

366 **Una forma más ágil de entender el cáncer de mama**

Señor Director:

Con motivo de la aparición en su revista de una extensa y profusa revisión sobre el alcohol y el cáncer de mama¹, con toda humildad le rogaría que nos permitiese hacer algunas consideraciones. La bibliografía que se presenta en este trabajo en muchos aspectos es de hace bastantes años y la ciencia avanza a pasos tan acelerados que en nuestra humilde opinión creemos que está un poco anticuada. Además no es concluyente y al mismo tiempo es contradictoria. En este sentido, muchas de las referencias que se presentan carecen de significación estadística; algunas no pasan de ser meras especulaciones, y para mayor abundamiento los mismos autores concluyen que quedan múltiples dudas que solventar, si bien dejan la puerta abierta a esta, en nuestra opinión, aventurada visión del problema. Opinamos que el planteamiento tiene que hacerse desde otro enfoque bien diferente.

El cáncer de mama es una causa importante de enfermedad y muerte en los países occidentales que afecta al 10% de las mujeres. En la mayoría de los casos, si no se observan adenopatías, el tratamiento se lleva a cabo con cirugía y radiación local, mientras que cuando el tumor es más agresivo se puede realizar quimioterapia y hormonoterapia. En este último supuesto actualmente se identifican conforme a una serie de criterios, como la edad, el tamaño del tumor, la presencia o no de adenopatías, el grado histológico y los receptores de estrógenos y progesterona^{2,3}.

Los estrógenos son las hormonas de la feminidad y su función va mucho más allá de la reproducción^{4,5}, siendo imprescindibles para el buen funcionamiento de la corteza cerebral y de los principales centros nerviosos⁶ rectores de la adecuada funcionalidad femenina. Hay tumores mamarios que son dependientes de los estrógenos, pero en ellos puede haber células poco diferenciadas sin receptores y que, por tanto, no serían dependientes de éste. Esta indiferenciación se da también en otros tumores del aparato reproductor. No puede atribuirse simplemente a los esteroides una causalidad oncogénica⁶, condicionada o no por el alcohol, por el hecho de que las mujeres sean mujeres; así, no porque las

mujeres produzcan estrógenos se puede deducir que vayan a tener cáncer de mama⁴. En este sentido, en la cirrosis y en otras hepatopatías no se ha evidenciado relación alguna entre el cáncer de mama y la alteración en el metabolismo de las hormonas esteroideas.

Entramos, así, en un aspecto fundamental del cáncer de mama como es su etiología y cuáles serían las poblaciones de riesgo que tendrían que ser controladas y diagnosticadas, cuál sería la metodología diagnóstica y terapéutica que se debería seguir y cuáles serían los indicadores predictivos de la enfermedad.

La herencia es un factor de riesgo para el cáncer de mama. Sin embargo, las mutaciones conocidas, como las de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, no explican la agrupación familiar de este tipo de cáncer⁸, que se observa sólo en un 20%⁹.

Se ha descrito una asociación entre los patrones mamográficos densos con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama, factor de riesgo que es mayor que casi todos los otros involucrados en este proceso. En este sentido, se realizaron dos estudios en gemelas para determinar el porcentaje de tejido denso en mamografías que pudiera explicarse por causas genéticas¹⁰ y se observó que la variabilidad de la población con relación al porcentaje de tejido denso detectado en las mamografías tiene un elevado componente hereditario. En las mujeres premenopáusicas las variaciones en la densidad mamográfica se asocian con los valores sanguíneos y tisulares del factor insulinoide de crecimiento tipo I¹¹, y en las posmenopáusicas con los valores sanguíneos de prolactina¹². Esto acarrea una implicación para la clínica diaria ya que son las mamas densas las más difíciles de valorar con la mamografía, por lo que cánceres pequeños que se presentan como masas sin espiculaciones o calcificaciones pueden pasar inadvertidos en las mamas densas. Por ello, una mujer con mamas radiográficamente densas debería someterse a exámenes radiográficos de rastreo periódicos.

Si se consigue establecer un diagnóstico acertado, la otra gran controversia es qué tratamiento es el más adecuado. También aquí los planteamientos pueden ser radicalmente opuestos. No hace muchos

años se defendía un tratamiento lo más agresivo posible en detrimento de la mama. Los últimos estudios ponen de manifiesto cuánto ha evolucionado nuestra comprensión del cáncer de mama, con una historia natural larga, por lo que las conclusiones extraídas a corto plazo pueden proporcionar una visión distinta del resultado final¹³. Así, se han llevado a cabo, entre otros, dos estudios en que se compara el resultado a largo plazo de diferentes tratamientos aplicados a mujeres con cáncer de mama^{14,15}. En uno se compararon la mastectomía radical y la cirugía conservadora (cuadrantectomía más radioterapia ipsolateral) de la mama en cánceres con un diámetro inferior a 2 cm. En ambos grupos se administró quimioterapia cuando se detectó la presencia de adenopatías. La supervivencia a largo plazo en las mujeres a las que se les practicó cirugía conservadora fue la misma que entre aquellas que fueron tratadas con mastectomía radical¹⁴. Así, el pronóstico está relacionado con la presencia o la ausencia de focos distantes ocultos de células metastásicas y no con la extensión de la cirugía local. Por otro lado, se halló que el porcentaje de recurrencia de tumor en la misma mama de las mujeres con cirugía conservadora fue más elevado entre aquellas que tenían 45 años de edad o menos en el momento de la cirugía en consonancia con los hallazgos patológicos de multifocalidad en el cáncer de mama de la mujer joven.

En otro estudio en que se conocía el estado de las mujeres en relación con las adenopatías, éstas fueron tratadas con mastectomía total, parcial y parcial con radioterapia en tumores de 4 cm o menos. En un estudio posterior fueron candidatas mujeres con tumores de hasta 5 cm. Se observó que mientras que la cuadrantectomía retiene características del enfoque de tratamiento dado por Halsted, la lumpectomía que se lleva a cabo en este estudio tiene un punto de partida diferente del procedimiento de Halsted y de los principios biológicos en relación con su uso. En el estudio de la cuadrantectomía, todas las mujeres tuvieron tumores de 2 cm de diámetro o menores y más del 70% tenía ganglios negativos¹⁴, mientras que en el otro estudio el 45% de las mujeres tuvo tumores mayores de 2 cm de diámetro y casi en el 40% se observaron ganglios positivos¹⁵. La terapia sistémica con quimioterapia se administra después de la lumpectomía a pesar del estado de los ganglios, para reducir el riesgo de metástasis a distancia, con lo que también se reduce la

recurrencia del cáncer en la mama homolateral. La incidencia acumulada de recurrencias tumorales en la mama ipsolateral fue del 14% en las mujeres sometidas a mastectomía parcial seguida de radioterapia en comparación con el 39% en las que se realizó mastectomía parcial sin radioterapia. El beneficio de la radiación fue independiente del estado de los ganglios axilares. Se observó una importante incidencia de recidivas después de 5 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en relación con la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global. Se concluyó que la mastectomía parcial seguida de radioterapia es el tratamiento correcto siempre que los bordes de la exéresis se encuentren libres de tejido tumoral y sea compatible con unos aceptables resultados cosméticos.

Otro problema importante en el cáncer de mama es su pronóstico, determinado en la clínica por la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios axilares¹⁶. Pero en aproximadamente un tercio de las mujeres con cáncer de mama sin adenopatías la enfermedad recurre, y en un tercio con adenopatías no se dan recurrencias en 10 años después de tratamiento locoregional.

La comprensión del control del ciclo celular ha evolucionado a lo largo de los últimos años. La importancia de estos mecanismos de control para el ser humano fue reconocida con la concesión del premio Nobel a sus descubridores, los Dres. Paul M. Nurse, R. Timothy Hunt y Leland H. Hartwell, en 2001. Este original trabajo no sólo ha contribuido a la mejor comprensión del ciclo celular normal, sino que también ha abierto nuevas perspectivas sobre el papel de varios conocidos y potenciales oncogenes y genes supresores de la expresión tumoral en la evolución del cáncer. El gen de la ciclina es uno de estos genes. Otros controlan la ciclina tipo D, los inhibidores p16, p27, p53 y p14 de la CDK (*cyclin-dependent kinases*) que hacen progresar el ciclo celular hacia la apoptosis y las CDK que controlan el pRB (producto del gen tumoral supresor del retinoblastoma). Las ciclinas son reguladoras de las cinasas, dependientes de las ciclinas, que constituyen los mecanismos de control molecular responsables de la progresión del ciclo celular. Un temprano y esencial acontecimiento en la evolución del cáncer es la pérdida de los mecanismos normales de control responsables de esta evolución normal¹⁷, con la consiguiente reducida fi-

368 delidad de la identidad de la replicación del ADN y la inadecuada división celular.

La ciclina E desempeña un papel clave en la respuesta mitótica de diversos mitógenos, como las hormonas esteroideas, las citocinas y la hormona del crecimiento. Después de activarse los receptores de la superficie celular o los intracelulares, estos mitógenos inducen una transitoria expresión de la ciclina E, la formación y la activación de los complejos CDK2, la fosforilación del pRB y la liberación de los factores de transcripción necesarios para la transición a la síntesis de ADN. Así, los valores de ciclina E totales y de bajo peso molecular en el tejido tumoral determinados por Western blotting tienen una gran correlación con la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama¹⁸.

El pronóstico de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se determina tradicionalmente por la ausencia o la presencia de adenopatías axilares¹⁹. No obstante, en un tercio de mujeres con cáncer de mama sin adenopatías la enfermedad recurre; por otra parte, un tercio de pacientes con adenopatías están libres de recurrencia tumoral 10 años después de la terapia locorregional. Por tanto, son necesarios indicadores pronósticos más sensibles y específicos.

La ciclina E se expresa en las células del cáncer de mama, algunas de las cuales sobreexpresan no sólo la ciclina total sino también hasta cinco isoformas de ciclina E de bajo peso molecular. Estas isoformas inducen la progresión de la fase G1 a la fase S de la mitosis celular²⁰. En algunos estudios se dan resultados contradictorios sobre la utilidad de esta proteína²¹. La razón de esta contradicción es que en ellos no se han usado anticuerpos frente a la ciclina E capaces de detectar de modo fiable las formas isomorfas de esta proteína. El valor de estas ciclinas isomorfas es un factor predictivo muy potente para evaluar el pronóstico del cáncer de mama¹⁸ muy superior al proporcionado por la presencia o la ausencia de adenopatías, los receptores de estrógenos y de progesterona, los valores de *HER-2/neu*, la ciclina D1 y la ciclina D3^{18,22}.

Pero lo que se vislumbra como una revolución en el cáncer de mama en la predicción de la futura evo-

lución de un tumor recientemente diagnosticado es la genética y la biología molecular, campos en los que en la actualidad se está centrando la investigación sobre la enfermedad. Los receptores de estrógenos y progesterona y el gen *HER2/neu* son las únicas pruebas moleculares que se estudian de forma sistemática²³ y sólo en algunos centros, pero el proyecto del genoma humano ha aportado detallada información sobre la estructura de los genes humanos y poderosas técnicas de rastreo de alta fiabilidad se han desarrollado para la investigación molecular. Una de estas técnicas es la microsecuenciación del ADN, que permite el análisis simultáneo de la expresión de decenas de miles de genes de un tejido con un solo procedimiento. Para ello se usan ampliamente dos secuencias de ADN: las secuencias de ADN complementario preparado por medio de la transcripción inversa de las secuencias del ARN mensajero de cadena completa, correspondiente a los genes en proceso de estudio, o las secuencias de oligonucleótidos que representan segmentos pequeños pero muy específicos de dichos genes.

Esta forma de enfocar el problema fue estudiada mediante el perfil característico de la expresión génica como factor predictivo de la supervivencia del cáncer de mama²³, y se comprobó que en mujeres jóvenes es un factor predictivo de pronóstico de la enfermedad con una potencia muy superior a la de los criterios clínicos e histológicos, quedando abiertas las puertas para una nueva forma de entender el cáncer de mama que nada tiene que ver con lo que se venía haciendo y diciendo hasta ahora y, como los autores del primer trabajo citado¹ afirman, son los estudios clínicos los que al final deberán aclarar el problema, pues una cosa es la asociación y otra la relación de causalidad. En este sentido el camino queda ampliamente abierto para los genes como factores etiológicos del cáncer de mama.

A. Barraza

*Profesor del Departamento de Ciencias de la Salud.
Universidad de La Coruña.
La Coruña.*

BIBLIOGRAFÍA

- Comino Delgado R, Prieto Alcedo S. Alcohol y cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45:541-8.
- Goldhirsh A, Glick JH, Gelbert RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer: seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.
- Eifel P, Axelson JA, Costa J. National Institutes of Health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
- Bazarra-Castro MA, Bazarra A. Cáncer de mama: ¿dónde nos encontramos? [en prensa]. *Acta Gin*.
- Botella Iliusa J. Señales intracelulares. *Acta Gin* 2002;59:190.
- Botella Iliusa J. Acciones no feminizantes de los estrógenos. *Acta Gin* 2002;59:191-4.
- Bazarra A. ¿Son los estrógenos carcinógenos? *Acta Gin* 2002;59:215-6.
- Thurfjell E. Perspective: breast density and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:866.
- Cui J, Antiniou AC, Dite GS. After BRCA1 and BRCA2 –what next? Multifactorial segregation analysis of three-generation, population-based Australian families affected by female breast cancer. *Am J Human Genet* 2001;21:1-8.
- Boyd NF, Dite SG, Stone J. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:886-94.
- Guo YP, Martin L, Hanna W. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:243-8.
- Byrne C, Hankinson SE, Colditz GA. Plasma prolactin and mammographic density in postmenopausal women. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001;42:153.
- Morrow M. Rational local therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1270-1.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-1697. [Fe de errores: *J Clin Oncol* 2001;19:2583.]
- Sutherland RL, Musgrove EA. Cyclin E and prognosis in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1546-7.
- Keyomarsi K, Tucker SL, Buchhold TA. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1566-75.
- Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688-1697. [Fe de errores: *J Clin Oncol* 2001;2583.]
- Porter D, Zhang N, Danse C. Tumor-specific proteolytic processing of cyclin E generates hyperactive low-molecular-weight forms. *Mol Cell Biol* 2001;21:6254-69.
- Donnellan R, Kleinschmidt I, Chetty R. Cyclin and immunoexpression in breast ductal carcinoma: pathologic correlation and prognostic implications. *Hum Pathol* 2001;32:8-94.
- Harwell RM, Porter DC, Danes C, Keyomarsi K. Processing of cyclin E differs between normal and tumor breast cells. *Cancer Res* 2000;60:187-220.
- Sauter G, Simon R. Predictive molecular pathology. *N Engl J Med* 2002;347:1995-6.
- Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer MJ. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.