

CÁNCER DE MAMA Y MUTACIONES PIK3CA: UNA MIRADA A LA SITUACIÓN ACTUAL EN VENEZUELA

ANTONIO REYES M, ANA K RAMÍREZ C, VÍCTOR ACOSTA M, ADOLFO BREMO

INSTITUTO FALCONIANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS DE LA SALUD, UNIVERSIDAD NACIONAL EXPERIMENTAL FRANCISCO DE MIRANDA. HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ALFREDO VAN GRIEKEN", CORO, ESTADO FALCÓN, LABORATORIO DE PATOLOGÍA MARÍN, CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA CECLINES, CECLIM, INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS, VENEZUELA.

El cáncer de mama, siendo una de las causas principales de mortalidad por cáncer en mujeres a nivel global, presenta una heterogeneidad que desafía el diagnóstico y tratamiento. Dentro de los factores genéticos implicados en esta enfermedad, las mutaciones en el gen PIK3CA han ganado relevancia en la última década, observándose en aproximadamente un 36 % de los casos, especialmente en carcinomas receptores hormonales positivos y HER2 negativos (RH+/HER2-) ⁽¹⁾.

El gen PIK3CA es fundamental en la ruta de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que regula procesos celulares como el crecimiento y la supervivencia celular. Estas mutaciones suelen estar presentes en exones específicos, siendo los más comunes el H1047R, E545K, E542K, N345K y H1047L, los cuales representan aproximadamente el 73 % de las mutaciones de PIK3CA identificadas. La identificación de mutaciones en PIK3CA es importante para el tratamiento del cáncer de mama en algunas condiciones específicas, ya que

influye en la respuesta a terapias dirigidas, como, por ejemplo, los inhibidores de PI3K, como el alpelisib que han mostrado eficacia en tumores con mutaciones PIK3CA, permitiendo reconocer hoy día al PIK3CA como un biomarcador farmacodinámico. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta y los efectos secundarios asociados presentan desafíos significativos en la actualidad y es por ello que es crucial la selección adecuada de los pacientes elegibles a la terapia ⁽²⁻⁴⁾.

Un aspecto crucial en la investigación relacionada con el tema ha sido el análisis de la resistencia a la terapia inducida por la presencia de mutaciones de PIK3CA. Estudios preclínicos han sugerido que las mutaciones de PIK3CA están asociadas con la resistencia a terapias dirigidas a tratamientos endocrinos en modelos de líneas celulares y xenoinjertos de cáncer de mama. Además, se han creado varios modelos de ratones transgénicos para estudiar en profundidad el papel de las mutaciones de PIK3CA en la oncogénesis mamaria y su contribución a la resistencia a terapias comunes lo que ha permitido entender un poco más el rol del mismo en la enfermedad ^(4,5).

Recibido: 23/03/2024 Revisado: 18/04/2024

Aceptado para publicación: 15/06/2024

Correspondencia: Dr. Antonio Reyes M.

E-mail: antoniorafa02@gmail.com.

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

En lo que respecta al cáncer de mama, específicamente al cáncer de mama metastásico (CMm), que generalmente se corresponde con una enfermedad incurable y tiene tasas de supervivencia a 5 años de alrededor del 27 %⁽⁶⁻⁸⁾, cerca del 60 % de los CMm son RH+/HER2. En la literatura es variable el pronóstico de las pacientes con CMm que tienen mutación PIK3CA asociada, a pesar de la heterogeneidad en los resultados, en general se les ha asociado con una menor supervivencia libre de enfermedad en comparación con pacientes que no tienen el PIK3CA mutado en el escenario metastásico, estas pacientes tienen la ventaja de poder beneficiarse de terapias *target*^(9,10).

Esto ha planteado la necesidad de investigar en la paciente con cáncer de mama avanzado o metastásico, como parte del flujograma de trabajo al momento del diagnóstico de la metástasis, el estatus del PIK3CA: en el material de biopsia del tumor inicialmente diagnosticado (si estaba mutado o no para el momento del diagnóstico), así como en el tejido de la metástasis o por ADN tumoral circulante (ctDNA por biopsia líquida) en el momento del diagnóstico de enfermedad metastásica cuando el cáncer de mama inicial fue RH+/HER2- y luego reevaluando el estatus de PIK3CA en las nuevas recidivas con la finalidad de determinar la elegibilidad de la paciente a la terapia *target*, principalmente al evaluar opciones terapéuticas cuando la paciente progresa con la primera línea de tratamiento en la enfermedad metastásica⁽¹¹⁻¹³⁾.

Por otro lado, la situación actual de la investigación sobre las mutaciones del gen PIK3CA en el cáncer de mama en América Latina, no está claramente documentada como en otras regiones. Por ello, es importante destacar que el estudio de las mutaciones de PIK3CA en el cáncer de mama es un tema de interés global, y América Latina, como parte de la comunidad científica internacional, debe estar involucrada en esta investigación, ya que la prevalencia y el impacto de las mutaciones de PIK3CA en el

cáncer de mama pueden variar entre diferentes poblaciones, incluyendo aquellas de ancestro latinoamericano. Por ejemplo, un estudio realizado por Martínez S y col., en 2020 exploró la frecuencia y el espectro de las mutaciones somáticas de PIK3CA en el cáncer de mama, aunque no se centró específicamente en América Latina⁽²⁾. El estudio analizó datos de 6 338 pacientes y encontró que el 35,7 % tenía tumores con mutaciones de PIK3CA. Cinco mutaciones específicas de PIK3CA representaron el 73 % de todas las mutaciones observadas.

En este sentido, es importante tomar en cuenta que la investigación sobre las mutaciones de PIK3CA en el cáncer de mama en países de bajos y medianos ingresos como Venezuela, enfrentan desafíos significativos. En estos países, la atención al cáncer de mama se ve obstaculizada por la falta de recursos para el diagnóstico histopatológico y molecular oportuno y preciso, lo cual es crítico para proporcionar una atención de alta calidad. Aunque la literatura disponible no proporciona detalles específicos sobre la investigación de PIK3CA en Venezuela, es crucial contar con datos completos y detallados de registros de cáncer para evaluar la carga de la enfermedad y guiar la priorización de enfermedades y la asignación de recursos para el tratamiento del cáncer de mama según la necesidad individual de cada paciente⁽¹⁴⁾.

La oncología de precisión en ambientes de recursos limitados, como los que se experimentan en Venezuela, representan un desafío significativo pero esencial para mejorar los resultados en el tratamiento del cáncer. Esta aproximación, que se basa en la adaptación de tratamientos según las características genéticas específicas de cada tumor, puede optimizar la efectividad del tratamiento y reducir los efectos secundarios. Sin embargo, la implementación de la oncología de precisión en entornos con recursos limitados requiere inversiones en infraestructura tecnológica y capacitación profesional, así

como políticas de salud que promuevan el acceso a pruebas genómicas y terapias dirigidas, guiadas por un robusto sistema académico en universidades y centros de salud ⁽¹⁴⁾.

La falta de acceso a pruebas genéticas avanzadas y a medicamentos oncológicos específicos puede limitar las opciones de tratamiento para los pacientes. Por ello, es fundamental desarrollar estrategias para ampliar el acceso a estos recursos, incluyendo la colaboración con organizaciones internacionales, la formación de consorcios regionales y la promoción de la investigación local.

En vista de esta situación, emerge la necesidad de examinar y compilar datos locales sobre las mutaciones de PIK3CA en el cáncer de mama. Esto es crucial por diversas razones: identificar estas áreas no exploradas es el primer paso hacia el fomento de investigaciones que puedan proporcionar información clave para la toma de decisiones, la asignación adecuada de recursos y la formulación de políticas de salud más efectivas. Además, comprender las especificidades de las mutaciones de PIK3CA en el entorno venezolano es fundamental para el desarrollo de tratamientos personalizados que podrían mejorar significativamente los resultados de nuestras pacientes.

La falta de estudios en esta área sigue sumando desventajas significativas para las pacientes con cáncer de mama en Venezuela. Sin una comprensión adecuada de cómo las mutaciones genéticas específicas, como las de PIK3CA, influyen en la progresión del cáncer y la respuesta al tratamiento, las opciones de tratamiento para los pacientes siguen siendo escasas. Esto subraya la importancia de fomentar la investigación local en oncología molecular, lo que podría llevar a una mejor comprensión de la enfermedad y, en última instancia, a tratamientos más efectivos y personalizados.

CONFLICTO DE INTERÉS

En el desarrollo de este estudio, los autores declaran no tener conflictos de interés. Esto implica que no existen relaciones financieras o personales, afiliaciones profesionales, o compromisos que puedan influir o sesgar el trabajo presentado. La integridad y objetividad de la investigación, así como sus conclusiones, se mantienen libres de cualquier influencia externa que pudiera comprometer la calidad y veracidad del estudio.

REFERENCIAS

1. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak T, Aizer A, Platt E, et al. A systematic review of the prevalence and diagnostic workup of PIK3CA mutations in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Int J Breast Cancer*. 2020;2020:3759179.
2. Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):45. doi: 10.1186/s13058-020-01284-9.
3. Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-kinase, growth disorders, and cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2052-2062.
4. Mayer IA, Abramson VG, Formisano L, Balko J, Estrada M, Sanders M, et al. A Phase Ib study of Alpelisib (BYL719), a PI3Kalpha-Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(1):26-34.
5. Moynahan ME, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Correlation between PIK3CA mutations in cell-free DNA and everolimus efficacy in HR (+), HER2(-) advanced breast cancer: Results from BOLERO-2. *Br J Cancer*. 2017;116(6):726-730.
6. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Disponible en: URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
7. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus

- guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast*. 2012;21(3):242-252.
8. Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, Wang I, Lorenzo I, Ridolfi A, et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR + /HER2-breast cancer: A meta-analysis of published clinical trials et al. *BMC Cancer*. 2022;22:1002. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10078-5>.
 9. Reinhardt K, Stückrath K, Hartung C, Kaufhold S, Uleer C, Volker Hanf V, et al. PIK3CA-mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;196:483-493 <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06637-w>.
 10. Mollon LE, Anderson EJ, Dean JL, Warholak T, Aizer A, Platt EA, et al. A systematic literature review of the prognostic and predictive value of PIK3CA mutations in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(3):e232-e243.
 11. Burstein H, Somerfield M, Barton D, Dorris A, Fallowfield LJ, Dharamvir Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3959-3977.
 12. Martei YM, Pace L, Brock J, Shulman L. Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: Why we need pathology capability to solve this challenge. *Clin Lab Med*. 2018;38(1):161-173.
 13. Adesina A, Chumba D, Nelson AM, Orem J, Roberts D, Wabinga H, et al. Improvement of pathology in sub-Saharan Africa. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):e152-e157. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70598-3.
 14. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA Yip C, Senel Bese N, et al. Breast cancer in limited-resource countries: An overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. *Breast J*. 2006;12 (Suppl 1):S3-15.