

ANÁLISIS MOLECULAR DE LOS MARCADORES EGFR, C-MET, FGFR-1 Y TOP2 α EN BIOPSIAS DE CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE DE MAMA CON AMPLIFICACIÓN DEL GEN HER2, Y SU POTENCIAL VALOR PRONÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Lola Rueda Ruzafa¹, Pablo Román López², María del Mar Palanca Cruz³, Raquel Ramón García³

1. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

2. Departamento de Enfermería, Fisioterapia y Medicina, Universidad de Almería

3. Servicio Andaluz de Salud

Contacto: lolarrzg@gmail.com

OBJETIVO

En este trabajo proponemos analizar el estatus de los genes EGFR, C-MET, FGFR1 y TOP2 α en un grupo de tumores de mama, con objeto de poder establecer criterios de selección de terapias individualizadas combinadas entre agentes anti-HER2 y fármacos dirigidos a los genes objeto de nuestro estudio, por lo que optar por terapias individualizadas puede disminuir el riesgo de recurrencia e incrementar la supervivencia de las pacientes. Hasta nuestro conocimiento, se trata de la primera vez que en un trabajo se estudian estos cuatro genes de manera conjunta, en Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) HER2 positivo.

METODOLOGÍA

Para la evaluación de la expresión genética de los genes a estudiar, se utilizó una serie de 20 carcinomas de mama infiltrantes de tipo ductal pobremente diferenciados, en los que previamente se demostró la amplificación del gen HER2 por estudios de inmunotinción y FISH. El diagnóstico morfológico y la clasificación de cada caso se realizó en preparaciones microscópicas teñidas con hematoxilina y eosina teniendo en cuenta aspectos histopatológicos convencionales de la clasificación de los tumores mamarios de la OMS edición 2012. El control interno de la técnica fue tejido mamario sin cambios neoplásicos. La técnica empleada para estudiar las amplificaciones génicas fue la hibridación in situ fluorescente (FISH), una técnica citogenética de marcaje de cromosomas que permite la visualización y el estudio de anomalías, tales como aneuploidías, deleciones, duplicaciones y translocaciones.

RESULTADOS

En todas las muestras de mama sanas incubadas con las sondas, el patrón normal fue disomía. En las 20 muestras de CDI en las que se estudió el gen EGFR solo un caso presentó amplificación del gen (5%) y 2 (10%) mostraron deleciones del gen. Para el gen c-MET se obtuvieron, 3 amplificaciones (15%). En las pruebas con FGFR1 los resultados positivos fueron 5 amplificaciones (25%) y 7 deleciones (35%). En este último caso los resultados de deleción fueron considerados negativos, pero al aparecer tantos casos, los indicamos como deleciones. En las pruebas para el gen TOP2 α los resultados positivos se obtuvieron en 13 casos, de los cuales 10 (50%) presentaban amplificación (3 de ellas estaban acompañadas de alta polisomía) y 3 deleciones (15%). En este caso nos interesa conocer también el estatus cromosómico de TOP2 α , puesto que se cree que la alta polisomía del cromosoma 17 está fuertemente implicada en la progresión del CDI (Tabla 1).

Paciente	EGFR	c-Met	FGFR1	TOP2 α	FISH positivo (genes)
P01	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	c-MET y TOP2 α
P02	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	FGFR1 y TOP2 α
P03	Negativo	Negativo	Deleción	Positivo	TOP2 α
P04	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	FGFR1
P05	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	TOP2 α
P06	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	FGFR1 y TOP2 α
P07	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	-
P08	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	TOP2 α
P09	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	-
P10	Negativo	Negativo	Deleción	Negativo	-
P11	Negativo	Positivo	Deleción	Negativo	c-MET
P12	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	TOP2 α
P13	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	TOP2 α
P14	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	EGFR, FGFR1 y TOP2 α
P15	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	FGFR1 y TOP2 α
P16	Negativo	Negativo	Deleción	Negativo	-
P17	Negativo	Negativo	Deleción	Negativo	-
P18	Negativo	Negativo	Deleción	Positivo	TOP2 α
P19	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	c-MET y TOP2 α
P20	Negativo	Negativo	Deleción	Positivo	TOP2 α
FISH positivo (número)	1 (5%)	3 (15%)	5 (25%)	13 (65%)	

Tabla 1. Resultados del FISH con las sondas EGFR, c-MET, FGFR1 y TOP2 α en las 20 muestras. Resultados positivos, negativos o deleción (solo indicada para las pruebas de FGFR-1).

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio reflejan, que cada paciente muestra un perfil genético característico, que podría ser de utilidad para plantear terapias individualizadas eficaces. Sería interesante llevar a cabo un seguimiento de la evolución clínica y respuesta a tratamiento en las pacientes incluidas en este estudio, con objeto de poder correlacionarlos con los marcadores analizados.

REFERENCIAS

- Bartlett J, Munro A, Dunn J, Hiller L, Jordan S, Twelves C, et al. Chromosome 17 polysomy (CH17) as a predictor of anthracycline response: emerging evidence from the UK NEAT adjuvant breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat* 2008, 107:20.
- Schildhaus HU, Heukamp LC, Merkelbach-Bruse S, Riesner K, Schmitz K, Binot E, et al. Definition of a fluorescence in-situ hybridization score identifies high- and low-level FGFR1 amplification types in squamous cell lung cancer. *Mod Pathol*. 2012 Nov; 25(11):1473-1480. doi: 10.1038/modpathol.2012.102.
- Fountzilias G, Dafni U, Bobos M, Kotoula V, Batistatou A, Xanthakis I, et al. Evaluation of the prognostic role of centromere 17 gain and HER2/topoisomerase II alpha gene status and protein expression in patients with breast cancer treated with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy: pooled analysis of two Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase III trials. *BMC Cancer*. 2013 Mar 28; 13:163.