Revista Electrónica de Biomedicina
Electronic Journal of Biomedicine

ISSN: 1697-090X

Letters to the Editor / Cartas al Editor

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) Y CÁNCER DE MAMA

Enrique García-Toro, Belinda Reyes Prieto, Maximiliano Rodrigo Gómez de la Bárcena y Pedro de Llano Varela

**Servicio de Anatomía Patológica.
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
Burgos, España.**

egtoro @ hgy.es

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2010;2:62-64.

Sr. Editor:

El cáncer de mama es una enfermedad muy frecuente en la mujer y representa la primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. Sin embargo es una patología muy heterogénea en su comportamiento biológico y en su respuesta a las distintas terapias[1]. Actualmente el pronóstico se establece en base al estadio y grado histológico, pero esto no explica porque tumores semejantes muestran una evolución clínica y respuesta al tratamiento diferentes[2,3]. Seguramente existen diferencias entre los mismos a nivel molecular.

Actualmente se han desarrollado técnicas moleculares ("microarray" o matriz de DNA) que permiten definir grupos de tumores con un retrato o firma molecular semejante y distinta al resto de grupos. Estos grupos parecen ser mucho más homogéneos en cuanto a su comportamiento y respuesta terapeútica que las clasificaciones previas[3-7]. Así se han descrito varios tipos moleculares de los cuales el luminal es el más frecuente, el que tiene un mejor pronóstico y dianas terapeúticas específicas al ser sensibles a la terapia hormonal [3,5].

El tipo basal es menos frecuente (15% del total), con un comportamiento biológico más agresivo y no tiene un tratamiento específico en la actualidad al ser negativo para receptores hormonales y para la diana de trastuzumab (receptor HER-2) [6,8-9]. Se ha observado que los tumores basales muestran sobreexpresión y amplificación de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), sugiriendo que podría ser un marcador de este tipo molecular. Parece claro que la sobreexpresión del receptor EGFR es más frecuente en el carcinoma de tipo basal, pero su nivel de expresión y valor pronóstico en cáncer de mama en general no está muy claro en la literatura[10-12]. Todas las células muestran en su superficie externa receptores de membrana que al ser estimulados por ligandos específicos generan una respuesta intracelular generando cascadas de señales necesarias para la reparación y renovación de las células y tejidos.

El EGFR fue uno de los primeros receptores de membrana descritos. Los receptores EGFR (HER-1) pertenecen a una familia de receptores (HER) compuesta por cuatro miembros homólogos (HER-1, HER-2 neu, HER-3 y HER-4). Cada receptor de este tipo es una glicoproteina transmembrana con tres dominios diferentes: extracelular o de unión al ligando, transmembrana, e intracelular con actividad tirosín-quinasa, la fosforilación de este último origina el inicio de la cascada de señales intracitoplasmática. [13-16]. La sobreexpresión de EGFR (HER-1) es una característica molecular de numerosos tumores humanos sólidos (carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma de ovario, carcinoma colo-rectal, neoplasias del sistema nervioso central, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, etc)[17].

En los últimos años se han desarrollado drogas capaces de inhibir la actividad del receptor HER-1 actuando algunas sobre el dominio extracelular y otras sobre el dominio intracelular (pequeñas moléculas inhibidoras de tirosin-quinasa). Algunas de estas moléculas ya se están utilizando en grupos seleccionados de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y con carcinoma colo-rectal[17]. Algunos estudios señalan que la sobreexpresión de EGFR en el carcinoma de mama se asocia a un peor pronóstico y a una menor respuesta a las terapias habitualmente usadas (quimioterapia y hormonoterapia) [11,18]. Además es posible que en el futuro este grupo de neoplasias de mama con sobreexpresión y amplificación de EGFR puedan ser tratadas con

terapias específicas dirigidas contra el dominio extracelular o sobre el dominio intracelular (pequeñas moléculas inhibidoras de la actividad tirosín-quinasa)[10,19-20].

Por esto son necesarios más estudios para determinar la frecuencia real de la sobreexpresión de EGFR en el cáncer de mama, su relación con los diferentes grupos de neoplasias de la clasificación molecular, su valor pronóstico y predictivo y por último su utilidad como diana terapeútica en casos seleccionados.

REFERENCIAS

1.- Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillet CE, Lakhani SR, Hanby A. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. Histopathology 2006; 49:22-34.

2.- Cáncer de mama. Guía para la gestión integrada de procesos relacionados con el cáncer: "proyecto oncoguías". Consejería de Sanidad. Dirección General de Planificación y Ordenación. Depósito Legal: VA-100/05.

3.- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lonning PE, Borresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS 2001;98:10869-10874.

4.-Nuyten DSA, Chang HY, Brown PO, Van de Vijver MJ. Reproducibility of molecular portraits in early stage breast cancer. Breast Cancer Res 2005;7(Suppl 2): P4.26doi: 10.1186/bcr1156.

5.- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:8418-8423

6.- Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. Hum Pathol. 2006;37:1217-1226.

7.- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA. 2006;295:2492-502.

8.- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res. 2004;10:5367-5374.

9.- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res. 2008;14:1368-1376.

10.- Bhargava R, Gerald WL, Li AR, Pan Q, Lal P, Ladanyi M, Chen B. EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations. Mod Pathol. 2005;18:1027-1033.

11.- Tsutsui S, Kataoka A, Ohno S. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor in recurrent breast cancer. Clin Cancer Res 2002. 8: 3454-3460.

12.- Walter RA, Oearing SJ. Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. Breast Cancer Res Treat 1999.53: 167-176.

13.- Muthuswamy SK, Gilman M, Brugge JS. Controlled dimerization of ErbB receptors provides evidence for differential signaling by homo and heterodimers. Mol Cell Bio1 1999. 19: 6845-6857.

14.- Chan TO, Rittenhouse SE, Tsichlis PN. AKT/PKB and other 03 phosphoinositide-regulated kinases: kinase activation by phosphoinositidedependent phosphorylation. Annu Rev Biochem 1999.68: 965-1014.

15.- Fernández JC, Peréz V. El receptor de EGF (EGFR): una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y sus inhibidores. Biocancer 3, 2006.

16.- Prenzel N, Zwick E, Leserer M. Tirosin kinase signalling in cancer: epidermal growth factor receptor - convergente point for signal integration and clasification. Breast cancer res. 2000, 2: 184 - 190.

17.- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med. 2008;358:1160-1174.

18.- Harris AL, Nicholson S, Sainsbury JR. Epidermal growth factor receptors in breast cancer: association with early

relapse and death, poor response to hormones and interactions with neu. J Esteroid Biochem 1989. 34: 123-131.

19.- Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K, Lameros MBK, Pereira EM, Nesland JM, Lakhani SR, Schmitt FC. Metaplastic breast carcinoma exhibit EFGR, but not HER2, gene amplification and overxpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. Breast Cancer Research 2005;7:R1028-R1035(DOI 1 0.1186/bcr1341).

20.- Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, Fukutomi T, Hirohashi S. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. Am J Surg Pathol. 2000;24:197-202.

AGRADECIMIENTOS: a la Mutua Madrileña y Caja de Burgos por su ayuda para la realización de este trabajo.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Enrique García-Toro.
Servicio de Anatomía Patológica
Complejo Asistencial Universitario de Burgos
Avda. del Cid 96 09005 BUrgos. España
Email: egtoro @ hgy.es

Recibido, 9 de julio de 2010.
Publicado, 29 de julio de 2010