



HER2-neu como factor predictivo en el tratamiento adyuvante con trastuzumab del cáncer de mama.

Algunas cuestiones por resolver

GUSTAVO CORTESE

INTRODUCCIÓN

Casi el 25 al 30% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano presentan una alteración detectable del oncogén HER2 y como resultado de esta anormalidad, tienen mayor riesgo de morir como consecuencia de su enfermedad. El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que actúa interactuando con el dominio extracelular del receptor HER2, ha mejorado considerablemente la supervivencia y la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama metastásico.

Cuatro son los protocolos prospectivos de investigación más importantes de esta droga para su aplicación en adyuvancia: *Herceptin Adjuvant* (HERA), *National Surgical Breast and Bowel Project* (NSBP) B31, *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) N9831 y el *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) 006. Estos cuatro grupos reunieron en total una población de más de 13.000 pacientes y al cabo de 3 años demostraron una reducción del riesgo de recaída del orden del 50% entre las pacientes tratadas con esta droga en adyuvancia. Este beneficio fue similar entre los cuatro grupos,

Encargado sección Patología Mamaria. División Ginecología
Hospital de Clínicas
José de San Martín

pese a los diferentes esquemas utilizados en forma estándar en adyuvancia¹. Luego de 2 años de seguimiento, los resultados preliminares del NSABP B31 y del NCCTG 9831 mostraron un beneficio del 30% en términos de sobrevida del tratamiento con trastuzumab.

La amplificación del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-neu) es el único mecanismo documentado de sobreexpresión de este gen, el cual está presente en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama diagnosticados².

La determinación de la sobreexpresión del HER2-neu resulta de utilidad crucial para predecir la respuesta al tratamiento con drogas anti-HER2: trastuzumab y lapatinib. Por lo tanto, resulta sumamente importante contar con un método de detección fiable, certero y reproducible para esta determinación.

Desde los años noventa, momento en que comenzaron a desarrollarse estudios preclínicos para valorar la respuesta al trastuzumab en enfermedad metastásica, se considera que un tumor es HER2 positivo, respondedor a tratamiento anti-HER2, si presenta una alta expresión de su proteína determinada por inmunohistoquímica (IHQ) 3+ o si presenta más de 2 copias del gen, determinadas por FISH. En aquellos casos en que la expresión de la proteína por IHQ resulta dudosa (IHQ 2+), se requiere la confirmación por FISH.

Pero últimamente han surgido algunos interrogantes acerca de los métodos de detección de la anormalidad del HER2 y la predicción de la respuesta al trastuzumab, como veremos a continuación.