



EN ESTA EDICIÓN:

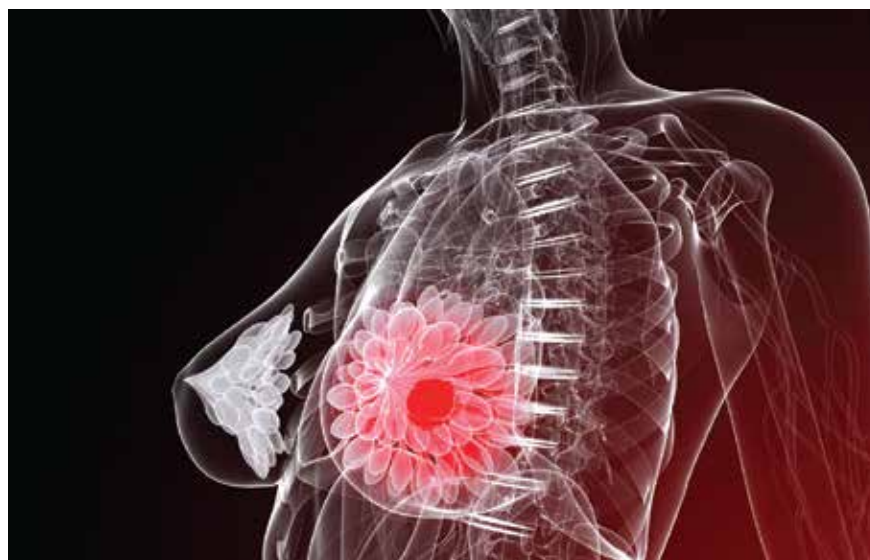
**HER-2
y Cáncer de Mama**

**Diagnóstico molecular
de Tuberculosis**

NotiLABIN

HER- 2 y su papel en la caracterización del Cáncer de mama

Dra. Adriana Carvajal Jiménez
acarvajal@labinlab.com



El cáncer en Costa Rica se ubica como la segunda causa de muerte en el 2011. En particular los carcinomas mamarios son la primera causa de muerte por cáncer en mujeres para el 2010, con una tasa de mortalidad ajustada de 12.04 por cada 100.000 mujeres. Con respecto a la incidencia se ubica como el segundo cáncer de mayor incidencia para el 2008, con tasa ajustada de 44.09 por cada 100.000 mujeres, presentándose en los últimos dos años un comportamiento creciente. De aquí la necesidad de ofrecer nuevos y mejores métodos para la clasificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con esta enfermedad.¹

La biología de los tumores mamarios humanos, así como su respuesta a los diferentes tratamientos es muy diversa. Con el fin de mejorar el diagnóstico y el abordaje terapéutico, se han desarrollado clasificaciones o caracterizaciones con respecto a factores histológicos, grado de metástasis, expresión de receptores de esteroides y factores de crecimiento, genes inducibles por estrógenos, mutaciones y protooncogenes. Cada uno de estos factores aporta información y tiene un valor en el tratamiento y el pronóstico del paciente. Cabe resaltar además la importancia de utilizar en conjunto todas las herramientas moleculares pertinentes en cada caso para tener un panorama

más amplio y ofrecer la atención y el tratamiento idóneo.²

Dentro de este panorama, los investigadores han encontrado que el HER-2 es un proto-oncogen que codifica por una tirosin-quinasa transmembrana que se encarga de dar señales de control de crecimiento y división celular, así como de algunos tipos de reparaciones. Las siglas vienen de: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*, en inglés) también llamado HER2/neu y c-erbB-2. Se ha relacionado este oncogen principalmente con el cáncer de mama y en menor grado a otros tipos de cáncer como de ovario y del tracto gastrointestinal.^{3,4}

Una célula mamaria sana posee dos copias del gen HER-2; en algunos tipos de cáncer de mama se ha podido relacionar el origen del tumor a la presencia de más de dos genes HER-2

que provocan una excesiva transcripción y traducción de la proteína respectiva, lo que da como resultado células con una tasa de crecimiento y de división más alta. La presencia de estos genes no es heredada; aparecen por causa de alteraciones en los procesos de replicación genética, que se incrementan por el envejecimiento celular. No se ha logrado determinar con exactitud si se relacionan otros factores ambientales como el fumado, la contaminación, etc.³

Aquellos casos de cáncer de mama en los que se demuestra la presencia de más de dos genes HER-2 por célula se denominan tumores HER-2 positivos. Un tumor puede clasificarse con respecto a diversos marcadores que se han desarrollado para cáncer de mama y con los resultados se puede establecer una terapia personalizada que aumenta las probabilidades de éxito en el tratamiento. Por ejemplo para muchos

de los tumores HER-2 positivos se puede utilizar como terapia dirigida el Herceptin (trastuzumab). Este medicamento ha mostrado resultados muy favorables en los que se observa disminución en el tamaño del tumor antes de la cirugía, elimina células HER-2 positivas que se han desprendido del tumor y ayuda a prevenir la recurrencia del cáncer HER-2 positivo en los casos de tumores de 2 centímetros o más grandes, o si el cáncer se ha esparcido por nódulos linfáticos.⁴

Existen varios métodos diagnósticos mediante los que se puede determinar si existen más de dos genes HER-2 y así clasificar los tumores mamaros en HER-2 positivos y HER-2 negativos (aquellos que sólo tengan dos copias del gen). El primero utiliza el principio de inmunohistoquímica (IHC) que marca la producción de la proteína HER-2 en el tumor. Los resultados posibles pueden ser 0, +1, +2 o +3; en el último caso se estaría ante un tumor HER-2 positivo. Una segunda técnica emplea la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) en la que se marca el número de copias del gen HER-2 en células tumorales. Si hay más de dos copias del gen se clasificaría el tumor como HER-2 positivo. En el caso del método por FISH se obtiene más información sobre el pronóstico del paciente, ya que a su vez los positivos se pueden clasificar en alto y bajo riesgo. Actualmente se recomienda realizar la prueba FISH para aquellos tumores que den un resultado +2 con IHC.⁵ Un método utilizado actualmente que no requiere de tejido, utiliza la expresión de HER-2 en suero y se mide me-

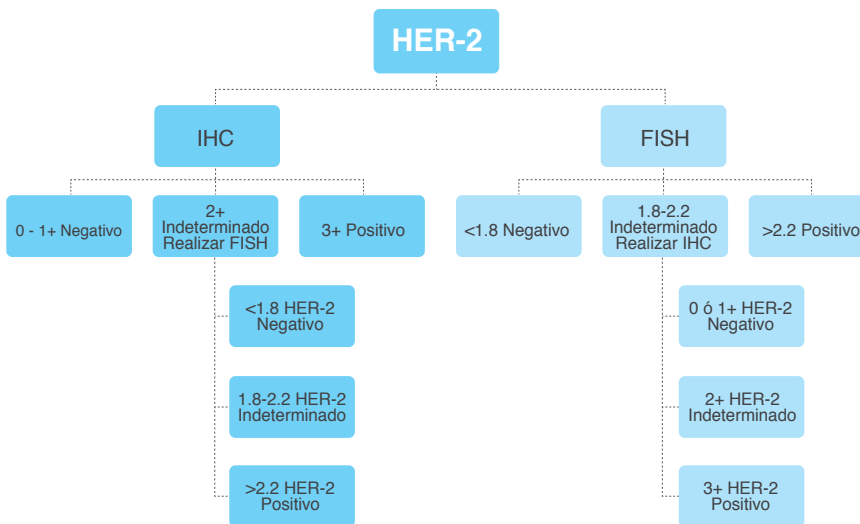


Figura 1. Diagrama de uso e interpretación de la prueba HER-2 por métodos IHC y FISH. Algoritmo basado en el panel de recomendaciones de ASCO/CAP.

dante un ELISA (ensayo inmunoenzimático) y se utiliza como predictor de la respuesta a la terapia y monitor de respuesta a la misma.⁵

En LABIN ofrecemos las tres metodologías, mediante la referencia de las muestras de nuestros laboratorios de referencia en Estados Unidos, con un tiempo de respuesta de 15 a 20 días. Si requiere información sobre las especificaciones en la toma de las muestras, pueden solicitarlas vía electrónica a correo@labinlab.com

Referencias

1. Ministerio de Salud. Plan Nacional para el Control del Cáncer 2011 – 2017 (2012). Primera Edición. San José, Costa Rica: Ministerio de Salud.0
2. Sorlie, T., Perou, C., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., et al. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98,10869-10874.

3. Ignatiadis, M., Desmedt, C., Sotiriou, C., Azambuja, E., Piccart, M. (2009). HER-2 as a Target for Breast Cancer Therapy. *Clin Cancer Res*. 15, 1844-1848.

4. Ross, J., Fletcher, J., Linette, G., Stec, J., Clark, E., Ayers, M., et al (2003). The HER-2/ neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 8,307-25

5. Pauletti, G., Dandekar, S., Rong, H., Ramos, L., Peng, H., Seshadri, R., et al (2000). Assessment of methods for tissue based detection of HER-2/neu Alteration in human breast cancer: A direct comparison of Fluorescence In Situ Hibridization and Immunohistochemistry. *JCO*. 18 (21), 3651-3664.

Dra. Adriana Carvajal Jiménez

Jefe de Laboratorio de Plaza Via San Pablo, Heredia. Es Microbióloga y Química Clínica, graduada de la Universidad de Costa Rica.



Diagnóstico molecular de la tuberculosis

Dr. Ignacio Pacheco Zamora
ipacheco@labinlab.com

Según datos oficiales de la OMS, un tercio de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis* y 4.700 personas mueren cada día por esta infección. La incidencia de la enfermedad ha decrecido sostenidamente en los últimos años, sin embargo, la aparición de cepas multirresistentes (MDR-TB) o extremadamente resistentes (XDR-TB) a los antifímicos se reporta con mayor frecuencia en muchos países, principalmente, aquellos en vías de desarrollo.¹

Según el CDC (siglas del inglés Centers for Disease Control and Prevention), este aumento puede ser explicado por varias causas:

- El mal estado general de los servicios de salud.
- El ensanchamiento de la brecha social y el consecuente empeoramiento de las condiciones de higiene y hacinamiento para gran parte de la población.
- El aumento de los casos de infecciones por VIH/SIDA.

• La baja adhesión al tratamiento con antifímicos.²

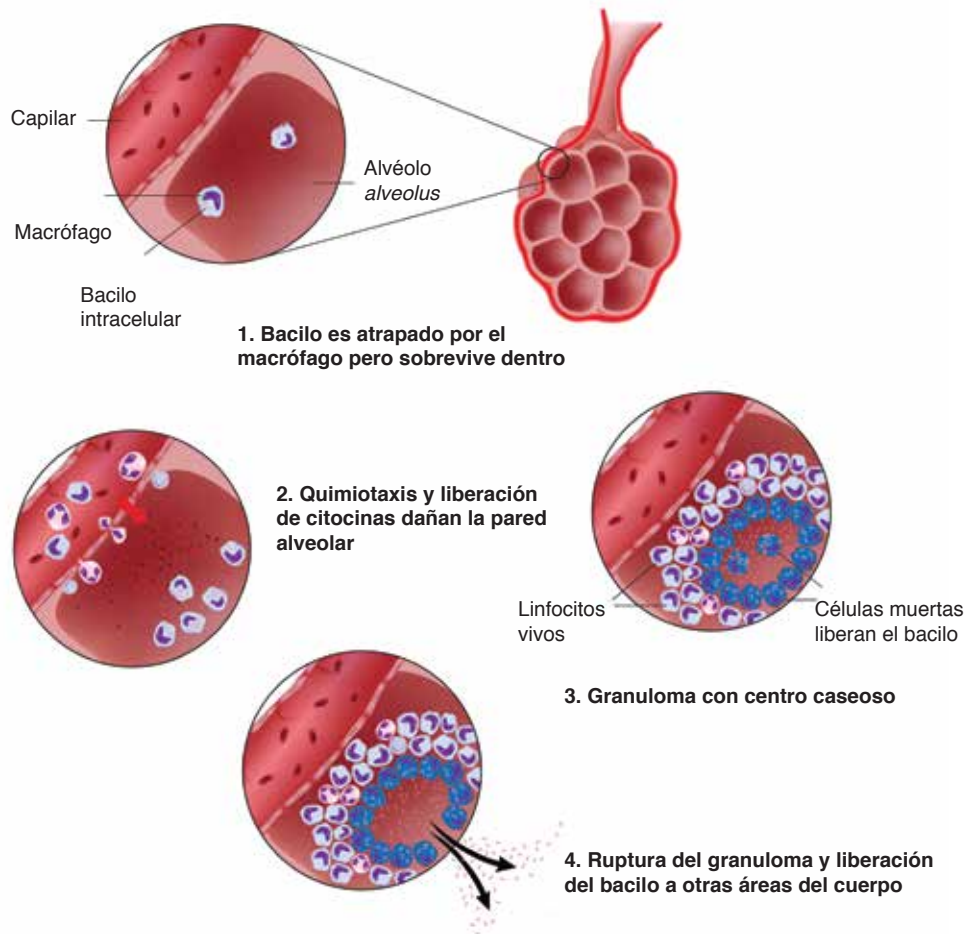
El Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) es el ente encargado de la vigilancia epidemiológica, de la identificación de aislamientos sospechosos y de la realización de las pruebas de bacilo-resistencia (PBR). Según datos oficiales de este centro de investigación, 12 costarricenses de cada 100.000 se enferman con tuberculosis anualmente y de éstos 12,

2.3 casos son fatales.³ Hasta el 2012, sólo se han reportado dos casos de MDR-TB en el país y ningún caso de XDR-TB.^{4,5}

A pesar de estas cifras tan bajas, el país no está exento de presentar más casos de infecciones provocadas por estas bacterias resistentes pues se reportan con mayor frecuencia en países vecinos como Nicaragua y por tanto, con los movimientos migratorios, pueden ingresar al país en cualquier momento. Es por esto que LABIN dispone de la infraestructura necesaria para realizar el cultivo bacteriológico especializado para muestras respiratorias y no respiratorias en busca de *M. tuberculosis*. De obtener un aislamiento sospechoso, LABIN lo reporta al INCIENSA para su identificación bioquímica, la determinación de su perfil de susceptibilidad a los antifímicos y el seguimiento de contactos; de esta manera se contribuye con la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Las pruebas de laboratorio clínico, al lado de la imagenología médica, juegan un papel muy importante en el diagnóstico de la tuberculosis. Dentro de las herramientas tradicionales de apoyo diagnóstico destacan la aplicación de la tuberculina o PPD, la detección de bacilos alcohol ácido resistentes en muestras respiratorias y el aislamiento de *M. tuberculosis* mediante cultivo bacteriológico.

Es conocido que, debido al lento crecimiento de la micobacteria y a la alta potencia de los antifímicos, el médico debe esperar el resultado del cultivo para dar tratamiento a un paciente. Esto puede generar un mayor número de complicaciones a largo plazo en el paciente y, en definitiva, una mayor cantidad de contactos infectados.⁶ Precisamente por esto, LABIN ofrece adicionalmente una prueba de biología molecular que ayuda al médico para el diagnóstico rápido de estas infecciones. Todas las muestras (sean éstas respiratorias o no) con estudio molecular por *M. tuberculosis* son enviadas a nuestro laboratorio de referencia en Estados Unidos. Ahí se realiza una amplificación de una secuencia de inserción (IS 6110) presente en el ADN de los miembros del complejo *M. tuberculosis* a partir de la muestra cruda (e.g: esputos, lavados bronquioalveolares y/o aspirados traqueales, principalmente) mediante una reacción en cadena de la polimerasa con un paso previo de retrotranscripción (RT-PCR). En caso de estar po-



sitiva, el médico no debe esperar un mes por el resultado sino que en cinco días sabe si su paciente necesita tratamiento con antifímicos y en caso de ser así, puede informar rápidamente a las autoridades en salud pública para hacer el seguimiento apropiado de los contactos. De la misma manera se puede realizar la determinación del perfil de susceptibilidad a las drogas antituberculosas de primera línea (e.g: isoniácida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) y de segunda línea (e.g: aminoglicósidos inyectables y fluoroquinolonas) para detectar si la cepa aislada se cataloga como MDR-TB o XDR-TB7.

4. Boza, R., Fuchs, J., & Manley, D. (1996). Tuberculosis multirresistente a propósito de dos casos. Revista Costarricense de Ciencias Médicas, 17, 75-82.

5. Rodríguez, I. (21 de Marzo de 2012). País registra sólo dos casos de tuberculosis resistente a fármacos. La Nación, págs. 10-11.

6. Boehme, C., et al. (2010). Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. New England Journal of Medicine, 1005-15.

Dr. Ignacio Pacheco Zamora

Microbiólogo y Químico graduado de la Universidad de Costa Rica con más de cuatro años de laborar en LABIN.



Referencias:

- Migliori, G., Besozzi, G., Girardi, E., Kliiman, K., Lange, C., Toungoussova, O., y otros. (2007). Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. European Respiratory Journal, 623-626.
- McShane, H. (2005). Co-infection with HIV and TB: double trouble. International Journal of STD & AIDS, 16, 95-101.
- Suárez, M., Quirós, J., Jiménez, E., & Salazar, L. (2010). Diagnóstico molecular de Mycobacterium tuberculosis en cortes histológicos embebidos en parafina: investigación exploratoria. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica, 4, 68-78.

InfoENLINEA

Mujeres con condiciones como artritis y cáncer deben monitorear la caída de los niveles de Vitamina D durante el invierno.

Lea el artículo completo en: <http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/vitamin-d/index.html>

NotiLABIN

Ruth Coto Grijalba
rcoto@labinlab.com

XXI Congreso Latinoamericano de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio

Profesionales de LABIN participaron en importante encuentro internacional

Porque LABIN entiende la necesidad de estar a la vanguardia tanto en las tecnologías y procedimientos al servicio de sus clientes como del nivel de preparación de sus profesionales, recientemente el Dr. Alberto Bonilla, Gerente Científico de LABIN participó en una de las actividades internacionales más importantes en el ámbito de la patología clínica y medicina de Laboratorio de América Latina.

Cada dos años, la Asociación Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio (ALAPAC/ML) realiza un Congreso donde se conjugan las últimas novedades en actualización académica y tecnológica para el campo de la Microbiología. Este año la actividad se desarrolló en el mes de Octubre en la Ciudad de Cancún, coincidiendo con el XLII Congreso Mexicano de Patología Clínica y contó con la asistencia de más de mil participantes, incluyendo conferencistas invitados de 13 países en tres continentes.

“Fue una oportunidad valiosa para compartir experiencias y establecer vínculos con profesionales que representan el estado del arte en diferentes disciplinas del área, tales como



Gestión de Calidad, Biología Molecular, Química Clínica, Hematología e Inmunología. Igualmente nos ha permitido conocer directamente de parte de los representantes de las diferentes casas responsables del desarrollo de equipo y sistemas analíticos, las herramientas más nuevas, precisas y exactas disponibles, que son las que se utilizan en centros de investigación que sirven como referentes mundiales en nuestro campo”, menciona el Dr. Bonilla como corolario de su participación.

Indudablemente estas experiencias continuas de actualización que ponemos a disposición de nuestro personal se traducen en beneficio de médicos y pacientes, tanto mediante la incorporación de nuevos y mejores procedimientos de análisis como por medio de personal preparado para contribuir de una mejor manera al perfeccionamiento de nuestra actividad profesional.

LABIN continua en constante crecimiento

Ya abrió sus puertas la nueva sede de LABIN en la Plaza Comercial de Vindi contiguo a Saint Jude School, en Santa Ana.

Con un horario de:

Lunes a viernes de 6:30 a.m. a 4:30 p.m.

Sábados y Domingos de 8:00 a.m. a 5:00 p.m.

Esta nueva sucursal se suma a las 18 ya existentes.

Se avecinan además la apertura de dos nuevos laboratorios para mayor comodidad de nuestros clientes ubicados en Lincoln Plaza en Moravia y Momentum Pinares, en Curridabat.

Los resultados pueden ser entregados tanto en la sede donde se realizó la prueba como realizar la consulta en línea mediante la página web del laboratorio www.labinlab.com o bien solicitar su envío vía correo electrónico.

LABIN es el laboratorio clínico en el país con más décadas de ofrecer análisis clínicos siguiendo los principios de nuestros fundadores: trato amable, rápido, preciso y profesional.



Ruth Coto Grijalba

Colaboradora de LABIN a cargo del Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas.

Equipo Editor: Dra. Viviana Sánchez Bontempo, Edwin de la Cruz Redmond, Dr. Alberto Bonilla Sequiera y Ruth Coto Grijalba.

Suscríbase a este boletín

enviándonos un correo a la dirección: correo@labinlab.com.

Además recibirá información de nuevas pruebas técnicas y servicios para sus pacientes.

Central: 2273-5400
Servicio a domicilio: 8925-0000

Alajuela • Heredia • San Pablo de Heredia • San Francisco de Heredia
Cariari • Momentum Lindora • Lindora Vindi • Santa Ana • Guachipelín • San Miguel de Escazú
Sabana • San José • Moravia • Guadalupe • Barrio Dent • La Paulina • Sabanilla • José María Zeledón
Curridabat • Momentum Pinares • Tres Ríos

