

Importancia de la determinación precisa

# ONCOGEN *HER\_2/neu* EN CÁNCER DE MAMA

**EL CÁNCER DE MAMA ES EL TIPO DE CÁNCER QUE LAS MUJERES PADECEN MÁS FRECUENTEMENTE Y LA SEGUNDA CAUSA DE MUERTE DESPUÉS DEL CÁNCER DE PULMÓN. LOS HOMBRES TAMBIÉN PUEDEN DESARROLLAR CÁNCER DE MAMA, PERO LA FRECUENCIA ES BAJA, REPRESENTANDO MENOS DEL 1% DE TODOS LOS CASOS DE CÁNCER DE MAMA. EN ARGENTINA SE DIAGNOSTICAN ENTRE 15.000 Y 18.000 NUEVOS CASOS DE CÁNCER DE MAMA POR AÑO, SI BIEN ESTAS CIFRAS SON ALARMANTES ES MUY IMPORTANTE TENER EN CUENTA QUE REALIZANDO EL DIAGNÓSTICO Y LA CARACTERIZACIÓN MOLECULAR ADECUADA EN UN ESTADIO TEMPRANO, LA TASA DE CURACIÓN DE LA MISMA ES ALENTADORA. EN LA ACTUALIDAD, UNA VEZ REALIZADO EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO INICIAL, EL PRONÓSTICO Y LA DECISIÓN TERAPÉUTICA A SEGUIR DEBEN BASARSE EN LAS CARACTERÍSTICAS MOLECULARES QUE MÁS EN LA EDAD DE LA PACIENTE O EL TAMAÑO DEL TUMOR.**

Junto a otros estudios específicos de rutina, como los receptores hormonales, la determinación del oncogen *HER\_2/neu* van insertándose en la conciencia médica ya que cerca de un 25% expresan anomalías en un gen denominado *HER\_2/neu* manifestadas como amplificación génica.

Escriben



**Luciana Delgado**



**Pablo Sipowicz**



**María Muhlmann**

#### ■ Oncogen *HER\_2/neu*

*HER\_2/neu* (Human Epidermal Receptor) ubicado en el cromosoma 17, es un oncogén que codifica para una proteína caracterizada como un receptor de membrana tipo 1 tirosina-quinasa. Dicho gen se expresa en bajos niveles en muchos tejidos normales, incluyendo el tejido mamario sano, y se cree que regula el crecimiento, diferenciación y muerte celular. Las diferentes investigaciones demuestran que los tumores de mama con *HER\_2/neu* amplificado (mayor número de copias que el normal) tienen mayor agresividad y una mayor frecuencia de recurrencia. Es por esto que su determinación tiene un valor predictivo.

#### ■ Importancia de la determinación de la amplificación de *HER\_2/neu*

Conociendo el status de este oncogen podemos caracterizar al tumor, pero además aquellos pacientes *HER\_2/neu* positivo podrán beneficiarse con una nueva droga terapéutica: "trastuzumab", un anticuerpo contra un epítipo del her-2 que impide su dimerización y por ende la cascada de eventos que esto provoca.

Por ser un anticuerpo es capaz de identificar las células que sobre-expresan el Her-2 y bloquear su sobre-crecimiento. Esta terapia se ha utilizado en distintos protocolos demostrando ser mucho menos tóxica que la quimioterapia convencional equivalente necesaria para controlar estos tumores, mejorando la supervivencia de los pacientes. Es por eso que su determinación también tiene un valor pronóstico.

## ■ Métodos de estudio del *HER\_2/neu*

Los estudios anatomopatológicos no permiten diferenciar la cantidad de copias del oncogen *HER\_2/neu*. Los métodos utilizados durante la investigación sobre este oncogen no son aplicables en la determinación rutinaria. Para el diagnóstico clínico existen dos estudios básicos:

Uno es el de la determinación de los receptores de membrana en las células tumorales por medio a anticuerpos (IHQ = inmunohistoquímica). Este método es relativamente económico pero tiene mayor posibilidad de error dado que su interpretación es más subjetiva por ser un método semicuantitativo.

El segundo es la determinación del número de copias del oncogen en el núcleo celular por el método FISH (Hibridación in situ con fluorescencia). Por ser cuantitativo y objetivo es el recomendado como método de diagnóstico por la FDA (Food and Drug Administration) en EEUU, esencial para suministrar al paciente un diagnóstico certero y como consecuencia proporcionarle una terapia adecuada.

Los tratamientos con trastuzumab son muy costosos. Es de vital importancia, económica y social, el diagnóstico correcto. Pues con el tiempo esa inversión inicial será sustancialmente compensada en salud y en dinero. Sin embargo para llevar a cabo dicho diagnóstico se requiere la utilización de sondas ADN como reactivos. Éstas deben ser importadas a altísimos costos con lo cual este método deja de ser accesible para la mayoría de los pacientes en nuestro país.

## ■ ¿Cómo ayudar a resolver el problema?

En nuestro laboratorio de Citogenética Molecular se ha sintetizado la sonda para la determinación de la amplificación de *HER\_2/neu*, si bien actualmente se encuentra en proceso de optimización esperamos que en poco tiempo se encuentre validada de modo que pueda ser utilizada en clínica como método de rutina reemplazando gradualmente las sondas importadas y ofreciendo precios más adecuados que se adapten a la realidad económica de nuestro país.

## ■ ¿Por qué es necesario un diagnóstico certero?

El método diagnóstico que se utiliza en Argentina hoy en día es Inmunohistoquímico ya que es una técnica sencilla y económica, sin embargo, es una técnica subjetiva y dependiente de la cantidad y calidad de anticuerpo que se utilice.

Cuando por este método no se puede decidir la validez del resultado, se debe recurrir a FISH para obtener una respuesta certera. Los porcentajes de falsos negativos reportados por ICH son variables de un 10 a 20%. Con lo cual esto puede acarrear diferentes problemas, un falso positivo llevará a un tratamiento inadecuado con el consiguiente inconveniente terapéutico y económico y un falso negativo privará al paciente de una terapia adecuada, con el consiguiente problema terapéutico y económico.

## ■ Problema regional

Debido al menor costo en la determinación en Argentina se utiliza el método de IHQ como estudio inicial.

## ■ ¿Qué es el FISH?

Fluorescente *in situ* hybridización, es una técnica citogenética molecular, porque utiliza elementos tanto de citogenética clásica (es decir, conserva estructura y morfología del núcleo, tanto en metafase como interfase) y al mismo tiempo utiliza elementos de biología molecular en la preparación de las sondas.

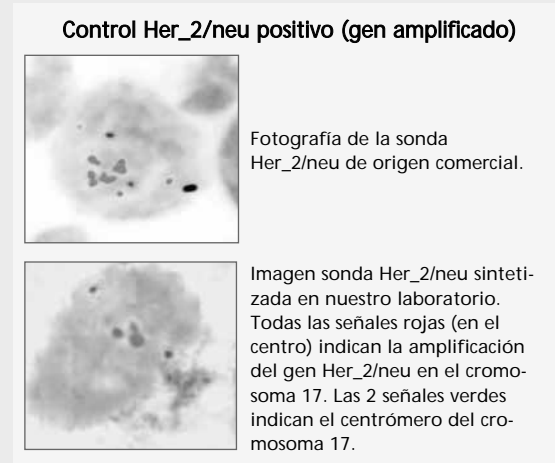
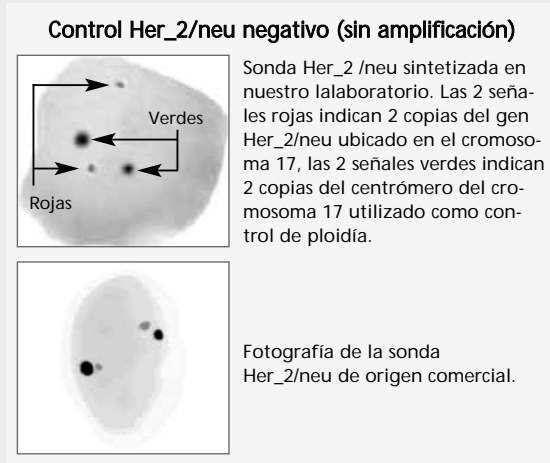
La técnica FISH permite localizar un gen o grupo de genes (llamados target o segmento de ADN) dentro del ADN celular.

Las sondas son fragmentos de ADN cuya secuencia es complementaria al DNA target y son los reactivos que se utilizarán para localizar de forma fluorescente el target de la patología a estudiar.

## ■ Resultados obtenidos en nuestro laboratorio

Como anteriormente se mencionó, en nuestro laboratorio de citogenética Molecular hemos logrado obtener la sonda de *HER\_2/neu* para el diagnóstico, actualmente se encuentra en proceso de optimización y

validación esperamos que en poco tiempo se encuentre al alcance de aquellos que necesiten acceder al mismo. Los resultados preliminares pueden verse en las siguientes fotografías.



## ■ Conclusión

El desarrollo diagnóstico es prevención y ahorro en salud. Tomar conciencia de la necesidad que se genera en nuestro país de contar con reactivos de producción Nacional para el diagnóstico a valores accesibles es de importancia mayor. Es indispensable que los profesionales de la salud puedan acceder y al mismo tiempo ofrecer a los pacientes el mejor diagnóstico y como consecuencia el mejor tratamiento.

Los elevados precios que impone el mercado internacional no se adecuan a nuestro país, muchos planes médicos no cubren estos diagnósticos de precio tan elevado y como consecuencia las pacientes con cáncer de mama no se pueden beneficiar del acertado diagnóstico/tratamiento. Es esta situación con el tiempo verdaderamente un ahorro? No, los costos tanto sociales como económicos del incorrecto diagnóstico/tratamiento son demasiado altos.

La producción de Kits Nacionales es una prioridad para nuestro laboratorio, ayuda al desarrollo de la industria nacional y por supuesto determina un importante beneficio para los pacientes y sus familias.

Actualmente nos encontramos en el proceso de validación de las sondas producidas por nosotros utilizándolas en los mismos pacientes que utilizamos la sonda comercial.

## ■ Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de las siguientes Instituciones: **CONICET - SECYT - CNEA - UNSAM - UB.**

Y de las siguientes empresas: **Halitus Instituto Medico - Lexel medical**

## ■ Referencias generales

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin® (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+ MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:98A.
2. Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Herceptin® (trastuzumab, humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in first-line treatment of HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;50:232A.
3. Molecular Cytogenetics In Metaphase And Interphase Cells For Cancer And Genetic Research, Diagnosis And Prognosis. Application In Tissues Sections And Cell Suspensions. Maria Muhlmann. Mini-Review, *Genetics and Molecular Research* 1 (2002) 117-127. *Revista On-line.*
4. Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy. A review. Fabrice Andre and Lajos Pusztai. *Nature Clinical practice* 2006 Vol 3 N°11.
5. Intratumoral heterogeneity of Her2/neu in invasive Mammary carcinoma using FISH and microarray. Shin et al. *Internacional Journal of Surgical Pathology.* 2006. 279-284.

nota del editor

En el original de autor, las imágenes de este artículo son a color.