

Servicio de Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. España.

Correspondencia:

Dr. A. Barraza Fernández.
C/ Amparo López Jean, 13 4º A.
15174 Culleredo. A Coruña. España.
Correo electrónico: abazarra@udc.es

Fecha de recepción: 9/5/2007.

Aceptado para su publicación: 28/1/2009.

FUTURO

El futuro del cáncer de mama pasa por la identidad génica y, sobre todo, por encontrar el motivo de esa alteración genética. El diagnóstico y la toma de decisiones se basan actualmente en la histopatología y en la inmunohistoquímica. Recientemente, se han desarrollado varias herramientas predictivas y pronósticas que utilizan la información y la tecnología obtenidas a partir del Human Genome Project, y son útiles para pronosticar la recurrencia del estadio temprano del cáncer de mama, previendo los beneficios de la quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama. Si son útiles para esto, también lo serán para el diagnóstico temprano.

La mayoría de las técnicas predictivas y pronósticas se basan en el análisis del nivel de la acción génica en la producción del tipo de ARN mensajero en las células tumorales¹. En este sentido, tenemos el desarrollo del *21-gene recurrence score assay*, que utilizan un diseño estadístico validado por los ensayos clínicos de The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project en pacientes con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos tratados con tamoxifeno. The Recurrence Score demostró ser un predictor constante de la supervivencia libre de recurrencias de hasta 10 años.

VIROLOGÍA

Desde casi los albores de la virología se ha buscado para el cáncer en general, y en particular para

Nuevas evidencias en el cáncer de mama

New evidence in breast cancer

el cáncer de mama, una etiología viral. Estos agentes podrían ser los retrovirus. Así tenemos el llamado *murine mammary tumor virus* (MMTV), que causa cáncer de mama en ratas. Desde este descubrimiento la investigación ha estado en búsqueda de un *human mammary tumor virus* (HMTV). Algunos investigadores se decantan, entre los marcadores de progresión del cáncer de mama, por una proteína que pudiera estar relacionada con el HMT. Se descubrió la MUC1, una glucoproteína sobremanifestada en la mayoría de los cánceres. Se informó de que el HMTV contiene una secuencia de 660 pares de bases, llamada *env*, que es completamente diferente de las secuencias encontradas en otros virus². Sin embargo, la secuencia *env* MMTV es idéntica a la secuencia *env* del HMTV³. Se identificó la secuencia *env* MMTV/HMTV en el 38% de 524 muestras de cáncer de mama⁴. Entre estos tumores HMTV positivos, no se detectó ningún *env* HMTV en el tejido mamario normal adyacente, lo que sugiere que el virus no se hereda genéticamente, sino que más bien se adquiere por una vía y un modo desconocidos. Se halló que la secuencia génica *env* se detecta en distintos porcentajes en pacientes con cáncer de mama de diferentes regiones geográficas y que esta variabilidad de porcentajes se sucede solapando la prevalencia y el hábitat natural del ratón común doméstico, *Mus musculus domesticus*⁵⁻⁷. Estos hallazgos sugieren que podía haber regiones donde la infección endémica por HMTV es común principalmente en América, Europa, Asia y África. Se alertó sobre la capacidad de células de donante *env* positivo para infectar varios tipos de células humanas⁸.

Se han realizado experimentos de cultivos con varias líneas celulares conjuntamente y su infectividad se ha estudiado con la proteína C reactiva, el *Western blot* y la inmunohistoquímica, y se ha demostrado que las células infectadas que albergaban la secuencia HMTV integrada manifestaron proteínas virales, lo que sugiere que el HMTV puede ser causa de cáncer de mama.

Por otra parte, se sugiere la presencia de secuencias retrovirales humanas endógenas. La más común de éstas es la secuencia K. Las secuencias retrovirales humanas endógenas son genomas virales que se incorporaron al genoma humano hace millones de años. Durante la evolución, estas secuencias perdieron la capacidad de expresarse. Estas secuencias son, por ello, parte de lo que comúnmente se llama ADN basura. Se piensa que estas secuencias cancerígenas silentes se pueden reactivar mediante la formación de nuevas combinaciones de genes, ya de forma natural, por intercambio de segmentos de cromátidas pares de cromosomas homólogos con sus genes emparejados, o por el intercambio de genes no alelos transmitidos de padres a hijos, independientemente y según el grado de unión entre los respectivos *loci*, ya por manipulación directa del material genético, bien en el laboratorio bien de forma iatrogénica o bien por otro proceso de modificación genética, como la radiación o cualquiera de las supuestas etiologías clásicas de cáncer de mama⁹. La comprensión de la etiopatogénesis del cáncer de mama ocasionada por factores adquiridos, tales como los virus, abre un campo fascinante, sobre todo al considerar la variabilidad étnica y geográfica. Paradójicamente, actualmente, se estima que el cáncer hereditario supone entre un 5-10% de los tumores diagnosticados anualmente en España.

PREVENCIÓN

Lo que se ha dicho sobre la prevención del cáncer de mama con raloxifeno¹⁰ no está despejado por los resultados publicados recientemente. No se debe olvidar que el raloxifeno actúa en los receptores y no todos los tumores de mama los tienen; además, los que los tienen no los presentan en todas las células, por lo que hay que deducir que el raloxifeno podría actuar sobre algunas células cancerígenas provocando un bloqueo temporal parcial de esas

células y colocar a la paciente en peores condiciones de tratamiento al retrasar un tratamiento más ortodoxo y teniendo que usar medicaciones más agresivas cuando la mujer está en peor situación etaria¹¹⁻¹³. Parece ser un modulador selectivo del receptor de estrógenos más débil, tanto para el agonismo como para el antagonismo de los receptores estrogénicos, comparado con el tamoxifeno, si bien éste tiene peor perfil de efectos secundarios. Además, el cáncer ductal *in situ* (DCIS) puede activar señales orientativas que precisan de cirugía o radioterapia de forma adicional; por ello, el clínico precisa más conocimiento y el problema que se le plantea al elegir entre tamoxifeno o raloxifeno para el tratamiento preventivo del cáncer de mama es si priorizar la prevención del cáncer de mama o evitar trombosis o cáncer de endometrio. Respecto al raloxifeno, tampoco se conoce qué efecto a largo plazo tendrá sobre el hueso. Igualmente, hay otros factores que se deben tener en cuenta, incluido el riesgo de cáncer de mama no invasor asociado al uso de raloxifeno en comparación con el tamoxifeno. Sin embargo, hay evidencia de la potencia del tamoxifeno para reducir la incidencia del cáncer invasor¹².

DIAGNÓSTICO

Siendo el cáncer de mama el más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, y la principal causa de defunción en la mujer, tras las enfermedades vasculares y las demencias, y segundo después del cáncer de pulmón como causa primaria de defunción por cáncer en la mujer, superada en su incidencia por la osteoporosis, su diagnóstico presenta lagunas, si bien su tratamiento temprano aumenta la posibilidad de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la recurrencia es frecuente y, a pesar de la existencia de más modernos y efectivos tratamientos, el pronóstico del cáncer de mama metastásico permanece igual. Ello se debe, en la mayoría de los casos, a que el cáncer de mama ya es una enfermedad sistémica cuando llegamos a su diagnóstico.

No obstante, parece que la mortalidad por cáncer de mama cae, lo que es un logro notable¹⁴. Se estima que entre un 28 y 65% de esta caída puede deberse al rastreo mamográfico¹⁵, procedimiento que, sin embargo, se utiliza menos, según el Beha-

182

virial Risk Factor Surveillance System¹⁶⁻¹⁸; las controversias sobre la utilidad de la mamografía pueden desempeñar un papel en ello.

En el Health Insurance Program of New York Study, el grupo al que se le realizó una mamografía mostró una reducción del 30% en la mortalidad por cáncer de mama. El reciente Age Trial U.K., en el grupo en estudio, no encontró una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control (riesgo relativo [RR] = 0,83), como tampoco un grupo canadiense y otro de Malmö⁹. En un metaanálisis de estudios aleatorizados se dice que fueron congruentes al mostrar beneficios con el rastreo mamográfico (RR = 0,84)¹⁹.

La evidencia de estos supuestos beneficios no está tan clara como pudiera parecer, sino todo lo contrario. Las mujeres premenopáusicas suelen tener más densidad mamaria y cáncer más agresivo. El riesgo inherente de la mamografía es la capacidad carcinogénica de la radiación que esta técnica lleva²⁰. También son frecuentes los falsos positivos²¹, que conllevan actos médicos innecesarios y sobrecarga psicológica para la mujer. Se argumenta que, cuando se agrupan, los estudios aleatorizados no muestran una reducción de la mortalidad, y se sostiene que el cribado generalmente está injustificado²².

Hay que añadir que la densidad mamaria no se mide con seguridad usando las técnicas disponibles actualmente. Así se evaluó si la densidad mamaria, basada en las definiciones Standard del American College of Radiology Breast Imaging Reporting and

Data System (BI-RADS), indicada durante el rastreo mamario en el momento en que el diagnóstico de DCIS fue hecho, se asoció a un aumento del riesgo de enfermedad invasora recurrente y de 3.274 pacientes, 133 desarrollaron cáncer de mama invasor²³.

La medición BI-RADS es muy variable y no es fiable valorando la densidad mamaria. Las mujeres con alta densidad definida como un valor BI-RADS de 3-4 tenían 3 veces más alto el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral, en comparación con las mujeres que obtuvieron una puntuación menor de 1-2. Sin embargo, el riesgo ipsilateral de recurrencia es igual en las mujeres con alta y baja densidad, lo que indica que las mujeres tienen el mismo riesgo de cáncer independiente de la densidad mamaria.

Así como la tomografía por emisión de positrones predice el más común y agresivo cáncer renal, también podría desempeñar un papel en el cáncer mamario²⁴.

CONCLUSIONES

Identificar de forma temprana a los pacientes con sospecha de predisposición hereditaria al cáncer es un reto que ya se ha planteado. Lo que queda por dilucidar es qué se entiende por hereditario en el cáncer de mama y su alcance, así como cuáles son las herramientas que se deben usar antes de que se exprese como enfermedad sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paik S, Kim CY, Song YK, Kim WS. Technology insight: application of molecular techniques to formalin-fixed paraffin-embedded tissues from breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2:246-54.
2. Wang Y, Holland JF, Bleiweiss IJ. Detection of mammary tumor virus env gene-like sequences in human breast cancer. *Cancer Res*. 1995;55:5173-9.
3. Liu B, Wang Y, Melana SM. Identification of a proviral structure in human breast cancer. *Cancer Res*. 2001;61:1754-9.
4. Melana SM, Holland JF, Pogo GT. Search for mouse mammary tumor virus-like env sequences in cancer and normal breast from the same individuals. *Clin Cancer Res*. 2001;7:283-4.
5. Holland JF, Pogo BG. Mouse mammary tumor virus-like viral infection and human breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5647-9.
6. Levine PH, Pogo BG, Klouj A. Increasing evidence for a human breast carcinoma virus with geographic differences. *Cancer*. 2004;101:721-6.
7. Stewart TH, Sage RD, Stewart AF, Cameron DW. Breast cancer incidence highest in the range of one species of house mouse, *Mus domesticus*. *Brit J Cancer*. 2000;82:446-51.
8. Holland JF, Melana S, Nepomnaschy I, Jiang J, Pogo BG-T. Human mammary tumor virus is linked to a large proportion of breast cancers. [Abstract 6.] Program and abstracts of the

- 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 14-17, 2006; San Antonio, Texas.
9. Bazzara-Fernández A. Otra filosofía sobre el cáncer de mama. *Ginecol Obstet Clín.* 2005;6:75-81.
 10. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Wolmark N. The effects of tamoxifen versus raloxifene on the risk of developing noninvasive breast cancer in the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. [Abstract 33.] Program and abstracts of the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 14-17, 2006; San Antonio, Texas.
 11. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295:2727-41.
 12. Cuzick J, on behalf of the IBIS Investigators. Long term efficacy of tamoxifen for chemoprevention: results of the IBIS-1 study. [Abstract 34.] Program and abstracts of the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 14-17, 2006; San Antonio, Texas.
 13. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295:2742-51.
 14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *Cancer J Clin.* 2007;57:43-66.
 15. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1784-92.
 16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of mammograms among women aged \geq 40 years —United States, 2000-2005. *MMWR.* 2007;56:49-51.
 17. Moss SM. Breast cancer. En: Kramer BS, Gohagan JK; Prorok PC, editors. *Cancer screening: Theory and practice.* New York: Marcel Dekker; 1999. p. 149-51.
 18. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:2053-60.
 19. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137:347-60.
 20. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-26.
 21. Berrington de González A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: Comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer.* 2005;93:590-6.
 22. Elmore JG. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med.* 1998;338:1089-96.
 23. Olsen O, Götzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet.* 2001;358:1340-2.
 24. Divgi CR, Pandit-Taskar N, Jungbluth AA, Reuter VE, Gönen M, Ruan S. Preoperative characterisation of clear-cell renal carcinoma using iodine-124-labelled antibody chimeric G250 (124I-cG250) and PET in patients with renal masses: a phase I trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:304-10.