uso de métodos computacionales fueron BTN3A2, YBX1-glycolysis-EMT, KIAA0101, FLAD1, PLA2R1, ANK2 (Ankyrin 2), NUF2, FAM83D, CDK1, CDC20, AURKA, MCM4 y algunas ciclinas como CDK1, CCNB1 y CCNA2. Por otro lado, los biomarcadores más reportados y que fueron identificados por qRT-PCR fueron principalmente micro RNAs como c-miR16, c-miR21, c-miR155, c-miR195, miR-9, miR-16, miR-21, miR-429, miR-155, miR-373, miR-10b, miR-34^a, miR-21, miR-140-3p y miR-940.

La muestra biológica más utilizada fue la Biopsia, sin embargo, la metodología más accesible y menos invasiva para la identificación de biomarcadores fue la prueba de ELISA, se desea que a futuro esta sea altamente reproducible en la mayoría de establecimientos de salud, siempre y cuando se apruebe su uso para el diagnóstico.

A pesar de los retos a los que nos enfrentamos en la investigación y validación de estos biomarcadores, su capacidad para influir positivamente en la vida de los pacientes es innegable, la búsqueda y la aplicación de biomarcadores en el cáncer de mama triple negativo representan una esperanza significativa en la búsqueda de terapias más eficaces y personalizadas para esta enfermedad.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir*. 2017 May 1;85(3):201–7.
2. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Ministerio de Salud. Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017- 2021 (R.M. N° 442-2017/MINSA) [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 28]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/280844-plan-nacional-para-la-prevencion-y-control-de-cancer-de-mama-en-el-peru-2017-2021-r-m-n-442-2017-minsa>
4. Liga Contra el Cáncer. Cáncer de mama [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 29]. Available from: <https://ligacancer.org.pe/>
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1. 2019 Sep 23;5(1):1–31.
6. Tao ZQ, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2014 72:2. 2014 Dec 28;72(2):333–8.
7. Ebosetale Blessing Ikhuoria CB. Introduction to Breast Carcinogenesis Symptoms, Risks Factors, Treatment and Management. *European Journal of Engineering Research and Science*. 2018;3(7).
8. López VC, Fernández JÁ, Ozores PP, Mosquera AC, López RL. Marcadores moleculares en el cáncer de mama. Implicaciones terapéuticas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021 Mar 1;13(27):1543–5.
9. Ferrari P, Scatena C, Ghilli M, Bargagna I, Lorenzini G, Nicolini A. Molecular Mechanisms, Biomarkers and Emerging Therapies for Chemotherapy Resistant TNBC. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 1;23(3):1665.
10. American Cancer Society. Triple-negative Breast Cancer: Details, Diagnosis, and Signs [Internet]. [cited 2022 Mar 22]. Available from:

- <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>
11. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288–300.
 12. Jin X, Mu P. Targeting breast cancer metastasis. *Breast Cancer (Auckl)*. 2015 Sep 2;9(s1):23–34.
 13. 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*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429–34.
 14. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362.
 15. Goossens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res*. 2015 Jun 1;4(3):256.
 16. Lin YY, Gao HF, Yang X, Zhu T, Zheng X xing, Ji F, et al. Neoadjuvant therapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *The Breast*. 2022 Aug 20;
 17. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de seno? [Internet]. [cited 2022 Oct 9]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
 18. So JY, Ohm J, Lipkowitz S, Yang L. Triple negative breast cancer (TNBC): Non-genetic tumor heterogeneity and immune microenvironment: Emerging treatment options. *Pharmacol Ther*. 2022 Sep 1;237:108253.
 19. Synaptic. Comunicación Científica para todos: Ciencia Diseño Arte. [cited 2022 Nov 2]. Fisiopatología: Entendimiento del papel del HER2 en el cáncer de mama. Available from: http://synapticpg.com/cama_fisiopatologia.html
 20. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin*. 2018 Jul 1;13(3):339–54.

21. Instituto Nacional del Cáncer. Exámenes de detección del cáncer de seno (mama) – Versión para pacientes [Internet]. [cited 2022 Oct 9]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/deteccion-seno-pdq#_13
22. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):316–316.
23. Biblioteca Nacional de Medicina. MedlinePlus enciclopedia médica. [cited 2022 Oct 9]. Tratamientos para el cáncer. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000901.htm>
24. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? Curr Opin HIV AIDS. 2010 Nov;5(6):463.
25. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001 Jan 1;69(3):89–95.
26. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Mol Oncol. 2012 Apr 1;6(2):140–6.
27. Mayeux R. Biomarkers: Potential uses and limitations. NeuroRX 2004 1:2. 2004 Apr;1(2):182–8.
28. Chen T, Wang X, Li C, Zhang H, Liu Y, Han D, et al. CircHIF1A regulated by FUS accelerates triple-negative breast cancer progression by modulating NFIB expression and translocation. Oncogene. 2021;40(15):2756–71.
29. De Palma FDE, Del Monaco V, Pol JG, Kremer M, D’Argenio V, Stoll G, et al. The abundance of the long intergenic non-coding RNA 01087 differentiates between luminal and triple-negative breast cancers and predicts patient outcome. Pharmacol Res. 2020;161.
30. Gibbs LD, Mansheim K, Maji S, Nandy R, Lewis CM, Vishwanatha JK, et al. Clinical significance of annexin a2 expression in breast cancer patients. Cancers (Basel). 2021;13(1):1–17.
31. Dong X, Lv S, Gu D, Zhang X, Ye Z. Up-regulation of L Antigen Family Member 3 Associates With Aggressive Progression of Breast Cancer. Front Oncol. 2021;10.

32. Fan T, Mao Y, Sun Q, Liu F, Lin JS, Liu Y, et al. Branched rolling circle amplification method for measuring serum circulating microRNA levels for early breast cancer detection. *Cancer Sci.* 2018;109(9):2897–906.
33. Ibrahim BB, El Sheikh SAM, Magid MSA, Mohamed MAN. Stem Cell Marker Aldehyde Dehydrogenase 1A1 Expression in Triple-negative Breast Carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10:287–94.
34. Jin Q, Liu G, Wang B, Li S, Ni K, Wang C, et al. High methionyl-tRNA synthetase expression predicts poor prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Pathol.* 2020;73(12):803–12.
35. Karaosmanoglu Yoneten K, Kasap M, Arga KY, Akpınar G, Utkan NZ. Decreased serum levels of glycerol-3- phosphate dehydrogenase 1 and monoacylglycerol lipase act as diagnostic biomarkers for breast cancer. *Cancer Biomarkers.* 2022;34(1):67–76.
36. Kim MW, Park S, Lee H, Gwak H, Hyun KA, Kim JY, et al. Multi-miRNA panel of tumor-derived extracellular vesicles as promising diagnostic biomarkers of early-stage breast cancer. *Cancer Sci.* 2021;112(12):5078–87.
37. Lan F, Zhang X, Li H, Yue X, Sun Q. Serum exosomal lncRNA XIST is a potential non-invasive biomarker to diagnose recurrence of triple-negative breast cancer. *J Cell Mol Med.* 2021;25(16):7602–7.
38. Lin Y, Zhou X, Peng W, Wu J, Wu X, Chen Y, et al. Expression and clinical implications of basic leucine zipper ATF-like transcription factor 2 in breast cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1).
39. Liu J, Li P, Wang R, Li J, Zhang M, Song Z, et al. High expression of DLG3 is associated with decreased survival from breast cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(10):937–43.
40. Mohamed AA, Allam AE, Aref AM, Mahmoud MO, Eldesoky NA, Fawazy N, et al. Evaluation of Expressed MicroRNAs as Prospective Biomarkers for Detection of Breast Cancer. *Diagnostics.* 2022;12(4).

41. Ramadan WS, Talaat IM, Hachim MY, Lischka A, Gemoll T, El-Awady R. The impact of CBP expression in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1).
42. Sharif-Askari FS, Al-Khayyal N, Talaat I, Sharif-Askari NS, Rawat S, Jundi M, et al. Immunohistochemical assessment of TNFAIP3/A20 expression correlates with early tumorigenesis in breast cancer. *Anticancer Res*. 2021;41(2):739–45.
43. Sharma U, Barwal TS, Khandelwal A, Malhotra A, Rana MK, Singh Rana AP, et al. LncRNA ZFAS1 inhibits triple-negative breast cancer by targeting STAT3. *Biochimie*. 2021;182:99–107.
44. Zhao Y, You M, Detering L, Sultan D, Luehmann H, Liu Y. Chemokine Receptor 2 Targeted Gold Nanocluster Imaging Triple Negative Breast Cancer with Positron Emission Tomography. *Particle and Particle Systems Characterization*. 2021;38(3).
45. Koopaie M, Abedinejad F, Manifar S, Mousavi R, Kolahdooz S, Shamshiri A. Salivary miRNA-21 expression as a potential non-invasive diagnostic biomarker in breast cancer. *Gene Rep*. 2021 Dec 1; 25:101317.
46. Nabil MM, Ahmed MI, Al-Sheeha M, Yousry WA, Mohamed DAW. The negative correlation between miR-140-3-p and Metadherin gene in estrogen and progesterone receptor positive–breast cancer. *Gene Rep*. 2021 Jun 1; 23:101068.
47. Stergiou N, Nagel J, Pektor S, Heimes AS, Jäkel J, Brenner W, et al. Evaluation of a novel monoclonal antibody against tumor-associated MUC1 for diagnosis and prognosis of breast cancer-Web of Science Core Collection. *Int J Med Sci*. 2019;16(9):1188–98.
48. Chung JM, Jung Y, Kim YP, Song J, Kim S, Kim JY, et al. Identification of the thioredoxin-like 2 autoantibody as a specific biomarker for triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer*. 2018 Mar 1;21(1):87–90.
49. Jin L, Qin C, Qi X, Hong T, Yang X, Zhu X. Clinicopathological significance of Sox10 expression in triple-negative breast carcinoma. *Transl Cancer Res*. 2020 Sep 1;9(9):5603–13.

50. Liu W, Xu Y, Guan H, Meng H. Clinical potential of miR-940 as a diagnostic and prognostic biomarker in breast cancer patients. *Cancer Biomarkers*. 2018;22(3):487–93.
51. Dan Z, Xiujing H, Ting L, Xiaorong Z, Hong Z, Jiqiao Y, et al. Long Non-coding RNA BTG3-7:1 and JUND Co-regulate C21ORF91 to Promote Triple-Negative Breast Cancer Progress. *Front Mol Biosci*. 2021;7.
52. Jafari-Oliayi A, Asadi MH. SNHG6 is upregulated in primary breast cancers and promotes cell cycle progression in breast cancer-derived cell lines. *Cellular Oncology*. 2019;42(2):211–21.
53. Li J, Gao X, Zhang Z, Lai Y, Lin X, Lin B, et al. CircCD44 plays oncogenic roles in triple-negative breast cancer by modulating the miR-502–5p/KRAS and IGF2BP2/Myc axes. *Mol Cancer*. 2021;20(1).
54. Liu W, Xiong X, Chen W, Li X, Hua X, Liu Z, et al. High expression of FUSE binding protein 1 in breast cancer stimulates cell proliferation and diminishes drug sensitivity. *Int J Oncol*. 2020;57(2):488–99.
55. Tsai KW, Chong KH, Li CH, Tu YT, Chen YR, Lee MC, et al. LOC550643, a Long Non-coding RNA, Acts as Novel Oncogene in Regulating Breast Cancer Growth and Metastasis. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9.
56. Zheng Z, Yao X, Liu Y. RBBP4 plays a vital role in the malignant progression of triple-negative breast cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition. *Genes Genomics*. 2022;
57. Xie W, Sun Y, Zeng Y, Hu L, Zhi J, Ling H, et al. Comprehensive analysis of PPPCs family reveals the clinical significance of PPP1CA and PPP4C in breast cancer. *Bioengineered*. 2022;13(1):190–205.
58. Yang R, Xing L, Zheng X, Sun Y, Wang X, Chen J. The circRNA circAGFG1 acts as a sponge of miR-195-5p to promote triple-negative breast cancer progression through regulating CCNE1 expression 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis. *Mol Cancer*. 2019 Jan 8;18(1):1–19.

59. Cheng Z, Yu R, Li L, Mu J, Gong Y, Wu F, et al. Disruption of ZNF334 promotes triple-negative breast carcinoma malignancy through the SFRP1/ Wnt/ β -catenin signaling axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2022;79(5).
60. Hsieh IY, He J, Wang L, Lin B, Liang Z, Lu B, et al. H3K27me3 loss plays a vital role in CEMIP mediated carcinogenesis and progression of breast cancer with poor prognosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020;123.
61. Huo J, Chen X, Zhang H, Hu Y, Jiang Y, Liu S, et al. Bcl-3 promotes proliferation and chemosensitivity in BL1 subtype of TNBC cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018;50(11):1141–9.
62. Li P, Zeng Y, Chen Y, Huang P, Chen X, Zheng W. LRP11-AS1 promotes the proliferation and migration of triple negative breast cancer cells via the miR-149-3p/NRP2 axis. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1).
63. Sheng J, Li C, Dong M, Jiang K. Identification by comprehensive bioinformatics analysis of KIF15 as a candidate risk gene for triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2020;12:12337–48.
64. Wang J, Ma G, Ge H, Han X, Mao X, Wang X, et al. Circulating tRNA-derived small RNAs (tsRNAs) signature for the diagnosis and prognosis of breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1).
65. Xie W, Du Z, Chen Y, Liu N, Zhong Z, Shen Y, et al. Identification of Metastasis-Associated Genes in Triple-Negative Breast Cancer Using Weighted Gene Co-expression Network Analysis. *Evolutionary Bioinformatics*. 2020;16.
66. Yang Y, Li J, Song QI, Zhu K, Yu X, Tian YE, et al. Reduction in milk fat globule-EGF factor 8 inhibits triple-negative breast cancer cell viability and migration. *Oncol Lett*. 2019;17(3):3457–65.
67. Liu C, Li L, Hou G, Lu Y, Gao M, Zhang L. HERC5/IFI16/p53 signaling mediates breast cancer cell proliferation and migration. *Life Sci*. 2022 Aug 15;303:120692.
68. Gangadharan A, Nyirenda T, Patel K, Jaimes-Delgadillo N, Coletta D, Tanaka T, et al. Prolactin Induced Protein (PIP) is a potential biomarker for early stage and malignant breast cancer. *The Breast*. 2018 Jun 1;39:101–9.

69. Cai P, Lu Z, Wu J, Qin X, Wang Z, Zhang Z, et al. BTN3A2 serves as a prognostic marker and favors immune infiltration in triple-negative breast cancer. *J Cell Biochem.* 2020;121(3):2643–54.
70. Lai YW, Hsu WJ, Lee WY, Chen CH, Tsai YH, Dai JZ, et al. Prognostic value of a glycolytic signature and its regulation by γ -box-binding protein 1 in triple-negative breast cancer. *Cells.* 2021;10(8).
71. Liu J, He Y, Li C, Zhou R, Yuan Q, Hou J, et al. Increased KIAA0101 gene expression associated with poor prognosis in breast cancer. *Transl Cancer Res.* 2021;10(9):4009–19.
72. Lu Y, Yang G, Xiao Y, Zhang T, Su F, Chang R, et al. Upregulated cyclins may be novel genes for triple-negative breast cancer based on bioinformatic analysis. *Breast Cancer.* 2020;27(5):903–11.
73. Mei M, Song W, Wang Y, Zhang M. Significant Diagnostic and Prognostic Value of FLAD1 and Related MicroRNAs in Breast Cancer after a Pan-Cancer Analysis. *Dis Markers.* 2021;2021.
74. Mitwally N, Yousef E, Aziz AAA, Taha M. Clinical significance of expression changes and promoter methylation of PLA2R1 in tissues of breast cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):1–14.
75. Mogal MR, Mahmud MR, Sompa SA, Junayed A, Abedin MZ, Sikder MA. Association between ankyrin 2 gene and breast cancer progression: A preliminary computational assessment using the database approach. *Inform Med Unlocked.* 2021;25.
76. Wang N, Zhang H, Li D, Jiang C, Zhao H, Teng Y. Identification of novel biomarkers in breast cancer via integrated bioinformatics analysis and experimental validation. *Bioengineered.* 2021;12(2):12431–46.
77. Zhai X, Yang Z, Liu X, Dong Z, Zhou D. Identification of NUF2 and FAM83D as potential biomarkers in triple-negative breast cancer. *PeerJ.* 2020;8.
78. Poste G. Bring on the biomarkers. *Nature* 2011 469:7329. 2011 Jan 12;469(7329):156–7.