Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Ile655Val del gen *HER2* y su posible valor predictivo en pacientes con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Martha Orozco-Quiyono[1], Fidel Espinoza-Contreras[2], A. Sergio Rodríguez-Cuevas[3] y Aura Argentina Erazo Valle-Solís[4]*

[1]División de Investigación Biomédica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE; [2]Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco; [3]Instituto de Enfermedades de la Mama (FUCAM); [4]Subdirectora de Enseñanza e Investigación, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México, México

Resumen

El cáncer de mama es un problema de salud pública que representa la 1.ª causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas de 20 años y más (14.8%). Las metástasis se presentan en un 7% al momento del diagnóstico y generalmente se dirige a órganos vitales como pulmón, cerebro, hígado y tejido óseo, lo que nos lleva a la necesidad de contar con métodos que nos permitan diagnosticar tempranamente este fenómeno que se relaciona con peor pronóstico de esta enfermedad. Nosotros estudiamos el polimorfismo en el codón 655 del gen HER2 *que resulta del cambio de una isoleucina (ATC) a una valina (GTC). Este codón se encuentra localizado en la región transmembrana y puede afectar la función de este gen cuando se encuentra el alelo mutado valina, incrementando la activación cinasa de la proteína de* HER2*, contrario al efecto cinasa decreciente con el alelo leucina. Nuestros resultados reportan que los casos presentaron una diferencia significativa (p = 0.0006) del genotipo isoleucina/valina (I/V) y valina/valina (V/V) en comparación con los controles, en los cuales el genotipo predominante fue isoleucina/isoleucina (I/I).*

Palabras clave: *Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Genética. Mutación.*

Ile655Val of the HER2 *gene and its possible predictive value in patients with hereditary breast and ovarian cancer syndrome*

Abstract

Breast cancer is a public health problem that represents the 1st cause of cancer death in Mexican women aged 20 years and over (14.8%). Metastases occur in 7% at the time of diagnosis and are usually directed to vital organs such as lung, brain, liver and bone tissue; which leads us to the need to have methods that allow us to diagnose early this phenomenon that is related to a worse prognosis of this disease. We studied the polymorphism at codon 655 of the HER2 *gene that results from the change of an isoleucine (ATC) to a valine (GTC), this codon is located in the transmembrane region and may affect the function of this gene when the allele mutated valine, increasing the kinase activation of the* HER2 *protein, contrary to the decreasing kinase effect with the leucine allele. Our results show that the cases presented a significant difference (p = 0.0006) from the isoleucine/valine and valine/valine genotypes compared to controls, in which the predominant genotype was isoleucine/isoleucine.*

Key words: *Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Genetics. Mutation.*

Correspondencia:
*M. Orozco-Quiyono
E-mail: morozco11@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 22-10-2017
Fecha de aceptación: 14-04-2018
DOI: 10.24875/j.gamo.M18000140

Gac Mex Oncol. 2018;17:108-113
www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2018 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

INTRODUCCIÓN

Los aspectos genéticos del cáncer, en general, han tomado gran relevancia en la actualidad. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2016), los tumores malignos de mama se considera como el cáncer de mayor presencia en mujeres mexicanas de 20 años y más (19.4%), es decir, que tres de cada diez mujeres en este rango de edades presentan cáncer de mama, con una tasa de mortalidad de 15 defunciones por cada 100,000 mujeres de 20 años de edad y más. La incidencia de cáncer de mama en el año 2015 en la población de mujeres de 20 años y más fue de 14.80 casos nuevos por cada 100,000 habitantes[1].

Las metástasis se presentan en un 7% de los casos al momento del diagnóstico y generalmente se dirigen a órganos vitales como pulmón, cerebro, hígado y tejido óseo. También se sabe que cuando el carcinoma de mama está confinado a la glándula mamaria, la curación obtenida es de más del 90% de los casos[1]. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo depende de la extensión del tumor primario a órganos vitales (viscerales y cerebro), lo que disminuye la supervivencia hasta menos del 20% a cinco años y, dado que las actuales fuentes predictivas del comportamiento clínico del cáncer de mama a desarrollar metástasis (p. ej., estado de ganglios linfáticos y grado histológico) han sido poco exactas, se están llevando a cabo investigaciones para encontrar otros marcadores predictivos de esta complicación fatal. Los casos con el mismo estadio de la enfermedad pueden presentar marcadas diferencias en la respuesta al tratamiento y, sin embargo, las pacientes sometidas a quimioterapia o terapia hormonal reducen el riesgo de metástasis en aproximadamente un tercio. Los tratamientos adyuvantes de esta neoplasia basados en las características histológicas y clínicas (T, N, M) mejoran hasta el 90% la supervivencia de las pacientes en etapas clínicas tempranas y ganglios negativos. Sin embargo, los avances en la clasificación molecular del cáncer de mama en los últimos años en cuatro tipos: luminal A, luminal B, HER 2, *basal like* y triple negativo, han sido de ayuda para mejorar el tratamiento selectivo de acuerdo a esta clasificación. Los tumores luminales tienen receptores hormonales positivos, los HER2, expresión de HER2 y los *basal like* o triple negativos no expresan ni receptores hormonales ni HER2. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico y el *basal like* el de peor[2].

La metástasis[3] se define como el progresivo crecimiento de células en un sitio que es discontinuo del tumor primario; las células cancerígenas se pueden diseminar a órganos distantes por medio del torrente sanguíneo y/o linfático.

El gen *HER-2* es un protooncogén también conocido como *ERBB2*/*HER2*/*Neu*[4] que pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y juega un importante papel en la fisiopatología del crecimiento celular, diferenciación y desarrollo de tejidos, así como en el proceso de oncogénesis y metástasis. El gen *HER*2 se localiza en el cromosoma 17(q11.2-12) y codifica para una glucoproteína transmembrana de 1,255 aminoácidos (185 Kd) que activa la tirosinacinasa.

En 1986, Yamamoto, et al.[5] describieron la relación de la sobreexpresión del gen *HER2* con procesos neoplásicos que era secundarios a un transcrito truncado de 2.3 Kb (4.6 kilobases transcrito normal), resultado de la deleción de gran parte del dominio extracelular de unión al ligando, que producía un receptor oncogénico constitutivamente activo que estimulaba la proliferación celular aún con concentraciones bajas de factor de crecimiento epidérmico (*EGF*) y hormonas relacionadas.

La sobreexpresión del *EGFR* puede afectar al fenotipo celular y contribuir a su transformación. Esta sobreexpresión del gen *HER*2 se debe generalmente a la amplificación del gen, aún con el número de copias normales del gen; esto último es explicable por la sobrerregulación transcripcional o la modificación postranscripcional.

En la mayoría de los casos, la sobreexpresión del gen *HER*2 se ha relacionado con un comportamiento agresivo del cáncer de mama, con un pronóstico pobre y con una baja supervivencia. Recientemente se han descrito los polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) en el protooncogén en la región que codifica para el dominio transmembranal de la proteína localizado en los codones 654[5] y 655[6-8] y cuyas frecuencias alélicas para el alelo silvestre Ile/Ile se reportan de 0.782 y para los alelos silvestre/mutado de Ile/Val de 0.206, también denominados B1 y B2 respectivamente de acuerdo con la Nomenclatura de la Base de Datos del Genoma. Así mismo, se describe un alelo raro conocido como B3 que es Val/Val (ambos mutados), cuya frecuencia alélica es de 0.012.

Xie D, et al.[9] sugieren que el polimorfismo en el codón 655 del gen *HER2* está asociado a un aumento en el riesgo de cáncer mamario, particularmente en mujeres jóvenes (<45 años) y en un metaanálisis se observó un menor riesgo en mujeres orientales en comparación con el riesgo mayor de las mujeres

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

occidentales[10], y que se puede utilizar como indicador de susceptibilidad genética para el cáncer mamario. Sin embargo, este mismo polimorfismo no resultó asociarse a mal pronóstico en un estudio realizado en pacientes australianas con cáncer de ovario[11]. El polimorfismo en el codón 655[12] específicamente resulta del cambio a una valina (GTC) de una isoleucina (ATC), este codón se encuentra localizado en la región transmembrana y estudios *in vitro* de este polimorfismo han demostrado que puede afectar la función del gen *HER2* cuando se encuentra el alelo mutado valina, incrementando la activación cinasa de la proteína de *HER2*, siendo contrario el efecto cinasa decreciente con el alelo leucina[13]. En algunos grupos étnicos, como en las mujeres Ashkenazi, se reporta que el polimorfismo 1655V del gen *HER2*, el alelo mutado valina, se asocia a un incremento de cáncer de mama. La frecuencia del heterocigotos de isoleucina-valina y del homocigoto valina-valina en mujeres chinas fue del 21.7 y del 0.3% respectivamente, porcentajes muy por debajo de los reportados en mujeres caucásicas (40 y 12%, respectivamente). Estos datos coinciden con las observaciones reportadas en otros estudios de que las mujeres chinas presentan un bajo riesgo de padecer cáncer de mama con respecto a las mujeres caucásicas, lo que nos demuestra una vez más que las frecuencias alélicas son diferentes según la población que se estudie[9-22]; por lo tanto, los resultados de una población estudiada no se pueden transpolar a otras. Lo cierto es que con respecto a los polimorfismos de *HER2* los resultados han sido contradictorios e incluso se han relacionado inversamente con el riesgo de cáncer de mama, sobre todo en mujeres mayores (> 45 años)[23].

La asociación de ciertos polimorfismos con tumores en órganos determinados podría estar relacionada con la susceptibilidad del cáncer de mama a desarrollar metástasis a distancia en órganos específicos, según sea el tipo de polimorfismo que se encuentre presente.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio piloto y el diseño del proyecto de investigación es de tipo prospectivo, observacional, descriptivo y abierto de casos y controles. Se realizó en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del ISSSTE y en colaboración con el Instituto de Enfermedades de la Mama (FUCAM). El estudio se llevó a cabo en muestra de sangre periférica de 31 pacientes que aceptaron participar en el estudio, después de haber firmado la carta de consentimiento y de comprobar que cumplieran con los criterios para el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH) según el Consenso de Mama en 2010 de Colima[24], entre los que se encuentran: pacientes menores de 40 años, bilateralidad del tumor, y antecedentes de cáncer de mama en familiares de primero y segundo grado, entre otros. Este grupo de pacientes cursa con peor pronóstico relacionado con la menor edad de presentación del cáncer, que generalmente se traduce en metástasis. Los controles se obtuvieron de la base de ADN del Servicio de Medicina Genómica del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

Extracción de DNA total y cuantificación

Se llevó a cabo utilizando el kit para extracción de ADN de muestras biológicas, de Qiagen (protocolo DNeasy 96™) siguiendo las instrucciones del fabricante. Una vez extraído, se cuantificó su cantidad total en cada muestra usando un método espectrofotométrico (NanoDrop™).

Elaboración de geles de agarosa para confirmar integridad de ADN total

Alícuotas correspondientes se sometieron a electroforesis en geles de agarosa, en las condiciones debidas, y después se visualizaron los geles a través de un transiluminador de luz ultravioleta (UV), se capturaron las imágenes y se analizó su integridad.

Análisis de la mutación

La determinación del SNP en el segmento transmembranal de la proteína del gen *HER2* se determinó amplificando el segmento de ADN acorde al codón 655, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguido de la técnica de RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*)[25]. El segmento transmembrana corresponde a un fragmento de 148 pb, este segmento fue amplificado mediante PCR, usando los oligonucleótidos específicos para el gen; HER2 655 Forward 5'-AGAGCGCCAGCCCTCTGACGTCCAT-3' y HER2 655 Reverse 5'TCCGTTTCCTGCAGCAGTCTCCGCA-3'[13] de la marca Invitrogen™. Se utilizó un termociclador Gradient Palm-Cycler™ de la marca Corbett Research. Los productos de la PCR fueron sometidos a electroforesis en gel de agarosa al 2% (UltraPure™ Agarose Invitrogen™ Cat. No 16500-500) teñidos con bromuro de etidio (Et-Br) y visualizados bajo luz UV en un transiluminador con el único fin de comprobar la integridad y especificidad. Para el

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

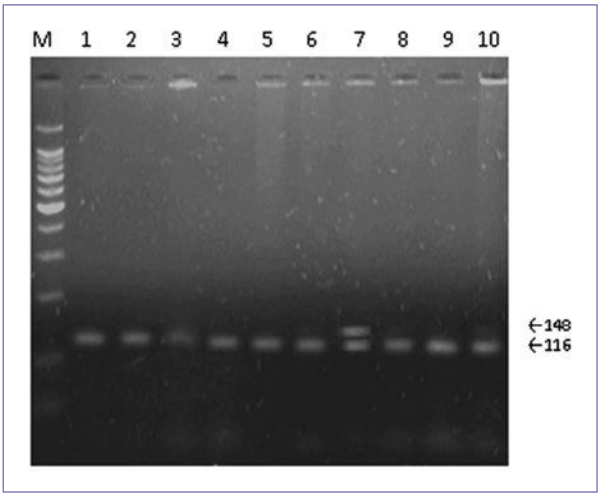

Figura 1. Se observa el gel de PCR-RFLP de alguno de los casos con CMOH, la mayoría son homocigotos para la mutación G>A y solo el caso 7 fue heterocigoto para el alelo silvestre y el mutado.

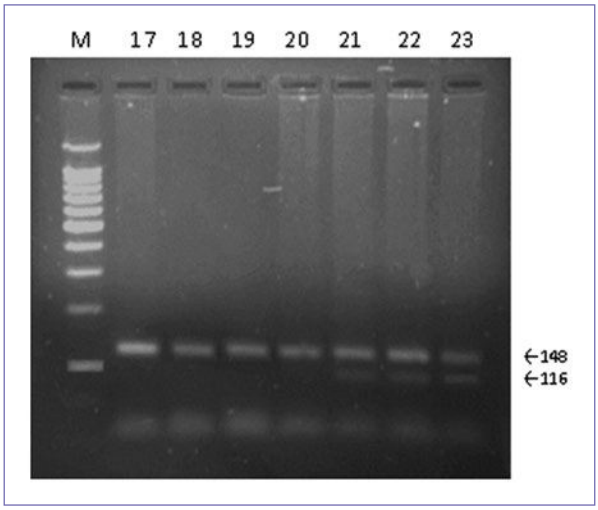

Figura 2. Se observan algunos controles de PCR-RFLP del polimorfismo Ile655Val del gen *HER2* y su genotipo que muestra el homocigoto silvestre y tres controles heterocigotos para el cambio de G>A (21,22,23).

Tabla 1. Distribución de los genotipos de los casos de CMOH

Homocigoto Ile/Ile	7
Heterocigoto Ile/Val	5
Homocigoto Val/Val	12
Total	24

Tabla 2. Distribución de los genotipos de los controles sin cáncer

Homocigoto Ile/Ile	19
Heterocigoto Ile/Val	4
Homocigoto Val/Val	1
Total	24

análisis de RFLP, el producto de la PCR se sometió a digestión enzimática con la endonucleasa de restricción B*sm*AI (New England BioLabs Cat No R0529S). De la digestión de la endonucleasa B*sm*AI se obtienen dos fragmentos, uno de 116pb y otro de 32pb para el alelo mutado valina (GTC), el cual corresponde a uno de los sitios de reconocimiento de la enzima 5'-GTCTC (N_1)...3', en cuanto al alelo silvestre isoleucina (ATC), no hay reconocimiento por parte de la enzima, por lo que permanece intacto el fragmento de 148pb.

RESULTADOS

Los casos en total fueron 31 pacientes con criterios para SCMOH; se excluyeron del estudio siete casos por no contarse con ADN suficiente para su estudio. Se contó con un total de 24 casos y 24 controles.

En las tablas 1 y 2 se muestran las distribuciones alélicas de los casos y controles respectivamente, mostrando la diferencia con respecto a los genotipos de I/V y V/V en los casos en comparación con los controles, en los cuales predomina el genotipo silvestre I/I. Los PCR-RFLP de los casos y controles son demostrativos en las figuras 1 y 2.

Se realizó la prueba estadística de χ^2 a los casos y controles, con un resultado estadísticamente muy significativo ($p = 0.0006$). Se observó que los casos presentaron el polimorfismo Ile655Val en heterocigoto y homocigoto de la mutación G>A en comparación con los controles.

El análisis de los alelos a un grado de libertad mostró un resultado de $p \leq 0.0001$. El resultado es así mismo estadísticamente muy significativo para el cambio en el codón 655 del nucleótido silvestre de adenina (ATC) por el mutado de guanina (GTC).

Se observó que la sensibilidad de la prueba fue del 70.83%, con una especificidad del 79.17%, un valor predictivo positivo (VPP) del 79.17%, un valor predictivo negativo (VPN) del 79.17% y concordancia de la prueba del 75.0%.

En la tabla 3 se describe la genotificación y las frecuencias alélicas de cada uno de los estadios clínicos (EC) de los casos estudiados. Se observa que el EC avanzado es el que se relaciona con más frecuencia

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

Tabla 3. Genotipificación y frecuencias alélicas de los casos

Casos según el estadio clínico (EC) Características	N.° (%)	Genotipificación			Alelos	
Estadio clínico		A/A	A/G	G/G	A	G
NC	2 (8.3)	2			4	0
I	3 (12.5)	1		2	2	4
IIA	4 (16.66)	1	3		5	3
IIB	7 (29.16)	1		7	2	14
IIIA	3 (12.5)	2			4	0
IIIB	2 (8.3)		1	1	1	3
IIIC	1 (4.16)			1		2
IV	2 (8.3)		1	1	1	3
Total	24	7 (29.16)	5 (20.83)	12 (50.0)	19 (39.6)	29 (60.4)

Tabla 4. Datos epidemiológicos de un total de 24 casos con SCMOH

Características	Promedio ± DE (rango)	
Edad actual (años)	33 (28-68)	
Edad de diagnóstico (años)	44.6 (de 11)	
Tiempo de evolución (años)	8.6	
Menarca (edad)	12.7 (10-16)	
	N.°	%
Antecedentes de Ca mama	8	33.33
Antecedentes de otro Ca	8	33.33
Antecedentes de dos o más Ca*	5	20.83
Sin antecedentes de Ca	3	12.5
Amamantó (Sí/No)	15/8	

*Cáncer de mama y otro tipo de cáncer
DE: desviación estándar; Ca: cáncer.

al alelo mutado, lo que sería importante de considerar, ya que podría ser un marcador molecular del SCMOH. Así mismo, llama la atención que 15 (62.5%) de los 24 casos fueron diagnosticadas en etapas tardías.

En la tabla 4 se presentan los 24 casos y los datos epidemiológicos considerados en este estudio. El promedio de edad de las pacientes fue de 44.6 años, con una desviación estándar de 11 años (28-68 años de edad), ocho de ellas tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, otras ocho antecedentes de otro tipo de cáncer familiar, cinco antecedentes familiares de cáncer de mama y otro tipo de cáncer (ovario, colon y páncreas, entre otros) y tres no tenían antecedentes de cáncer familiar.

Solo un caso fue bilateral y su genotipo fue homocigoto para la mutación del polimorfismo.

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero que se realiza en pacientes mexicanas con SCMOH y su relación con el polimorfismo Ile655Val del gen *HER2*, que ha sido estudiado en varias poblaciones del mundo y que se ha relacionado con predisposición y gravedad de cáncer de mama. Nuestros resultados, si bien son preliminares, ya que la muestra es pequeña, son estadísticamente significativos con respecto al valor predictivo de la determinación del polimorfismo en estudio en su forma mutada G>A en homocigoto y probablemente en heterocigoto. El genotipo G>A, tanto en su forma heterocigoto como homocigoto, se observó en el 70.8% de los casos, en comparación con los controles, en los cuales solo se observó en el 20.8%.

Los casos con metástasis a órganos vitales (EC IV) y su asociación con el polimorfismo Ile655Val en su forma G>A homocigota fueron pacientes jóvenes, como se ha reportado en la literatura, y sus manifestaciones fueron más agresivas.

Si se confirma que el estudio molecular del polimorfismo Ile655Val del gen *HER2* en pacientes con SCMOH está relacionado a peor pronóstico y su asociación a metástasis a órganos vitales al realizar un análisis más amplio con respecto al número de pacientes, sería una

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018

herramienta de gran valor en este grupo de pacientes con cáncer de mama, ya que al detectarse las pacientes que porten la mutación G>A de este polimorfismo se les podría ofrecer un tratamiento más individualizado que mejore su calidad de vida.

CONCLUSIONES

El estudio demuestra en un primer término que las pacientes con SCMOH presentan la mutación de valina en forma homocigoto en la mayoría de los casos en comparación con los controles, lo que en un primer análisis nos dice que esto tendría relación directa con el desarrollo de cáncer de mama y, dados los criterios de las pacientes que son jóvenes y que en la mayoría el tumor se manifiesta de forma agresiva, establecería así mismo una relación del polimorfismo con esta circunstancia. Si bien los datos son claros en el estudio piloto, debemos de reconocer que será de interés el llevar a cabo un estudio en un número de casos más amplio para confirmar lo observado en este análisis preliminar y el realizar un estudio más fino, como sería mediante PCR en tiempo real, como se ha propuesto ya por el grupo de trabajo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El poder ofrecer un estudio molecular predictivo a pacientes con cáncer de mama que permita un seguimiento más específico y un tratamiento individualizado con mejoría de su calidad de vida las coloca en un estado de beneficencia que no se puede dejar de lado, máxime cuando se trata de un padecimiento que es un problema de salud pública que en México es la primera causa de fallecimiento por tumores en mujeres de más de 35 años. Por cuestiones de justicia se les debe de ofrecer a todas ellas las medidas necesarias para mejorar su estado general y en el caso del grupo en estudio, del SCMOH, que se trata en su mayoría de mujeres jóvenes en etapa reproductiva y productiva es indispensable seguir en la búsqueda de herramientas que las ayuden a llevar una vida digna y confortable y evitar en lo posible que fallezcan por complicaciones como las metástasis a órganos vitales que desgastan física, emocional y económicamente a la paciente y a la familia.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de interés por alguno de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) 2016. Estadística a propósito del Día Mundial de la Lucha contra el Cáncer de Mama (19 de octubre). Datos Nacionales. Recuperado el 17 de octubre de 2016, de: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/mama2016_0.pdf
2. Cárdenas Sánchez J, Erazo Valle A, Maafs Molina E, Poitevin Chacón A. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Cuarta revisión. Colima 2011. México: Elsevier-Masson Doyma México, S.A.; 2017.
3. Minn AJ, Kang Y, Serganova I, Gupta GP, Giri DD, Doubrovin M, et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cell and primary tumors. J Clin Invest. 2005;115(1):44-55.
4. Frank B, Hemminki K, Wirtenberger M, Bermejo JL, Bugert P, Klaes R, et al. The rare ERBB2 variant Ile654Val is associated with an increased familial breast cancer risk. Carcinogenesis. 2005;26(3):643-7.
5. Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, Semba K, Nomura N, et al. Similarity of protein encoded by the human c-erb-B-2 gene to epidermal growth factor receptor. Nature. 1986;319(6050):230-4.
6. Fleishman SJ, Schlessinger J, Ben-Tal N. A putative molecular-activation switch in the transmembrane domain of erbb2. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99;15937-40.
7. Ehsani A, Low J, Wallace RB, Wu AM. Characterization of an allele of the human ERBB2 gene by allele-specific competition hybridization. Genomics. 1993;15(2):426-9.
8. Rutter JL, Chatterjee N, Wacholder S, Struewing J. The HER2 1655V polymorphism and breast cancer risk in Ashkenazim. Epidemiology. 2003;14(6):694-700.
9. Xie D, Shu XO, Deng Z, Wen WQ, Creek KE, Dai Q, et al. Population-based, case-control study of HER2 genetic polymorphism and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst. 20001;92(5):412-7.
10. Tao W, Wang CH, Han R, Jiang H. HER2 codon 655 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2009;114:371-6.
11. Watrowski R, Castillo-Tong DC, Schuster E, Fischer MB, Speiser P, Zeillinger R. Association of HER2 codon 655 polymorphism with ovarian cancer. Tumor Biol. 2016;37:7239-44.
12. An HJ, Kim NK, Oh D, Kim SH, Park MJ, Jung MY, et al. Her2 genotype and breast cancer progression in Korean women. Pathol Int. 2005;55(2):48-52.
13. Han X, Diao L, Xu Y, Xue W, Ouyang T, Li J, et al. Association between the HER2 Ile655Val polymorphism and response to trastuzumab in women with operable primary breast cancer. Ann Oncol. 2014;25(6):1158-64.
14. Pinto D, Vasconcelos A, Costa S, Pereira D, Rodrigues H, Lopes C, et al. HER2 polymorphism and breast cancer risk in Portugal. Eur J Cancer Prev. 2004;13(3):177-81.
15. Ren Z, Cai Q, Shu XO, Cai H, Li C, Yu H, et al. Genetic polymorphisms in the IGFBP3 gene: association with breast cancer risk and blood IGFBP-3 protein levels among Chinese women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(8):1290-5.
16. Millikan R, Eaton A, Worley K, Biscocho L, Hodgson E, Huang WY, et al. HER2 codon 655 polymorphism and risk of breast cancer in African Americans and whites. Breast Cancer Res Treat. 2003;79(3):355-64.
17. Justenhoven C, Hamann U, Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, et al. ERCC2 genotypes and a corresponding haplotype are linked with breast cancer risk in a German population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(12):2059-64.
18. Rutter JL, Chatterjee N, Wacholder S, Struewing J. The HER2 I655V polymorphism and breast cancer risk in Ashkenazim. Epidemiology. 2003;14(6):694-700.
19. Kamali-Sarvestani E, Talei AR, Merat A. Ile to Val polymorphism at codon 655 of HER-2 gene and breast cancer risk in Iranian women. Cancer Lett. 2004;215(1):83-7.
20. Benusiglio PR, Lesueur F, Luccarini C, Conroy DM, Shah M, Easton DF, et al. Common ERBB2 polymorphisms and risk of breast cancer in a white British population: a case-control study. Breast Cancer Res. 2005;7(2):R204-9.
21. Parvin S, Islam MS, Al-Mamun MM, Islam MS, Ahmed MU, Kabir ER, et al. Association of BRCA1, BRCA2, RAD51, and HER2 gene polymorphisms with the breast cancer risk in the Bangladeshi population. Breast Cancer. 2017;24(2):229-37.
22. Watrowski R, Castillo-Tong DC, Wolf A, Schuster E, Fischer MB, Speiser P, et al. *HER2* Codon 655 (Ile/Val) Polymorphism and Breast Cancer in Austrian Women. Anticancer Res. 2015;35(12):6667-70.
23. Nelson SE, Gould MN, Hampton JM, Trentham-Dietz A. A case-control study of the HER2 Ile655Val polymorphism in relation to risk of invasive breast cancer. Breast Cancer Res. 2005;7(3):R357-64.
24. Tercera Revisión del Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (tercera de tres partes). Ginecol Obstst Mex. 2010;78(3):199-212.
25. Papewalis J, Nikitin AYu, Rajewsky MF. G to A polymorphism at amino acid codon 655 of the human erbbb-2/HER2 gene. Nucleic Acid Research. 1991;19(19):5452.

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer 2018