

## REVISIÓN

# Impact of the PIK3CA mutation on breast cancer

## Impacto de la mutación PIK3CA en el cáncer de mama

Bruno Franco Santoro<sup>1</sup> ✉, Mónica Casalnuovo<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup>Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

**Citar como:** Franco Santoro B, Casalnuovo M. Impact of the PIK3CA mutation on breast cancer. South Health and Policy. 2024; 3:105. <https://doi.org/10.56294/shp2024105>

**Enviado:** 27-06-2023

**Revisado:** 30-09-2023

**Aceptado:** 14-01-2024

**Publicado:** 15-01-2024

**Editor:** Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaldo 

**Autor para la correspondencia:** Bruno Franco Santoro ✉

### ABSTRACT

Breast cancer was a health priority both globally and in Argentina, where it was the leading cause of death from tumours in women. Its molecular and genetic understanding has led to advances in diagnosis, prognosis and treatment. The luminal subtype, characterised by hormone receptors, and the PIK3CA gene mutation, involved in the PI3K/Akt/mTOR pathway, were highlighted as being associated with greater tumour aggressiveness and resistance to therapies. In Argentina, studies have shown a high prevalence of this mutation, prompting the use of targeted therapies such as Alpelisib. This personalised approach has improved the stratification and clinical management of the disease.

**Keywords:** PIK3CA; Breast Cancer; Targeted Therapy; Luminal Subtype; PI3K/Akt/Mtor Pathway.

### RESUMEN

El cáncer de mama representó una prioridad sanitaria tanto a nivel mundial como en Argentina, donde fue la principal causa de muerte por tumores en mujeres. Su comprensión molecular y genética permitió avances en diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se destacó el subtipo luminal, caracterizado por receptores hormonales, y la mutación del gen PIK3CA, implicada en la vía PI3K/Akt/mTOR, la cual se asoció con mayor agresividad tumoral y resistencia a terapias. En Argentina, estudios evidenciaron una alta prevalencia de esta mutación, impulsando el uso de terapias dirigidas como Alpelisib. Este enfoque personalizado mejoró la estratificación y abordaje clínico de la enfermedad.

**Palabras clave:** PIK3CA; Cáncer de Mama; Terapia Dirigida; Subtipo Luminal; Vía PI3K/Akt/Mtor.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa un desafío prioritario para la salud pública mundial y, particularmente, para el sistema sanitario argentino, donde constituye la principal causa de muerte por tumores en mujeres. La comprensión de sus mecanismos moleculares y genéticos ha permitido avances significativos en su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Dentro de este enfoque, la caracterización de subtipos moleculares, como el cáncer de mama luminal, y la identificación de mutaciones relevantes, como la del gen PIK3CA, han revolucionado el abordaje clínico de esta enfermedad. Este marco teórico explora la relevancia de dicha mutación en la progresión tumoral, su impacto en la respuesta terapéutica y el papel de las terapias dirigidas como estrategia clave en la oncología de precisión.

## DESARROLLO

El cáncer de mama constituye una de las principales causas de mortalidad en mujeres a nivel mundial, ubicándose como la primera en Argentina en cuanto a muertes por tumores, con una incidencia creciente en las últimas décadas.<sup>(1,2)</sup> Esta patología tiene su origen en la proliferación anómala y no controlada de células epiteliales de la glándula mamaria, que adquieren un fenotipo maligno con capacidad invasiva y metastásica. Esta transformación implica alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan vías clave en la regulación celular.<sup>(1)</sup>

En términos clínicos y patológicos, la clasificación actual del cáncer de mama es determinante tanto para el pronóstico como para la elección terapéutica. Según Alcaide Lucena et al.<sup>(3)</sup>, el subtipo más común es el luminal, caracterizado por la expresión de receptores hormonales de estrógenos y/o progesterona, y negatividad para HER2. Esta clasificación se complementa con la estadificación clínica, basada en parámetros anatómicos y funcionales,<sup>(4,5)</sup> permitiendo definir estrategias de tratamiento individualizadas.

Uno de los hallazgos más relevantes en la biología molecular del cáncer de mama ha sido la identificación de mutaciones específicas, como la del gen PIK3CA, el cual codifica una subunidad del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). Esta enzima participa en la vía PI3K/Akt/mTOR, implicada en procesos celulares como la proliferación, supervivencia, autofagia y angiogénesis.<sup>(6)</sup> La activación aberrante de esta vía se ha asociado con resistencia a terapias hormonales, progresión tumoral acelerada y menor sobrevida.<sup>(7,8)</sup>

En el contexto argentino, Mandó et al.<sup>(9)</sup> analizaron la prevalencia de mutaciones en PIK3CA en pacientes con cáncer de mama, evidenciando una asociación significativa entre la presencia de la mutación y un perfil clínico-patológico más agresivo. Este hallazgo plantea un nuevo paradigma en el enfoque terapéutico, considerando que existen tratamientos dirigidos como los inhibidores específicos del PI3K, entre ellos Alpelisib (Piqray), que han mostrado beneficios en pacientes con esta alteración genética.<sup>(10)</sup>

Por otro lado, la progresión de la enfermedad se define como la aparición de nuevas lesiones o el aumento significativo de las ya existentes, lo cual permite valorar la eficacia de las líneas terapéuticas aplicadas.<sup>(11)</sup> En este sentido, el estatus mutacional del PIK3CA podría considerarse un marcador pronóstico negativo, al asociarse con una progresión más rápida y una menor sobrevida, como han señalado estudios clínicos recientes.<sup>(6,7,12,13)</sup>

En resumen, el abordaje molecular del cáncer de mama ha permitido avanzar hacia un enfoque más personalizado, donde la identificación de biomarcadores como PIK3CA cobra una importancia crucial. Esto permite no solo estratificar mejor a los pacientes en función de su pronóstico, sino también orientar terapias dirigidas que puedan mejorar la calidad de vida y el curso clínico de la enfermedad.<sup>(1,6,9)</sup>

## CONCLUSIONES

La incorporación del conocimiento molecular en el estudio del cáncer de mama ha permitido una mejor comprensión de su heterogeneidad biológica, resaltando la importancia de biomarcadores como la mutación del gen PIK3CA en la determinación del pronóstico y en la elección terapéutica. Su presencia se asocia con un perfil más agresivo y con menor sobrevida, lo que subraya la necesidad de su detección sistemática en estadios avanzados de la enfermedad. En este contexto, los tratamientos dirigidos a inhibir la vía PI3K/Akt/mTOR emergen como una alternativa terapéutica prometedora, contribuyendo al desarrollo de un enfoque más personalizado, eficaz y equitativo en el manejo del cáncer de mama en Argentina y en el mundo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. 9ª ed. Elsevier Saunders; 2015. Cáncer de mama p. 1043-1070.
2. Bosch X, Fillela X. Neoplasias. En: Farreras P, Rozman C, editores. Farreras-Rozman. Medicina interna. 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 2000-2025.
3. Alcaide Lucena, Rodríguez González, de Reyes Lartategui, Gallart Aragón, Sánchez Barrón, García Rubio, Torné Poyatos. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Cir Andal [Internet]. 2021 ;32(2). Disponible en: [https://www.asacirujanos.com/documents/revista/pdf/2021/Cir\\_Andal\\_vol32\\_n2\\_09.pdf](https://www.asacirujanos.com/documents/revista/pdf/2021/Cir_Andal_vol32_n2_09.pdf)
4. Medline Plus. Estadificación del cáncer de mama [Internet]. 2022 . Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000911.htm>
5. Mayo Clinic. Breast cancer staging [Internet]. Mayo Clinic; 2022 Feb 12 . Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/in-depth/breast-cancer-staging/art-20045087>

6. Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Front Oncol* [Internet]. 2022 . Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8987494/>

7. Yamamoto S, Nakagawa K, Matsunaga N, Shibata H, Mori T, et al. Impact of genetic therapy on patient outcomes: a comprehensive review. *J Clin Med* [Internet]. 2022 ;11(14). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9633529/#CR1>

8. Europa Press. Esta es la relación del gen PIK3CA y el cáncer de mama agresivo. *Infosalus* [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.infosalus.com/mujer/noticia-relacion-gen-pik3ca-cancer-mama-agresivo-20211130070946.html>

9. Mandó P, Vidal R, Alonso A, Brosio C, Recondo G, Crimi G, Von Stecher F, Dennighoff V, Perazzo F. Prevalencia de la mutación de PIK3CA en cáncer de mama en la Argentina y su asociación con variables clínico-patológicas. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires; Hospital de Morón, Provincia de Buenos Aires; Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires, Argentina.

10. Breastcancer.org. Piqray (Alpelisib): Efectos secundarios, cómo funciona y más [Internet]. 2023 . Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/terapia-dirigida/piqray>

11. Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico. Remisión, estabilidad y progresión. Situación de la enfermedad [Internet]. . Disponible en: <https://www.cancermamametastasio.es/situacion-de-la-enfermedad/>

12. ¿Qué es el carcinoma in situ y que significa? *Medicina Básica* [Internet]. 2021 . Disponible en: <https://medicinabasica.com/que-es-el-carcinoma-in-situ-y-que-significa>

13. Etapas del cáncer de mama. *Medical News Today* [Internet]. . Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/etapas-de-cancer-de-mama#pronostico>

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

*Redacción - borrador original:* Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

*Redacción - revisión y edición:* Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.