

La caracterización biológica de los tumores mamarios en la clínica diaria. Momentos de reflexión

La caracterización biológica de los tumores mamarios y su uso en la clínica diaria surgen en los últimos años como consecuencia de la necesidad de poder contar con nuevos parámetros indicadores de su comportamiento, ya que la mayor concienciación social del problema por parte de las mujeres y las campañas de cribado han determinado que la presentación de estas neoformaciones haya variado notablemente y que muchos de los factores clásicos carezcan, en ocasiones, de utilidad. Los médicos se van a encontrar cada vez más frecuentemente con lesiones premalignas de alto riesgo, tumores *in situ* en los que es necesario predecir su comportamiento posterior, carcinomas de reducido tamaño, incluso no palpables, sin afección ganglionar axilar, tumores a edades distintas a las que se solían presentar y subgrupos de pacientes con un riesgo hereditario difícil de precisar. Por ello, si realmente los investigadores pretendemos ayudar al oncólogo, debemos complementar aquello de lo que éste dispone e ir traspasando a la práctica diaria ciertos aspectos de la biología de los tumores, preferentemente los relacionados con las peculiaridades de la célula transformada: la autonomía en el crecimiento, la inestabilidad del genoma y la capacidad invasivo-metastásica. Si bien son numerosos los parámetros biológico-celulares descritos en los últimos años y referidos a su posible uso clínico, no siempre sus indicaciones prácticas están plenamente establecidas. Por esta razón, conviene ser cautos y tener presentes varias premisas previas: *a)* ¿qué aspecto debe cubrirse en relación con los factores clásicos?; *b)* ¿en qué parte de la biología del tumor nos interesa profundizar cuando tenemos delante a la paciente?; *c)* ¿qué información ofrece el parámetro?; ¿es pronóstica (incide en el comportamiento)?; ¿es predictiva (incide en el tratamiento)?, y *d)* ¿es necesario emplear muchos factores? Así mismo, es conveniente recordar que: *a)* debe prevalecer la "realidad" del paciente y no el interés de los diferentes laboratorios con sus pruebas analíticas; *b)* debemos distinguir entre la existencia de diferencias estadísticamente significativas y la utilidad clínica de un parámetro biológico¹, y *c)* debemos saber realmente lo que determinamos y conocer su valor fisiopatológico, ya que se puede

correr el riesgo de analizar aspectos biológicamente similares. De todas las líneas de investigación sobre la biología de los tumores mamarios, quisieramos resaltar aquellos que se relacionan con dos de las principales preocupaciones de los médicos: *1)* ¿este carcinoma *in situ* pertenece al subgrupo que presentará recidivas? y, si ello ocurre, ¿lo hará de forma invasiva?, y *2)* este tumor invasivo: *a)* ¿es muy proliferativo?; ello puede incidir en su comportamiento y susceptibilidad a ciertos tratamientos; *b)* ¿es hormonodependiente?; ¿cómo podemos precisar su carácter hormonal?; ¿cuál va a ser su grado de respuesta al tratamiento?, y *c)* ¿cuál es su capacidad invasiva?

Biológicamente, la glándula mamaria es un modelo de gran interés e importancia, ya que ofrece no sólo toda la secuencia evolutiva tumoral (hiperplasia ductal típica, atípica, carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo y carcinoma metastásico), sino también la posibilidad de estudiar y traspasar a la clínica la información suministrada por los líquidos de quistes y las secreciones mamarias. También su homología con el cáncer de próstata² aporta elementos que pueden incidir directamente en su comportamiento posterior.

Carcinomas *in situ*

En el momento actual, el carcinoma *in situ* representa el 15-25% de todos los tumores descritos y cerca del 99% se detectan sólo mediante las mamografías. En un 10% son palpables, en un 21% multicéntricos, en un 33% multifocales, en un 21% cursan su invasión intraductal y en un 0-3,8% se asocian con invasión ganglionar axilar. Entre los factores pronósticos clásicos se incluyen el tipo de cirugía, el tamaño, los márgenes, la clasificación de Van Nuys y la edad del paciente. Sin embargo, no siempre la evolución posterior coincide con la sospechada *a priori* con los anteriores factores, lo que ha llevado al empleo de nuevos parámetros biológicos celulares como los genes *erbB2* y *p53*, cuyas positividades se asocian con carcinomas de mayor grado y un peor comportamiento. No obstante, en los últimos años estamos asistiendo a la descripción de otros factores, muchos de los cuales podrán ser utilizados en un futuro cercano. Algunos de ellos se relacionan con genes que se expresan sólo en los cánceres invasivos, pero no en los cánceres

in situ (*I Hs-cul4A* y *DiL2*), mientras que otros muestran un comportamiento opuesto (*TIA12*). Tiene especial interés la *maspin*, un gen tumor supresor de la familia de las serpinas, cuya expresión se pierde conforme progresan el cáncer de mama. Entre sus acciones destacan la inhibición de la motilidad celular, la invasión y la angiogénesis. Aparte de la proliferación celular, que ha demostrado su eficacia como parámetro pronóstico, numerosos grupos están centrando su atención en el estudio de ciertas moléculas de la matriz extracelular relacionadas con la adhesión, ya que pueden aportar esa información que desea el médico. Así, la expresión *tenascina* estromal se correlaciona significativamente con el grado nuclear, histológico y mitosis, y su localización periductal se asocia con una mayor probabilidad de invasión, y es un factor pronóstico independiente; la de la *conexina 43* falta frecuente en los carcinomas *in situ*, y es un marcador precoz de transformación y la de la *gelsolina*, proteína fijadora de la actina, está disminuida en el 70% de los carcinomas esporádicos. Otras sustancias (*actina específica muscular [MSA]*) pueden usarse en el diagnóstico diferencial entre carcinoma *in situ* e hiperplasia ductal atípica, reflejar la invasión estromal (*colágenos I y III*) o el paso de carcinoma *in situ* a invasivo (*factor cripto*).

Carcinomas invasivos

Casi el 70% de los cánceres de mama que se descubren en la actualidad no muestran afectación ganglionar axilar, pero un 30% de los mismos va a presentar recidivas antes de lo que cabría esperar *a priori*. De la misma manera, el 20% de los carcinomas con invasión axilar pueden ser controlados con terapias locorregionales. Por todo ello, conviene precisar los subgrupos de riesgo y obviar tratamientos innecesarios, lo que constituye el gran reto actual.

Nos interesa conocer precozmente la capacidad invasiva del tumor y su riesgo de producir metástasis, fenómenos que se relacionan con el tamaño, pero sabemos que un 17-26% de los tumores menores de 1 cm pueden cursar con invasión ganglionar e incluso un 3-28% de los inferiores a 0,5 cm también pueden presentarla. Estos porcentajes son superiores cuando el tumor es palpable y debe recordarse que el paso de T1a a T1b se asocia con un riesgo 2,73 veces superior de afectación axilar y de 8,24 cuando aquél es de T1a a T1c. Para precisar el carácter invasivo de una neoformación, se han descrito numerosos factores ligados estrechamente a la biología de esa fase evolutiva del tumor, entre los que destaca la proliferación celular³. Debe resaltarse que en el momento actual se tiende a considerar todas las células en las diferentes fases del ciclo celular y no sólo en la de síntesis, lo que ha dado lugar a nuevos índices que han resultado de gran utilidad como factor pronóstico indicador de un peor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global en los casos de carcinomas mamarios sin adenopatías. Aparte de ciertos genes empleados de forma rutinaria (*p53* o *erbB2*) está prevaleciendo, como ya hemos citado anteriormente, el estudio y uso de sustancias relacionadas con la adhesión y matriz extracelular que son el exponente de las primeras fases invasivas del tumor (anclaje celular y degradación de la matriz extracelular). Así, la positividad de la *tenascina* en los bordes invasivos de los tumores sin adenopatías y tratados con cirugía conservadora y radioterapia, es un factor pronóstico de recidivas locales; la pérdida de *laminina 5* es un episodio precoz de malignidad e invasión y la ausencia de *caderina 11* indica diseminación, y además, junto con el tumor supresor *nm23* y la an-

giogénesis, demostró ser un factor pronóstico en los casos sin ganglios axilares⁴, superando al grado histológico y al tamaño. Conviene recordar que ciertas moléculas de adhesión (*N-cadherina, mesenquimal, integrinas alfa-1, alfa-2 y alfa-3*) se asocian con una mayor capacidad invasiva, al promover la motilidad, la invasión y las metástasis, y al potenciar, así mismo, la producción de ciertas proteasas (MMP9, estromalisa 1 [MMP9])⁵, lo que resulta de gran importancia fisiopatológica. Recientemente, se ha destacado el interés de la *osteopontina* y la *sialoproteína ósea*. Aquélla es una glucoproteína secretada con una región RGD, lo que le permite interrelacionarse con la matriz extracelular. Se expresa en el 77% de los carcinomas mamarios *in situ* e invasivos, lo que conlleva una mayor capacidad infiltrativa y la expresión del activador del plasminógeno tipo urocinasa, proteasa asociada con peor comportamiento. La presencia de osteopontina o sialoproteína ósea en la célula tumoral le confiere una mayor capacidad de supervivencia, gracias a su unión a la integrina v3 (ambas) o CD44 (osteopontina) en la membrana celular, seguida del secuestro del factor H y de la inhibición de la lisis celular mediada por el complemento⁶. La expresión tisular de sialoproteína ósea también es un factor predictor muy importante de la capacidad metastásica ósea y lo mismo ocurre cuando se incrementa en el suero, donde empieza a ser dosificada. Se han estudiado en los tumores de mama numerosas *enzimas degradantes de la matriz extracelular*, ya sea de forma aislada o con sus receptores e inhibidores. De todas las descritas, sólo el sistema del activador del plasminógeno, especialmente el tipo urocinasa y sus inhibidores, no ha sido cuestionado y sigue conservando su valor pronóstico desde las primeras descripciones, por lo que su uso puede estar justificado. Sin embargo, conviene recordar que el efecto biológico final de una proteasa, cuyo origen puede ser el tumor o la estroma vecina, depende de su concentración, de la de su/sus inhibidores y de sus receptores, y que no siempre mayor concentración de proteasa es sinónimo de mal pronóstico.

Dada la génesis del cáncer de mama, conviene precisar su carácter hormonal y debemos recordar que existen dos tipos de receptores estrogénicos (alfa y beta) y de progesterona (A y B), así como moléculas asociadas a dichos receptores, por lo que, según lo que se mida, la información puede ser distinta a la esperada^{7,8}. En relación con otros receptores, merece destacarse el oncogén *c-met*, receptor del factor de crecimiento del hepatocito (HGF), cuya expresión inmunohistoquímica (22%) en los carcinomas ductales infiltrantes de mama determina una menor supervivencia a los 5 años (el 89 frente al 52%), diferencias que persisten en los tumores sin afectación axilar ganglionar (el 95 frente al 62%). Tras realizar el análisis multivariante, este oncogén fue factor pronóstico independiente con una potencia similar a la de los ganglios, y su combinación con el grado nuclear permitió lograr un riesgo relativo de 33,4.

Consideraciones finales

Los avances en la biología de los tumores mamarios han permitido conocer no sólo numerosos aspectos relacionados con su génesis, sino también aportar ciertos parámetros a la clínica diaria con la finalidad de poder predecir el comportamiento de un cáncer, en especial cuando los clásicos factores pronósticos y predictivos no son eficaces. La caracterización clínico-biológica-patológica es la que va a permitir individualizar el tumor

en cuanto a su riesgo clínico y su capacidad de respuesta a la terapia y será la base que defina cómo y cuándo debemos controlar al paciente neoplásico.

Existen numerosos factores biológicos, pero la mayoría necesita una amplia validación y el establecimiento de su preciso papel en la clínica diaria ya que, cuando se analizan muchos de ellos de forma simultánea, se observa que se relacionan entre sí y que todo parece girar alrededor de unos pocos hechos: la proliferación, el tamaño, la hormonodependencia, y la invasión. A veces, uno piensa que necesitamos enfocar el problema con una visión más amplia y no tan parcial como hasta el momento. Además, resulta curioso que muchos de los factores clásicos mantengan su valor frente a los modernos, y así, no es de extrañar que el grado histológico con la molécula de adhesión CD44s supere a muchos de los nuevos y sean los únicos parámetros pronósticos independientes para detectar la invasión ganglionar en los tumores mamarios menores de 2 cm⁹ y que Seshadri et al¹⁰ puedan establecer cuatro subgrupos con una distinta supervivencia a los 5 años considerando el tamaño, la concentración de receptores de estrógenos y la proliferación celular (MIB1), tanto en presencia como en ausencia de adenopatías axilares. Otros grupos han descrito similares conclusiones.

La pregunta que surge inmediatamente es: ¿cuántos, dónde y cuándo debemos utilizar los nuevos factores? Esto es difícil de precisar, pero quizás sea más importante formularnos otra: ¿cuáles son los parámetros obligatorios y cuáles son complementarios o de investigación? Creemos que es obligatorio conocer el tamaño, el número de adenopatías afectadas frente al número total extirpado, el grado histológico y/o nuclear, los receptores hormonales (RE y RP), un indicador de proliferación y un parámetro de invasión. Todo lo demás puede ser complementario y depende de los centros hospitalarios. Una vez precisado el comportamiento biológico se establecerá en colaboración con el médico cómo (marcador de masa, proliferación, de afección visceral u ósea) y cuándo debemos seguir al paciente. Sólo de este modo iremos acomodando nuestra actuación a la realidad

del tumor, progresando y mejorando la calidad asistencial del paciente. Esta última, la interrelación clínico-básico y la medida, debe prevalecer.

A. Ruibal Morell

Laboratorio de Biología Tumoral. Departamento de Medicina Nuclear.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Bibliografía

1. Hayes DF. Do we need prognostic factors in nodal-negative breast cancer? *Arbiter. Eur J Cancer* 2000; 36: 202-306.
2. López Otin C, Diamandis EP. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological, genetic, and biochemical features. *Endocr Rev* 1998; 19: 365-396.
3. Volpi A, De Paola F, Nanni O, Granato AM, Bajorko P, Becciolini A et al. Prognostic significance of biologic markers in node negative breast cancer patients: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 181-192.
4. Heimann R, Lan F, McBride R, Hellman S. Separating favorable from unfavorable prognostic markers in breast cancer: the role of E-cadherin. *Cancer Res* 2000; 60: 298-304.
5. Morini M, Mottolese M, Ferrari N, Ghiorzo F, Buglioni S, Mortarini R et al. The alpha 3 beta 1 integrin is associated with mammary carcinoma cell metastasis, invasion, and gelatinase B (MMP9) activity. *Int J Cancer* 2000; 87: 336-342.
6. Fedarko NS, Fohr B, Robey PG, Young MF, Fisher LW. Factor H binding to bone sialoprotein and osteopontin enables tumor evasion of complement-mediated attack. *J Biol Chem* 2000; 275: 16666-16672.
7. Gustafson JA. An update on estrogen receptors. *Semin Perinatol* 2000; 24: 66-69.
8. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node negative breast cancer from the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2001; 19: 18-27.
9. Schneider J, Pollan M, Ruibal A, Jiménez E, Lucas AR, Núñez MI et al. Histologic grade and CD44 are independent predictors of axillary lymph node invasion in early (T1) breast cancer. *Tumor Biol* 1999; 20: 319-330.
10. Seshadri R, Horsfall DJ, McCaul K, Leong AS. A simple index to predict prognosis independent of axillary node information in breast cancer. *Aust NZ J Surg* 1997; 67: 765-770.