



Frecuencia de sobreexpresión del factor Her-2/neu en pacientes con cáncer de mama¹

RESUMEN

Antecedentes: Her-2/neu es un oncogén que al sobreexpresarse se relaciona con un pronóstico clínico pobre y mayor agresividad.

Objetivo: determinar la frecuencia de positividad o negatividad Her-2/neu en pacientes con cáncer de mama posmastectomizadas y su correlación con receptores hormonales.

Material y método: estudio descriptivo, retrospectivo y transversal efectuado en las pacientes a quienes se realizó determinación de Her-2/neu y receptores hormonales en el departamento de Patología entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2009. Se utilizó estadística descriptiva y pruebas de asociación con coeficientes de correlación.

Resultados: se incluyeron 893 pacientes con límites de edad de 24 y 94 años. El 16.7% de los casos sobreexpresó Her-2/neu (150 pacientes). A 4.8% (43 pacientes) se les hizo prueba de FISH y 29 fueron positivas; 179 casos sobreexpresaron y 714 no. Los casos con receptores de estrógeno negativos fueron 23%, receptores de progesterona negativos 28% y los triple negativos 19%. Se aplicó la prueba de la T de Student para variables independientes con edad de $p = 0.294$. Para variables de distribución se recurrió al método de χ^2 de Pearson. Las pacientes con receptores de estrógeno negativos tuvieron una $p = 0.0001$ y con receptores de progesterona negativos $p = 0.0001$, igualmente el triple negativo $p = 0.0001$.

Conclusiones: la relación de receptores hormonales y Her-2/neu es inversamente proporcional; es decir, a mayor negatividad de receptores hormonales mayor sobreexpresión de Her-2/neu.

Palabras clave: cáncer de mama, sobreexpresión del factor Her-2/neu, receptores hormonales.

Frequency factor Her-2/neu overexpression in patients with breast cancer

ABSTRACT

Background: Her-2/neu is an oncogen related with a poor prognosis and high agresivity when overexpressed in breast cancer.

Main objective was analyze the frequency of positivity or negativity of Her-2/neu in patients with breast cancer after surgery and their relationship with hormone receptors.

We performed a longitudinal, retrospective, descriptive and observational trial in all patients

Alex Daniel Mamani-Cancino
María Guadalupe Veloz-Martínez
Ivonne Casasola-Busteros
Christian Moctezuma-Meza
Juan Manuel García-Cebada+

Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 Dr. Víctor Espinosa de los Reyes Sánchez, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Recibido: noviembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

¹ Trabajo ganador del segundo lugar del Premio Dr. Alfonso Álvarez Bravo (investigación básica) a las investigaciones presentadas por escrito en el 64 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, 27 al 31 de octubre de 2013, México, DF.

Correspondencia

Dr. Christian Moctezuma-Meza
mocte26@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Mamani-Cancino AD, Veloz-Martínez MG, Casasola-Busteros I, Moctezuma-Meza Ch, García-Cebada JM. Frecuencia de sobreexpresión del factor Her-2/neu en pacientes con cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex 2014;82:369-376.

included in the Patology Service with a determination of Her-2/neu and hormone receptors analysis, between January 1st 2007 and December 31 st 2009. We used descriptive statistic and association tests with correlation coefficients.

We analyze 893 patients. The age range was between 24 and 94 years. The 16.% of all cases overexpressed Her-2/neu (150 patients). The 4.8% (43 patients) were included in the FISH test resulting in 29 positives to Her-2/neu. There were a total of 179 cases overexpressed. Negative estrogen receptors cases were 23%, negative progesterone receptors cases were 28% and triple negative receptors cases were 19%.

We analyzed independent variables with Student T resulting age with $P = 0.294$. We analyzed distribution variables with Pearson test resulting in negative estrogen receptors with a $P = 0.0001$ negative progesterone receptors with a $P = 0.0001$ and triple negative receptors $P = 0.0001$.

Relationship between hormone receptors and Her-2/neu in proportionally inverse in other words when a high hormone receptors negativity is present there is also a Her-2/neu highly overexpressed.

Key words: Breast cancer, Overexpression of Her-2/neu factor, Hormone receptor

Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de mama varían entre los diferentes países. Las tasas más altas (25/100,000 mujeres) corresponden a: Reino Unido, Nueva Zelanda, Holanda y Uruguay. Las tasas más bajas (10/100,000 mujeres) prevalecen en los países del Este asiático y Latinoamérica. En México, el cáncer de mama es la segunda neoplasia maligna más frecuente en mujeres: 9,490 casos nuevos en 1998 con una tasa de mortalidad de 10.5 por cada 100,000 mujeres con 3,405 muertes. La mayor parte de los diagnósticos se establece en etapas avanzadas de la enfermedad.

La etiología del cáncer de mama es heterogénea y Her-2/neu es el oncogén que con más frecuencia está involucrado. El proto-oncogén Her-2/neu codifica a un receptor transmembrana del factor de crecimiento, que en alrededor de 20 a 30% de los casos está sobreexpresado en el cáncer de mama y se asocia con una conducta biológica agresiva, pronóstico y supervivencia adversos. En estudios recientes se menciona que es un

importante factor predictivo de la respuesta al tratamiento (como marcador de resistencia a la terapia hormonal y como posible marcador de la respuesta a las antraciclinas). El receptor Her-2/neu también es un blanco extra-celular accesible para nuevos tratamientos específicos, como anticuerpos monoclonales humanizados (trastuzumab).

Valor pronóstico y predictivo del oncogén Her-2/neu

El oncogén Her-2/neu se conoce también como c-erbB-2 y codifica a una glicoproteína de 185 kDa, que es un receptor transmembrana de la superficie celular con actividad intrínseca de la tirosina cinasa.¹ La proteína Her-2/neu es extensivamente homóloga y se relaciona con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. De manera similar al receptor del factor de crecimiento epidérmico, la proteína Her-2/neu participa en la proliferación y crecimiento del tejido celular normal.



Al parecer, su expresión no la regula la terapia hormonal.² La amplificación del gen Her-2/neu (aumento en el número de copias) se acompaña de la sobreexpresión de la proteína Her-2/neu (aumento del número de receptores en la membrana celular). Esto ocurre en 25 a 30% de los casos de cáncer de mama; sin embargo, una sobreexpresión de la proteína Her-2/neu, en ausencia de una amplificación del gen, es un fenómeno raro que se reporta en aproximadamente 3% de los casos.³

Primero se observó que la transcripción de múltiples copias del proto-oncogén Her-2/neu en líneas celulares del cáncer de mama incrementaba la producción de la proteína Her-2/neu y la transformación maligna. Múltiples estudios han demostrado que la sobreexpresión-amplificación del Her-2/neu ocurre en 25 a 30% de todos los casos de cáncer de mama humano: estos tumores se correlacionan de manera muy estrecha con la ausencia de receptores esteroides y con un pronóstico clínico pobre y mayor agresividad.^{4,5,6}

En varios estudios de cohorte, con muestras muy significativas y largos periodos de seguimiento, se ha observado que la sobreexpresión-amplificación del Her-2/neu no tiene relación con la expresión de los receptores hormonales, con negatividad en los carcinomas lobulillares, que también son un factor pronóstico independiente con ganglios positivos en el cáncer de mama.^{7,8,9}

Desde el punto de vista histórico, el papel del estado del Her-2/neu ha sido motivo de controversia en el pronóstico de las pacientes con ganglios negativos. Sin embargo, un estudio realizado por Seshadri y su grupo (1993) sugiere que la amplificación del Her-2/neu es un predictor independiente para una corta supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglios positivos y negativos.^{10,11}

Esta observación fue también confirmada en otros estudios, lo mismo que el tamaño del tumor como factor pronóstico independiente.^{12,13}

El concepto del enfoque terapéutico a nivel molecular ha sido objeto de una extensa investigación que ha llevado al desarrollo de terapias específicas por subgrupos de tipos de cáncer de mama: el receptor 2 del factor de crecimiento humano epidérmico (Her-2/neu o *cerbB-2*). Al igual que sucede con la terapia hormonal, el reconocimiento del papel que tiene la amplificación-sobre-sobreexpresión de Her-2/neu en el cáncer de mama ha originado una terapia específica dirigida contra el receptor Her-2/neu.¹⁴

El objetivo principal de este estudio fue: determinar la frecuencia de receptores Her-2/neu y hormonales en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. En forma secundaria: determinar la relación entre los receptores hormonales y el receptor de Her-2/neu en pacientes con cáncer de mama y la relación del tipo histológico del cáncer de mama con respecto a la positividad a Her-2/neu.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. El tamaño de la muestra fue no probabilístico: se incluyeron todas las pacientes vistas en el servicio de Patología diagnosticadas con cáncer de mama entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2009. Se realizó estadística descriptiva, porcentajes y frecuencias.

Pruebas de asociación con coeficientes de correlación. La base de datos del análisis se capturó en el programa SPSS. Se analizó la base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. En el archivo del hospital se recabaron los expedientes y se recopiló la información en las hojas de recolección de datos. Esta información se analizó en el programa SPSS y se obtuvieron las estadísticas correspondientes.

RESULTADOS

Se estudiaron 893 pacientes de entre 24 y 94 años de edad (Cuadro 1, Figura 1). El 16.7% de los casos sobreexpresaron Her-2/neu (150 pacientes) (Figura 2). En total 179 casos sobreexpresaron y 714 no (Cuadro 2). A 4.8% (43 pacientes) se les realizó prueba de FISH y 29 fueron positivos (Cuadro 3). Los casos con receptores estrógeno negativos fueron 23%, receptores progesterona negativos 28% y los triple negativos 19%. (Cuadro 4)

Cuadro 1. Promedio de edad de las pacientes con sobreexpresión de Her-2/neu

Edad	
n	886
Media	52.88
Mediana	52.00
Moda	50
Desviación estándar	12.247
Mínimo	24
Máximo	94

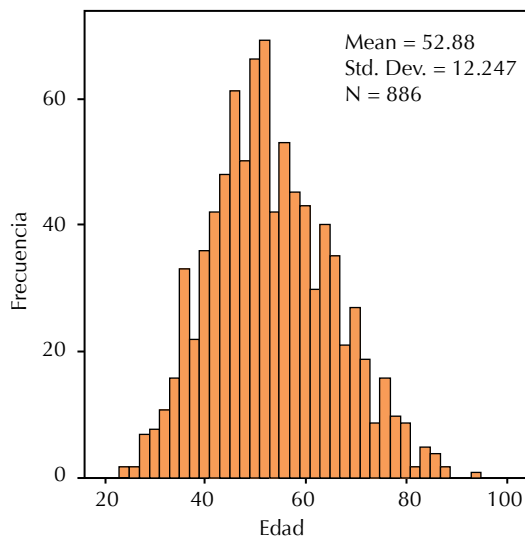


Figura 1. Frecuencia de edad de las pacientes con sobreexpresión de Her-2/neu

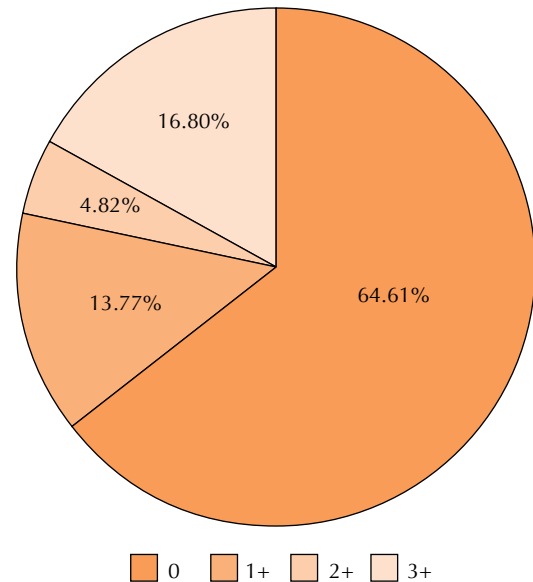


Figura 2. Frecuencia por escala de sobreexpresión de Her-2/neu

Cuadro 2. Frecuencia de sobreexpresión de Her-2/neu.

	n	Porcentaje	Porcentaje válido
Negativo	714	78.7	80.0
Positivo	179	19.7	20.0
Total	893	98.5	100.0
Pérdida	14	1.5	
Total	907	100.0	

Cuadro 3. Resultados de la prueba FISH en pacientes con sobreexpresión de Her-2/neu

	Cantidad	Frecuencia
Negativo	14	32.6
Positivo	29	67.4
Total	43	100.0

Se aplicó la prueba de la T de Student para variables independientes con $p = 0.294$ para la edad. Se aplicó el método de la χ^2 de Pearson

**Cuadro 4.** Relación de receptores de estrógeno con Her-2/neu

			Receptor de Her-2/neu		Total
			Negativo	Positivo	
Receptor de estrógeno	Negativo	n	207	88	295
		% del total	23.6	10.0	33.6
	Positivo	n	497	85	582
		% del total	56.7	9.7	66.4
Total	n		704	173	877
	% del total		80.3	19.7	100.0

para variables de distribución en las que los receptores de estrógenos negativos tuvieron una $p = 0.0001$ y los receptores de progesterona negativos una $p = 0.0001$, igualmente, el triple negativo $p = 0.0001$

La relación de receptores hormonales y Her-2/neu es inversamente proporcional; es decir, a mayor negatividad de receptores hormonales mayor sobreexpresión de Her-2/neu. (Cuadros 5-10. Figura 3-5) Hubo triple negativo en 168 casos (19.2%).

Cuadro 5. Correlación estadística de receptores de estrógeno con Her-2/neu

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por nominal	Phi	-.181	.000
	Cramer's V	.181	.000
N de casos válidos		877	

Cuadro 7. Correlación estadística de receptores de progesterona con Her-2/neu

		Valor	Aprox Sig
Nominal por Nominal	Phi	-.172	.000
	Cramer's V	.172	.000
N de casos validos		877	

DISCUSIÓN

La amplificación de Her-2/neu demuestra una relación en el pronóstico y la predicción de los carcinomas mamarios. Muchos estudios similares lo han demostrado, lo que resulta importante en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado y establecer las características biológicas del tumor. En nuestra población mexicana se encontró una sobreexpresión de aproximadamente 20%, que corresponde a lo demostrado en estudios internacionales; esto es interesante porque en ensayos efectuados en nuestra población se encontró mayor frecuencia.

Cuadro 6. Relación de receptores de progesterona con Her-2/neu

			Receptor de Her-2/neu		Total
			Negativo	Positivo	
Receptor de progesterona	Negativo	n	250	98	348
		% del total	28.5	11.2	39.7
	Positivo	n	454	75	529
		% del total	51.8	8.6	60.3
Total	n		704	173	877
	% del total		80.3	19.7	100.0

Cuadro 8. Relación de receptores de estrógeno y progesterona con sobreexpresión de Her-2/neu

Receptor de progesterona				Receptor de Her-2/neu		Total
				Negativo	Positivo	
Negativo	Receptor de estrógeno	Negativo	Cantidad	168 48.3	72 20.7	240 69.0
			% del total			
		Positivo	Cantidad	82 23.6	26 7.5	108 31.0
			% del total			
	Total		Cantidad	250	98 28.2	348
			% del total	71.8		100.0
Positivo	Receptor de estrógeno	Negativo	Cantidad	39 7.4	16 3.0	55 10.4
			% del total			
		Positivo	Cantidad	415 78.4	59 11.2	474 89.6
			% del total			
	Total		Cantidad	454 85.8	75 14.2	529 100.0
			% del total			
Total	Receptor de estrógeno	Negativo	Cantidad	207 23.6	88 10.0	295 33.6
			% del total			
		Positivo	Cantidad	497	85 9.7	582 66.4
			% del total	56.7		
	Total		Cantidad	704 80.3	173 19.7	877
			% del total			100.0

Cuadro 9. Relación de receptores hormonales con Her-2/neu

			Her-2/neu		Total
			Positivo	Negativo	
Receptores hormonales	Positivos	Cantidad	59	415	474
		% del total	8.3	58.1	66.4
	Negativos	Cantidad	72	168	240
		% del total	10.1	23.5	33.6
Total		Cantidad	131	583	714
		% del total	18.3	81.7	100.0

Cuadro 10. Correlación estadística de receptores hormonales con Her-2/neu

		Valor	Aprox. Sig
Nominal por	Phi	.214	.000
	Cramer's V	.214	.000
n de casos válidos		714	

Al investigar el estado de los receptores hormonales en los tumores con sobreexpresión Her-2/neu se encontró que son dependientes, con una co-

relación negativa débil, por lo que en nuestra población hay mayor frecuencia de negatividad de receptores hormonales en las lesiones con sobreexpresión del Her-2/neu.

El cáncer de mama triple negativo es un estado negativo para receptores estrogénicos y de progesterona y para Her-2/neu. De 10 a 17% de los carcinomas de mama son triple negativo, esto se relaciona con la sobreexpresión de EGFR y ckl I. En nuestra casuística se determinó 19.2%, que

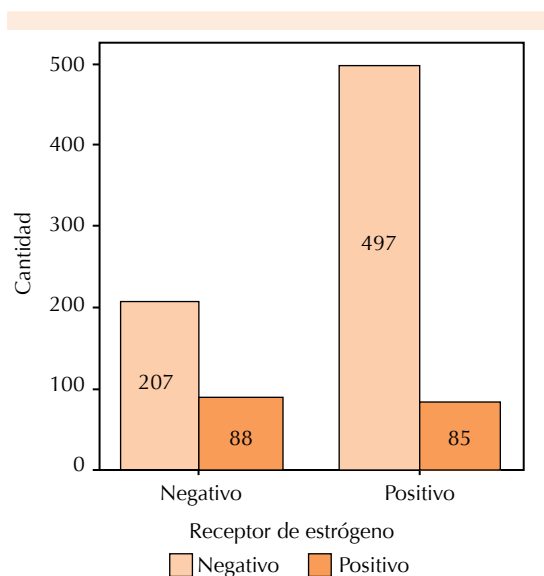


Figura 3. Relación de receptores de estrógeno con Her-2/neu.

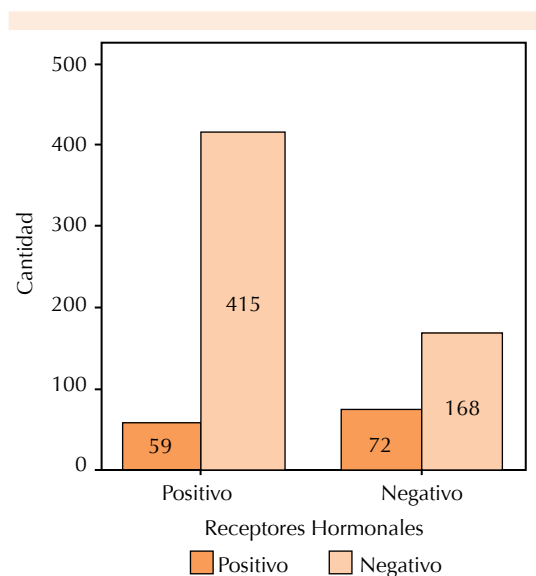


Figura 5. Relación de receptores hormonales con Her-2/neu.

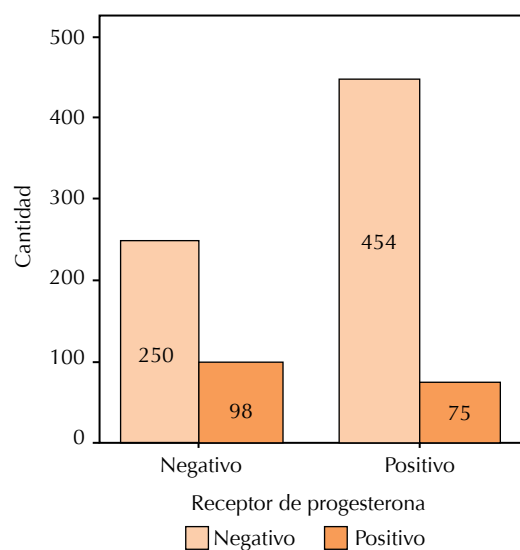


Figura 4. Relación de receptores de progesterona con Her-2/neu.

es importante para decidir la quimioterapia más apropiada.

Para poder tratar a una paciente con cáncer de mama avanzado es necesario establecer las características biológicas del tumor y evaluar el estado de los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y receptor 2 epidérmico humano (Her-2/neu). Her-2/neu se refiere al segundo miembro de esta familia de cuatro receptores. Cuando la dimerización de Her-2/neu se produce se activa el dominio intracelular de esta proteína. Esta activación desencadena eventos moleculares (transducción de señales) importantes para la supervivencia y el crecimiento celular. En experimentos *in vitro* han demostrado que la inhibición de esta proteína puede conducir a la muerte celular. El agente prototipo es trastuzumab, que es un recombinante humanizado de anticuerpos monoclonales anti-Her-2/neu. En las pacientes con cáncer de mama Her-2/neu-positivo este agente dirigido puede utilizarse con eficacia para reducir el tamaño de los tumores, prolongar el tiempo hasta la progresión tumoral e incrementar la supervivencia.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que la edad de las pacientes a quienes se diagnostica cáncer de mama ha disminuido. La frecuencia de sobreexpresión de Her-2/neu en nuestra población es la misma que reporta la bibliografía internacional. La relación de los receptores hormonales y Her-2/neu es inversamente proporcional. En nuestra población la existencia de triple negativo está levemente aumentada.

REFERENCIAS

1. Akivama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986;232(4758):1644-1650.
2. Archer SG, Eliopoulos A, Spandidos D, Barnes D, Lilis L, et al. Expression of ras p21, p53 and c-erbB-2 in advanced breast cancer and response to first line hormonal therapy. *Br J Cancer* 1995;72:1259-1266.
3. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, Slamon DJ. Detection and quantitation of Her-2/neu gene amplification human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1996;13:63-72.
4. Borg A, Baldetorp B, Femo M, Killander D, Olsson I, Ryden S, Sigurdsson H. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. *Cancer Lett* 1994;81:137-144.
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-182.
6. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith WJ, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707-12.
7. Egervari K, Szolosi N, Nemos Z. Immunohistochemical antibodies in breast cancer Her-2/neu diagnostics. A comparative immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Tumour Biol* 2008;29:18-27.
8. Jones A. Combining trastuzumab (Herceptin) with hormonal therapy in breast cancer: what can be expected and why? Royal Free Hospital Clinical Oncology. London. UK, 2003 European Society for Medical Oncology.
9. Persons DJ, Bui MM, Lowery MC, Mark III, Yung JF, et al. Fluorescence in situ hybridization for detection of Her-2/neu amplification in breast cancer: a multicenter portability study. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:41-48.
10. Berns EM, Foekens JA, Staveren IL, Van Putten WL, De Koning HY, Portengen IL, Klijn JG. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment. *Gene* 1995;159:1-18.
11. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. Her-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive. Node positive breast cancer. *Clin Oncol* 2000; 18:3471-3479.
12. De Placido S, De Laurentis M, Carlomagno C, Gallo C, Perrone F, Pepe S, Ruggiero A, Marinelli A, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9: 1039-46.
13. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, Cowan D, Cox K, et al. Comparison of Her-2/neu status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *Clin Oncol* 2005;23:4287-4297.
14. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Femo M, Fuqua SAW, et al. Her-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:4332-4337.
15. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentis M, Lauria R, et al. Her-2/neu overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *Clin Oncol* 1996;10:2702-2708.