



EDITORIAL

La genómica en cáncer de mama: nuevas perspectivas



Genomics in breast cancer: New directions

Hace un década, la secuenciación «Sanger» y el desarrollo subsiguiente de *microarrays* revolucionaron la investigación en cáncer al facilitar el estudio tanto de alteraciones en la estructura del ADN y la detección de pérdidas de heterocigosidad como de cambios a nivel de expresión génica por medio de la detección de cambios en el transcriptoma celular.

Todo ello facilitó el desarrollo de una nueva clasificación del cáncer de mama basada en criterios moleculares, mejoró el pronóstico y permitió la identificación de biomarcadores (BM) predictivos de respuesta para tratamientos específicos¹.

En el cáncer de mama y basándose en técnicas de secuenciación se han descrito mutaciones «driver» en, al menos, 40 genes. Además, aproximadamente el 20% de los tumores triple-negativos presentan aberraciones somáticas potencialmente accionables incluyendo BRAF V600, alto nivel de amplificación de EGFR y mutaciones de ERBB2 y ERBB3².

PI3KCA y TP53 son los genes más frecuentemente mutados en el cáncer de mama y su frecuencia varía en función del subtipo intrínseco de tumor, siendo más frecuente la primera en los tumores receptores de estrógeno (RE)-positivos y la segunda en los RE-negativos^{1,2}. En el presente número de la revista, podemos leer el artículo de Sanfeliu et al.³ donde se describen alteraciones en el gen PI3KCA, EGFR y BCRA por medio de técnicas de pirosecuenciación en una serie de 60 casos de cáncer de mama «triple negativos». El subtipo intrínseco «triple negativo» en cáncer de mama está constituido por un grupo heterogéneo de tumores para los que las opciones terapéuticas son limitadas. Estudios como el de Sanfeliu abren la puerta a la identificación de BM moleculares pronósticos y predictivos como son mutaciones en PI3KCA, asociadas a expresión de receptores de andrógenos en el 10% de los casos del estudio, mutaciones activadoras de EGFR o hipermetilación del promotor de BCRA1 que permitan identificar subgrupos de pacientes susceptibles de beneficiarse de terapias específicas mucho más dirigidas.

En el mismo sentido, el artículo de Martínez Gómez et al.⁴, también incluido en este número de la revista, investiga el estado del gen BCRA1 en 28 pacientes de cáncer de mama haciendo hincapié en la conveniencia de disponer del resultado de la mutación antes de la toma de decisiones terapéuticas tanto por el impacto directo que la mutación tiene en ellas como en la definición de pautas de seguimiento.

La aplicación de las técnicas de secuenciación plantea, en la práctica clínica rutinaria, algunos retos y cuestiones no solo de orden logístico sino, además, de orden biológico como pueden ser los tumores «adictos» a mutaciones oncogénicas, la heterogeneidad innata del tumor al inicio, con la necesidad que conlleva de terapias combinadas directamente dirigidas a distintas vías aberrantes y la rápida aparición de resistencias¹.

En los últimos años, la secuenciación de segunda generación (NGS) ha jugado un papel fundamental para la comprensión de alteraciones en las vías genéticas implicadas en el cáncer y, probablemente, constituya el inicio de una revolución en la investigación del cáncer de mama. Frente al método de Sanger de secuenciación, la NGS permite la secuenciación en paralelo de un gran número de genes de manera tiempo-efectiva y coste-efectiva, así como la evaluación del transcriptoma con unos niveles de precisión sin precedentes. Otras ventajas de la NGS son la reducción del tiempo de análisis, la escasa cantidad de ADN/ARN necesaria para el estudio y su gran sensibilidad. Aunque la NGS se ha utilizado en tejido fresco preferentemente (del que no siempre se dispone en los servicios de patología), recientemente también se ha aplicado la NGS a tejidos fijados en formol e incluidos en parafina. Los resultados deben ser interpretados con cautela ya que la precisión de la secuenciación depende en gran parte de la calidad del material genético extraído del bloque de parafina⁵. Futuras aplicaciones de la NGS incluyen el descubrimiento de nuevas dianas y el desarrollo de una clasificación más precisa y refinada del cáncer de mama.

Conocer el nuevo lenguaje de la genética, la transcriptómica y la proteómica, incluir sus aplicaciones en nuestra práctica diaria y conocer sus ventajas y limitaciones son retos obligados de la nueva medicina de precisión.

Bibliografía

- [1] Sparano JA, Ostrer H, Kenny PA. Translating genomic research into clinical practice: promise and pitfalls. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*; 2013. p. 15–23, https://doi.org/10.1200/EdBook_AM.2013.33.15.
- [2] Desmedt C, Voet T, Sotiriou C, Campbell PJ. Next generation sequencing in breast cancer: first take home messages. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:597–604.
- [3] Sanfeliu, et al. *Rev Senol Patol Mamar*. 2017;30:141.
- [4] Martínez Gómez, et al. *Rev Senol Patol Mamar*. 2017;30:141.
- [5] Serrati S, de Summa S, Pilato B, Petriella D, Lacalamita R, Tommasi S, et al. Next-generation sequencing: Advances and applications in cancer diagnosis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7355–65.

Laia Bernet Vegué

Servei de Patologia, Hospital Univeritari de La Ribera,

Alcira, Valencia, España

Correo electrónico: bernet.lai@gva.es

22 de noviembre de 2017 23 de noviembre de 2017