

ORIGINAL

Presence of PIK3CA mutation in patients with stage IV luminal breast cancer and its relationship with rapid progression

Presencia de mutación del PIK3CA en pacientes con cáncer de mama luminales estadio IV y su relación con la rápida progresión

Bruno Franco Santoro¹ , Mónica Casalnuovo¹ 

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

Citar como: Santoro BF, Casalnuovo M. Presence of PIK3CA mutation in patients with stage IV luminal breast cancer and its relationship with rapid progression. South Health and Policy. 2024; 3:120. <https://doi.org/10.56294/shp2024120>

Enviado: 02-08-2023

Revisado: 23-12-2023

Aceptado: 16-06-2024

Publicado: 17-06-2024

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róballo 

Autor para la correspondencia: Bruno Franco Santoro 

ABSTRACT

Introduction: breast cancer is a disease of the mammary gland in which its cells grow and multiply abnormally. In Argentina, there were around 131 000 new cases of cancer, of which approximately 22 000 cases were of breast origin (2020). Although survival is increasing and its mortality rate is constantly decreasing due to great advances, in this work we will mention certain aspects related to rapid progression, increased mortality and lack of response to treatments that are associated with specific genetic mutations. We will address the PIK3CA pathway; one of the most active pathways in breast cancer, its relationship with the prognosis of the disease, resistance mechanisms and response to current treatments.

Method: we will rely on academic literature, publications and our own experiences regarding this pathology, taking 23 patients with stage IV luminal breast cancer from the Lucen Clinic and the Marie Curie Hospital between 1998 and 2001.

Results: 10 of them had the mutation in the PIK3CA pathway (43 %) and 13 did not (57 %). In addition to this, we will evaluate the survival time of the patients by comparing both groups; obtaining results that those who had this mutation had a lower average survival time, around 5-6 months, details that will be analyzed later.

Conclusions: therefore, we will conclude that metastatic breast cancer in stages IV that have the mutation of this gene will have a worse prognosis in terms of their quality of life, due to the chemoresistance generated by having the mutated PIK3CA pathway.

Keywords: Breast Cancer; Specific Mutations; Mortality; PIK3CA; Resistance Mechanisms.

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es una enfermedad de la glándula mamaria en el cual sus células crecen y se multiplican de manera anormal. En Argentina ocurrieron alrededor de 131 000 casos nuevos de cáncer de los cuales aproximadamente 22 000 casos fueron de origen mamario (año 2020). Si bien la supervivencia está en aumento y su tasa de mortalidad está en baja constante debido a los grandes avances, en este trabajo mencionaremos ciertos aspectos relacionados a la rápida progresión, al aumento de la mortalidad y a la falta de respuesta a los tratamientos que se asocian a las mutaciones genéticas específicas. Abordaremos la vía del PIK3CA; una de las vías más activas en cáncer de mama, su relación con el pronóstico de la enfermedad, mecanismos de resistencia y la respuesta a tratamientos actuales.

Método: nos basaremos en bibliografía académica, publicaciones y experiencias propias en cuanto a esta patología, tomando 23 pacientes con cáncer de mama luminal estadio IV de la Clínica Lucen y el Hospital Marie Curie entre.

Resultados: 10 de ellos presentaron la mutación en la vía del PIK3CA (43 %) y 13 no (57 %). Además de esto,

evaluaremos el tiempo de sobrevida de los pacientes poniendo en comparación ambos grupos; obteniendo resultados de que aquellos que presentaban esta mutación, tenían un menor promedio de sobrevida, alrededor de 5-6 meses, detalles que se analizarán más adelante.

Conclusiones: por ende, llegaremos a la conclusión de que los cánceres de mama metastásico en estadios IV que cuenten con la mutación de este gen, van a tener un peor pronóstico en cuanto a su calidad de vida, debido a la quimioresistencia que genera contar con la vía del PIK3CA mutada.

Palabras clave: Cáncer de Mama, Mutaciones Genéticas; PIK3CA; Mortalidad; Mecanismos de Resistencia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer, ya sea de cualquier extirpe, inicia con la transformación de una célula o un grupo celular y finaliza con la curación o la muerte del paciente que padece la enfermedad. Poseen poder de supervivencia, proliferación, diferenciación y expresión de muchas funciones específicas; pero la incapacidad para regularlas termina produciendo una alteración fenotípica con la siguiente transformación maligna. Además del crecimiento local del tumor, es decir del carcinoma in situ, paralelamente se inicia el proceso de metastatización; fenómeno que se produce debido a que las células migran del tumor primario hacia otro sitio en el cual puedan sobrevivir y proliferar en el mismo.^(1,2)

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna más frecuente como causa de muerte, solo superada por el cáncer de pulmón en mujeres. Hoy en día su detección sistemática mediante estudios complementarios de imágenes como ecografías, resonancias y mamografías son una herramienta fundamental para dicha patología, evidenciando como principal signo microcalcificaciones o densidades en las mamas patológicas.⁽³⁾

Casi todas estas neoplasias son de origen adenomatoso y expresan receptores de estrógenos, progesterona y HER2. Por ende, podemos decir que este tipo de cáncer posee una proliferación anormal de células con múltiples aberraciones genéticas, los cuales influyen de un cierto modo a la expresión estrogénica y los genes heredados.⁽⁴⁾ Estos cánceres que poseen receptores estrogénicos, reciben el nombre de luminales y se los pueden diferenciar en distintos grupos siendo los más frecuentes los de tipo A.⁽⁵⁾

Ahora bien, debemos mencionar al gen PIK3CA, siendo un componente importante de las vías de transmisión de señales distales de los receptores de factores de crecimiento. Esta activación aberrante del mencionado gen tiene un papel importante en la carcinogénesis, presentando características distintivas como la proliferación celular, autofagia, apoptosis, angiogénesis y quimioresistencia.^(6,7)

Por último, las mutaciones y amplificaciones de esta vía son los eventos que ocurren con mayor frecuencia en el cáncer y su actividad anormal es un evento transformador en el proceso de la enfermedad, por ende, se la ha descrito como una de las vías más comúnmente interrumpidas en el cáncer, lo que la convierte en una candidata atractiva para la intervención terapéutica. Gracias a ello podremos evidenciar quienes son los pacientes que poseen esta mutación y quienes no; y mediante esto, evaluar cuáles son los pacientes más vulnerables y quienes progresan más rápido en su enfermedad, dependiendo de la presencia de la mutación de esta vía.^(8,9)

Esta ruta es considerada una de las más afectadas por alteraciones genéticas en comparación con cualquier otra. El cáncer de mama es un problema importante para la salud en Argentina, ya que es la primera causa de muerte por tumores en mujeres, anualmente se producen 6100 muertes por esta enfermedad y se estipula que se producirán más de 22 000 nuevos casos por año, lo cual representa el 32,1 % del total de incidencia de cáncer en Argentina.^(10,11) En el año 2022 se registraron 5750 defunciones en mujeres por cáncer de mama, correspondiendo a una tasa bruta de 24,4 defunciones de cada 100 mil mujeres.⁽¹²⁾ A raíz de esto conoceremos mediante la aplicación de conocimientos científicos y experimentales, la relación que tienen los pacientes con las características mencionadas, su presencia o no de la mutación genética del PIK3CA y los tratamientos aplicados a ellos; por ende, obtendremos al final un resultado estadístico de quienes son los pacientes más vulnerables y con peor progresión de la enfermedad, dependiendo de la presencia de esta mutación genética.⁽¹³⁾

Hoy día; debido a la gran incidencia de cáncer de mama y los grandes avances tecnológicos de la medicina y específicamente de la oncología, mediante este estudio, vamos a poder evidenciar los tratamientos óptimos y el estado clínico de los pacientes en los estadios terminales de la enfermedad. Además, nos aportará gran información en cuanto a tratamientos de última generación como lo son los inhibidores de PIK3CA; opción terapéutica para los pacientes de los que hablaremos en este trabajo, debido a que este estudio pretende demostrar que aquellos pacientes que presenten la mutación de este gen van a contar con una peor progresión de la enfermedad y una menor sobrevida.

MÉTODO

El objetivo principal del presente trabajo se basa en demostrar la importancia que puede tener un gen en

dicha enfermedad y, como desarrollando tecnologías óptimas, pueden obtenerse resultados para el bienestar de una gran parte de la población. A su vez, comparar dos grupos de estudio dependiendo de si tienen o no la mutación del PIK3CA para evidenciar así, quienes progresaran más rápido y de qué manera.

Para ello se utilizará información obtenida de historias clínicas de pacientes con cáncer de mama luminal que tengan o no la mutación del gen PIK3CA. Se accedió además a bases de datos como PubMed y Clínica Mayo, para ampliar la información. A raíz de ello, a través de una revisión sistemática de las historias clínicas, encontraremos la manera de evidenciar quienes son los pacientes que progresaran más rápido en cuanto a su enfermedad dependiendo de la presencia de la mutación de este gen.

El estudio se enfoca principalmente en un grupo de pacientes: “mujeres menopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama luminal estadio IV con o sin mutación del PIK3CA”

Se utilizará un método de estudio observacional, donde se observan y registran las variables de interés sin intervenir en su desarrollo; en el cual la selección de estos pacientes se realizó a través de un método de prueba no probabilístico. Esto quiere decir que el investigador selecciona la muestra de manera subjetiva y no al azar, a partir de historias clínicas de pacientes presentes en el sector de oncología clínica del Hospital Marie Curie y Clínica Lucen.

La selección de pacientes se realiza mediante la aplicación de ciertos criterios de inclusión y exclusión de los cuales mencionamos a continuación:

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de mama confirmado y documentado histológica o citológicamente.
- Paciente con enfermedad metastásica o localmente avanzada que no es susceptible de resección curativa.
- Mujeres postmenopáusicas mayores de 60 años o mujeres menores de 60 años con 12 meses de amenorrea, más niveles en plasma o suero de estradiol y FSH dentro de los rangos postmenopáusicos según laboratorios locales, sin toma de anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal.
- Negatividad para HER2.
- Positividad para receptores hormonales, tanto de progesterona como estrógenos.
- Pacientes que se encuentren en buen estado clínico y que sus signos vitales se encuentren dentro de parámetros normales: Frecuencia Cardíaca 80-100 lpm, Frecuencia respiratoria 16-20 rpm, Tensión Arterial 100-130.
- Pacientes con muestra para testear mutación de PIK3CA en taco de parafina.

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo en etapa metastásica o localmente avanzada con cualquier inhibidor del PIK3CA o cualquiera que inhiba esa vía.
- Paciente con incapacidad o falta de voluntad para deglutir píldoras.
- Pacientes con síndrome de mala absorción u otra afección que interfiera con la absorción enteral.
- Paciente con enfermedad inflamatoria intestinal activa o antecedente de la misma.
- Presencia de hepatopatías.
- Presencia de cardiopatías, clínicamente significativa como hipertensión no controlada, antecedentes de ACV, antecedente de infarto, insuficiencia cardíaca o alguna arritmia severa.
- Paciente con requerimiento de oxígeno diario.
- Paciente con enfermedad pulmonar activa sintomática.
- Presencia de afecciones oculares activas.
- Pruebas de VIH positivas.
- Pacientes en terapia crónica con corticosteroides.
- Embarazo o lactancia.

Se plantean variables dentro del estudio, basadas en los criterios mencionados anteriormente, para la recolección de historias clínicas. Dentro de estas variables encontramos: presencia de la mutación genética del PIK3CA, cáncer de mama activo, estadio IV, pacientes luminales y el tiempo de progresión de la enfermedad a la última línea de tratamiento.

Este estudio se lleva a cabo dentro de la práctica pública y privada del sector de oncología clínica dentro de la Ciudad de Buenos Aires.

Se obtendrá la información necesaria a través de búsqueda de bibliografía mediante PubMed, Clínica Mayo, Sociedad Argentina de Oncología, revisión de historias clínicas del hospital Marie Curie y Clínica Lucen, en el cual se tomará un periodo de tiempo de febrero del 2022 a junio del 2024 para la recolección de datos de los pacientes, con un estudio de 10hs. Semanales de revisión sistemática de las historias clínicas desde junio del 2024 a la fecha.

RESULTADOS

Ahora bien... ¿los pacientes con la mutación del gen PIK3CA progresan antes que los pacientes que no tienen esa mutación?

Los resultados se obtuvieron y recolectaron de 23 historias clínicas de distintos pacientes dentro del Hospital Marie Curie y la Clínica Lucen.

Mediante la toma de biopsia y envío de taco de parafina del material tumoral para estudio genético, 10 pacientes resultaron con mutaciones específicas para el gen PIK3CA y los otros 13 restantes no; la mayoría de los pacientes se encontraron en un rango etario similar, rondando los 40-60 años; no presentaban antecedentes de relevancia; todos los pacientes presentaban el diagnóstico de adenocarcinoma confirmado por muestra histopatológica.

De los pacientes 23 pacientes que se tomaron en cuenta para este estudio (100 %), 13 no presentaban la mutación (57 %) y 10 de ellos si (43 %).

De estos 10 pacientes, solo 4 de ellos (40 %), tuvieron una sobrevida de 6 meses, mientras que el resto (60 %) no superaron los 5 meses de sobrevida. En el grupo de los pacientes que no tenían la mutación presente se observó que como mínimo tenían una sobrevida de 12 meses, algunos de ellos llegando al año y medio de sobrevida (18 meses).

Es importante mencionar que se define como tiempo a la progresión de la enfermedad neoplásica en un paciente oncológico, como el tiempo en el que la paciente permanece con enfermedad estable, respuesta parcial o completa en una línea de tratamiento. Por ende, esta es la variable que se utiliza para medir el tiempo que las pacientes reciben cada terapia teniendo o no mutación del PIK3CA. La progresión de enfermedad se define como presencia de lesiones metastásicas nuevas o crecimiento de los diámetros de las lesiones existentes en un 20 %.

Se evidencio entonces que las pacientes con mutaciones específicas presentan peor pronóstico y progresión de enfermedad más rápida.

DISCUSIÓN

Como hoy bien sabemos, la Argentina ocupa el segundo lugar en riesgo de muerte por esta enfermedad. Conocer los factores de riesgo, estar alerta a los síntomas precoces y conocer bien sus tratamientos y respuestas a los mismos son claves para la sociedad en general.

Ahora bien, en lo que corresponde a este estudio, no podemos asegurar que todas las pacientes recibieron los tratamientos indicados en tiempo y forma ya que son pacientes con diferentes accesos a la medicación oncológica; como tampoco podemos asegurar la forma correcta en la que se toma la medicación.

El tamaño de la muestra es otra de las limitaciones que contamos, ya que el acceso al estudio del PIK3CA no fue igual para todas las pacientes y en franca mayoría de estas no se realizó, por lo cual no podían ser parte de nuestra muestra en estudio.

Los hallazgos son comparables con la información médica analizada hasta el momento donde se evidencia mayor letalidad en la rama del PIK3CA mutado, por ende podemos concluir que en Argentina, la herramienta del estatus del PIK3CA nos aporta información pronóstica y predictiva, el estatus del PIK3CA mutado es un factor pronóstico negativo a la fecha y desconocemos el valor predictivo del mismo, ya que dependerá del acceso a terapias que modulen la vía de este gen que actualmente en Argentina es heterogénea por las diferencias existentes en el sistema de salud.

A futuro será importante que el acceso a la determinación se realice en todas las pacientes con cáncer de mama desde el inicio de la enfermedad metastásica ya que contamos con terapias target específicas.

CONCLUSIONES

Este estudio permitió evidenciar que la presencia de la mutación del gen PIK3CA en pacientes con cáncer de mama luminal estadio IV se asocia a una progresión más acelerada de la enfermedad y a una menor sobrevida en comparación con aquellas pacientes que no presentan dicha mutación. Los resultados obtenidos refuerzan el valor pronóstico negativo del estatus mutado del PIK3CA, situándolo como un marcador genético relevante al momento de evaluar la evolución clínica de estas pacientes. Si bien el tamaño reducido de la muestra y las diferencias en el acceso a los tratamientos representan limitaciones, los hallazgos son consistentes con la literatura internacional y respaldan la necesidad de implementar la determinación sistemática de esta mutación en el diagnóstico de la enfermedad avanzada. En este sentido, el acceso equitativo a estudios moleculares y terapias dirigidas se posiciona como un objetivo prioritario para mejorar el abordaje personalizado del cáncer de mama en nuestro país. La identificación temprana de esta alteración genética no solo permitirá optimizar la selección terapéutica, sino también mejorar la calidad de vida y el pronóstico de las pacientes afectadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. 9ª ed. Elsevier Saunders; 2015. p. 1043-70.

2. Bosch X, Fillela X. Neoplasias. En: Farreras P, Rozman C, editores. Farreras-Rozman. Medicina interna. 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 2000-25.
3. Medicina Básica. ¿Qué es el carcinoma in situ y qué significa? 2021 [citado 15 Jul 2024]. URL: <https://medicinabasica.com/que-es-el-carcinoma-in-situ-y-que-significa>
4. 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. 2021 [citado 15 Jul 2024];32(2). URL: https://www.asacirujanos.com/documents/revista/pdf/2021/Cir_Andal_vol32_n2_09.pdf
5. 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. 2022 [citado 15 Jul 2024];11(14). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9633529/#CR1>
6. Medline Plus. Estadificación del cáncer de mama. 2022 [citado 15 Jul 2024]. URL: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000911.htm>
7. Medical News Today. Etapas del cáncer de mama. [citado 15 Jul 2024]. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/etapas-de-cancer-de-mama#pronostico>
8. 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. 2022 [citado 15 Jul 2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8987494/>
9. Mayo Clinic. Breast cancer staging. 2022 [citado 15 Jul 2024]. URL: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/in-depth/breast-cancer-staging/art-20045087>
10. Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico. Remisión, estabilidad y progresión. Situación de la enfermedad. [citado 15 Jul 2024]. URL: <https://www.cancermamametastasis.es/situacion-de-la-enfermedad/>
11. Breastcancer.org. Piqray (Alpelisib): Efectos secundarios, cómo funciona y más. 2023 [citado 15 Jul 2024]. URL: <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/terapia-dirigida/piqray>
12. Europa Press. Esta es la relación del gen PIK3CA y el cáncer de mama agresivo. Infosalus. 2021 [citado 15 Jul 2024]. URL: <https://www.infosalus.com/mujer/noticia-relacion-gen-pik3ca-cancer-mama-agresivo-20211130070946.html>
13. 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.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Curación de datos: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Análisis formal: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Investigación: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Metodología: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Administración del proyecto: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Recursos: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Software: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Supervisión: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Validación: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

Visualización: Bruno Franco Santoro, Mónica Casalnuovo.

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

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