



MammaSeq

Panel para diagnóstico molecular en cáncer de aparato femenino

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en la mujer y una de las principales causas de muerte por esta enfermedad en el mundo.

La complejidad celular y genética han dificultado el desarrollo de tratamientos efectivos contra esta enfermedad. Por un lado, aunque todas las neoplasias mamarias tienen un componente genético, menos del 15% se asocian a síndromes hereditarios. Por otro lado, la heterogeneidad celular condiciona a la necesidad de atacar componentes celulares como parte del tratamiento de esta enfermedad.

La evaluación histológica ha sido clave para el diagnóstico y la clasificación de los subtipos de cáncer de mama. Sin embargo, en los últimos años, hemos presenciado la incorporación de técnicas de biología molecular dentro del abordaje diagnóstico de esta enfermedad.

Métodos por PCR han reemplazado a la inmunohistoquímica como métodos para analizar la expresión de receptores de hormonas y factores de crecimiento (HER2, ER, PGR) en la estratificación del cáncer de mama. Sin embargo, estas técnicas no brindan información terapéutica en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica y no informan sobre el trasfondo hereditario del tumor.

La secuenciación masiva paralela (NGS) ha revolucionado la forma en que estudiamos el cáncer de mama pues además de permitir la identificación de mutaciones accionables con terapias dirigidas, ofrece la posibilidad de identificar el origen genético adquirido (somático) vs hereditario (germinal) de la enfermedad. Sin embargo, no existen en el mercado pruebas por NGS con capacidad de caracterizar simultáneamente estos dos parámetros, en cáncer de mama y ovario.

MammaSeq: Innovación en el diagnóstico molecular y terapéutico del cáncer de mama y ovario

Image Health ha desarrollado MammaSeq, el análisis más completo por NGS para estudio molecular de cáncer de mama y ovario que realiza la secuenciación exónica total de los principales genes accionables con terapias dirigidas, y asociados al desarrollo del cáncer de mama y ovario hereditario.

Estos incluyen mutaciones frecuentemente reportadas a síndromes de predisposición primaria (PALB2, BRCA1/2 y síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario, HBOC) o asociadas al desarrollo de cáncer de mama como parte de síndromes de penetrancia sistémica (Fanconi, Li Fraumeni, etc.).

El sofisticado sistema de análisis bioinformático empleado en MammaSeq permite determinar con precisión la frecuencia de expresión alélica, lo que permite estimar estado de expresión homo o heterocigótica de la enfermedad.

La evaluación de genes y síndromes de predisposición genética permite, en una misma prueba, identificar pacientes cuyos familiares están en riesgo de desarrollo genético. Esto refleja un beneficio agregado de MammaSeq, los familiares para prevenir o detectar de forma temprana, el desarrollo de cáncer.

MammaSeq como herramienta para establecer terapias dirigidas en cáncer de mama y ovario

Los tratamientos convencionales del cáncer de mama se han basado en la detección del estatus de expresión de receptores de la familia del EGF y de receptores de hormonas. Sin embargo, los avances en medicina genómica han logrado extender el arsenal terapéutico hacia blancos dirigidos.

MammaSeq integra la precisión del diagnóstico genético con la versatilidad de la identificación de terapias personalizadas dirigidas. MammaSeq analiza las principales variantes génicas asociadas con el desarrollo del cáncer (SNV, SV, InDels, fusiones), en todos los genes para los cuales se han desarrollado terapias dirigidas. Estas incluyen:

- **Familia de receptores del factor de crecimiento epidermal:** El diseño del panel de MammaSeq identifica mutaciones que afectan la función o alteraciones en el número de copia de los receptores HER1 (EGFR), HER2 y HER3. Estas alteraciones son relevantes para evaluar resistencia o guiar tratamiento con inhibidores de estos receptores como lapatinib, trastuzumab, pertuzumab entre otros.
- **AKT/mTORC:** La activación de la vía PI3K/AKT/mTORC1 se relaciona con resistencia al tratamiento con inhibidores de estrógenos o aromatasa, por lo que la identificación de mutaciones en estas vías guía el uso de everólimus o el recientemente aprobado inhibidor de PIK3CA, alpelisib, para el manejo de cáncer de mama.
- **CDK4/6:** Las mutaciones que afectan la función de CDK4 o CDK6 se asocian con resistencia al tratamiento endocrinológico. MammaSeq permite la identificación de variaciones en el número de copias, lo cual es relevante para identificar pacientes candidatos a palbociclib.
- **ERS1:** Mutaciones en los genes que codifican a los receptores de estrógeno (E380Q, L536P, V392I, etc.) se asocian a resistencia a inhibidores de ER.
- **Defectos en la reparación de ADN por la vía de recombinación homóloga (HR):** Los defectos en los genes codificantes a proteínas de la vía de HR del ADN como BRCA1/2, PALB2, RAD51 entre otros, confieren sensibilidad a las células mutadas a agentes platinados como oxiplatino. Además, las mutaciones en la vía HR hacen propensas a las células al proceso de letalidad sintética, confiriendo sensibilidad a los inhibidores de PARP.
- **Inmunoterapia:** MammaSeq incluye la evaluación de carga tumoral, inestabilidad microsatelital y expresión de PD-L1 para guiar decisiones sobre uso de inmunoterapia con inhibidores de chequeo inmunológico. Incluye además MDM2 y STK11, los cuales han sido considerados marcadores de resistencia a pembrolizumab.

Consideraciones adicionales

MammaSeq está indicado en pacientes con cáncer de mama y / u ovario en fase clínica >III, en enfermedad recurrente o metastática.

MammaSeq no reemplaza el uso de pruebas de expresión génica o histológicas para evaluar expresión de HER2, ER, PGR u otros, para el diagnóstico del subtipo celular de cáncer de mama.

Los resultados se enlistan en un **reporte breve y conciso**, alineado al diagnóstico histopatológico que incluye subclasificación molecular, genes de resistencia y terapias dirigidas recomendadas, así como susceptibilidad a inmunoterapia.