

L.M.^a García Vila^a,
 M.^aD. Merinero Palomares^a,
 M.^a Herrera de la Muela^a,
 M. Argüelles Pinto^b,
 F. Ojeda Pérez^a,
 A. López Salvà^a

Cáncer de mama: utilidad pronóstica de los nuevos marcadores tumorales

Breast cancer: prognostic value of the new tumor markers

SUMMARY

To analyze the prognostic value of the new tumor markers in patients with breast cancer and their potential usefulness in selecting different therapeutic options.

A bibliographical revision of the electronic database MEDLINE was made from January-1988 through January-2002. The clinical value of individual and combined new markers as well as the combination of new markers with established markers was assessed. Studies comparing the association between the presence or elevation of markers and survival and/or free period of recurrence were selected. Criteria of the consensus conference of the National Institute of Health (NIH) of the United States in 1990 was used as the standard for assessing the clinical value of the new markers.

According to these criteria, the classic markers still remain as the more reliable prognostic markers, namely: tumor size, number of positive axillary lymph nodes, histological degree and type, lymphatic invasion and although weakly the hormonal receptor status. The value of most used markers in peripheral blood (CEA, CA 15,3, CA 27,29) is limited to recurrence detection or monitoring the efficacy of treatment in metastatic disease. Results of uPA and PAI-1 are encouraging and deserve further clinical evaluation. The amplification and/or expression of C-erbB-2 is important in patients with non-resectable, metastatic and recurrent tumors in order to select those patients that may benefit from antraciclin regimes and/or trastuzumab. New tumor markers did not show clinical superiority over the classic ones. However, determination of some novel markers such as uPA y PAI-1 hold promise and may help select patients N₀ with higher risk of progression to treatment with chemotherapy, providing that further studies confirm these results. Presence of C-erbB-2 may guide therapy in patients with newly diagnosed tumors, with non-resectable, metastatic and recurrent tumors as it identifies those that may benefit from different therapies.

Palabras clave:

Cáncer de mama. Marcadores tumorales. Pronóstico.

Key words:

Breast cancer. Tumor Markers. Prognosis. Outcome.

^aÁrea de Ginecología y Obstetricia.
^bÁrea de Laboratorio: Anatomía Patológica. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

Correspondencia: L. M.^a García Vila.
 Área de Ginecología y Obstetricia.
 Fundación Hospital Alcorcón.
 Avenida de Budapest 1.
 28922 Alcorcón. Madrid.
 Correo electrónico:
 lmgarcia@fhalcorcon.es

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se acepta que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica que puede recurrir incluso décadas después de la cirugía¹. La disección axilar es un procedimiento obligatorio para estadificar la enfermedad y decidir la conveniencia de tratar con quimioterapia adyuvante. El treinta por ciento de las mujeres en

el momento del diagnóstico no tienen adenopatías axilares metastásicas (N₀) y, de ellas, el setenta por ciento se curan con la cirugía^{1,2}. Sin embargo, muchas pacientes de ellas desarrollan enfermedad sistémica sin que actualmente podamos predecir esta progresión. Es muy probable que el porcentaje de mujeres nuevamente diagnosticadas con N₀ se incremente hasta un 50 % como resultado de las campañas de cribado y la mayor

concienciación de la población³. El beneficio de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama es incuestionable^{4,5}, pero su coste y toxicidad hacen imprescindible disponer de información pronóstica fiable en el grupo de pacientes N₀ para seleccionar al subgrupo de mayor riesgo. Una información proveniente del estudio de marcadores moleculares con significado pronóstico podría contribuir a identificar a estas pacientes.

El objetivo de este estudio es analizar la utilidad de los marcadores tumorales de nueva aparición en comparación a los ya aceptados, sobre la base de la información disponible en la literatura. Según la solidez de la evidencia disponible se recomendará su empleo clínico en según los siguientes parámetros: utilidad diagnóstica y en la monitorización del tratamiento, capacidad pronóstica, predicción de recurrencias tras la cirugía y radioterapia, y evaluación de la respuesta en tumores metastásicos.

La utilidad de muchos de ellos deberá ser aún validada mediante estudios prospectivos a gran escala antes de su definitiva incorporación a la toma de decisiones en la práctica onco-ginecológica. De lo contrario, su uso podría ocasionar disparidad de resultados, errores graves en la toma de decisiones, confusión, consumo innecesario de recursos y en definitiva perjuicio para las pacientes.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la información relevante disponible en la literatura sobre nuevos marcadores biológicos en el periodo comprendido entre enero de 1988 y enero de 2002.

Descripción y clasificación de los marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son proteínas asociadas a tumores malignos que se pueden determinar en el tejido tumoral, en la sangre, ganglios linfáticos, médula ósea, heces o fluidos como la orina o el líquido ascítico. Desde el punto de vista de su especificidad se pueden clasificar en tres categorías:

A. Proteínas específicas del tumor: como las denominadas proteínas de fusión en la leucemia mieloide crónica o en algunos tumores mesodérmicos, donde se produce una translocación de un oncogén y se fusiona con un promotor activo de otro gen. El resultado es la pro-

ducción masiva de una proteína que activa el ciclo celular y origina un clon celular maligno.

B. Proteínas no específicas o marcadores relacionados con las células malignas: son marcadores menos restrictivos pero muy útiles, como es el caso de los antígenos o proteínas oncofetales, presentes en determinados tumores pero también en el tejido embrionario. Son ejemplos el antígeno carcinoembrionario (CEA) o la alfafetoproteína.

C. Proteínas específicas de las células normales pero sobre-expresadas por células tumorales: se producen en determinados tejidos sanos pero en mayor cantidad por los tejidos transformados en tumores malignos como sucede en el cáncer de próstata (PSA).

Los nuevos marcadores que hemos evaluado solos, en combinación entre sí o con los marcadores clásicos son: 1) familia de las glucoproteínas: CA 15.3, CA 27.29; 2) determinación de la cantidad de DNA y/o fracción "S" del ciclo celular; 3) urokinasa activadora del plasminógeno (uPA) e inhibidor 1 de la actividad del plasminógeno (PAI-1); 4) activación de oncogenes o inactivación de genes supresores: 4a) HER-2/neu o c-erbB2 y 4b) proteína p53 mutada; 5) catepsina-D; 6) Ki 67, y 7) miscelánea.

Esta búsqueda se ha realizado mediante la base de datos MEDLINE, utilizando una o varias palabras claves para su búsqueda, solas o combinadas. Posteriormente se han seleccionado los artículos que por su metodología aportan información útil sobre la aplicación clínica potencial en el futuro. El criterio de selección metodológica y de utilidad de los trabajos se ha basado en:

1. Estudios de asociación entre la presencia del nuevo marcador y la supervivencia y/o periodo libre de recurrencia.

2. Cumplimiento de los criterios de utilidad de la conferencia de consenso del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos en 1990 (NIH) y que delimita las características que debe reunir un nuevo marcador antes de ser plenamente aceptado como clínicamente útil⁶:

a) Valor predictivo independiente e importante validado por estudios clínicos.

b) Determinación factible, accesible, reproducible y disponible con controles de calidad adecuados.

c) Debe ser fácilmente interpretado por el clínico e implicar decisiones terapéuticas útiles.

Los factores pronósticos plenamente aceptados son: el tamaño tumoral, el número de adenopatías axilares

metastásicas, el tipo de tumor (p. ej., carcinoma ductal infiltrante u otros tipos histológicos como el tubular, co- loide y papilar), el grado histológico (p. ej., nuclear, histológico o ambos) e infiltración de vasos linfáticos^{7,8}. El estado del receptor tumoral (positividad o negatividad del receptor estrogénico y de progesterona) es un factor pronóstico débil pero facilita la decisión de instaurar tratamiento con hormonoterapia. Existen dos tipos diferentes de receptores estrogénicos: el ER_A, es el clásico, su positividad predice generalmente la respuesta a la terapia endocrina y la isoforma ER_B, más recientemente descrita, tiene un papel desconocido pero puede estar asociado a pronóstico favorable⁹.

Valoración de la utilidad clínica de los nuevos marcadores en el cáncer de mama

CEA, CA 15.3 y CA 27.29

Dentro de la familia de las glucoproteínas, el CEA fue el primero en desarrollarse. No es órgano-específico y su utilidad se limita a la monitorización de las recurrencias o la eficacia del tratamiento en enfermedad diseminada^{10,11}. Otras glucoproteínas de la familia de la mucina epitelial polimórfica (MUC-1) son el CA 15.3 y CA 27.29. Sus niveles se correlacionan con el estadio tumoral aunque, según los datos agrupados de la literatura, los niveles de CA 15.3 están elevados en un rango de 5-30 % en el estadio I, 15-50 % en el estadio II, 60-70 % y 65-90 % en los estadios III y IV respectivamente¹¹. Por lo tanto su sensibilidad es escasa en los estadios precoces.

Se han propuesto el CA 15.3 y el CA 27.29, solos o en combinación con el CEA, como marcadores pronósticos^{12,13}. Los datos no son suficientes para recomendar su uso en este sentido y en la actualidad el empleo de CA 15.3 y CEA se limita a la monitorización del tratamiento y detección de recurrencia¹⁴. Existe un estudio multicéntrico bien diseñado que muestra que la elevación del CA 27.29 es útil para detectar recurrencia¹⁵ y su sensibilidad parece superior a la del CA 15.3; su especificidad y sensibilidad fue del 98 % y 58 % respectivamente en estadio II, por este motivo, la FDA ha aprobado el test del CA 27.29 como ayuda para monitorizar la recurrencia, aunque su uso no modifica las opciones terapéuticas ni ha mostrado impacto sobre el pronóstico o calidad de vida. Esta ausencia de beneficio clínico originó que en las conclusiones del panel de expertos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), no se recomiende su uso rutinario¹⁶.

La Federación de Centros Franceses del Cáncer (FNCLCC), acepta el CA 15.3 y CEA como los marcadores más empleados en el cáncer de mama y recomienda que si el CA 15.3 está elevado en el momento de la detección del tumor no es necesario el uso de otros marcadores, siendo imprescindible que la determinación analítica se realice siempre en el mismo laboratorio y con la misma técnica. Cuando el valor inicial es mayor de 50 kU/L, se debe buscar enfermedad diseminada antes decidir cualquier tratamiento. Por otra parte, una elevación inicial del CA 15.3 que no revierte a la normalidad tras la cirugía o quimioterapia refleja una falta de respuesta al tratamiento y es un factor pronóstico adverso. Su exactitud como indicador precoz de enfermedad metastásica es un hecho reconocido pero sin beneficio clínico demostrado (tabla 1). Estos mismos expertos no recomiendan el empleo del CA 15.3 como cribado o diagnóstico¹⁷.

Determinación de la cantidad de DNA y/o fracción "S" del ciclo celular

La citometría de flujo determina la cantidad de DNA y/o la fracción "S" del ciclo celular en el tejido tumoral (proliferación) o el grado de ploidía para asignar subgrupos de pacientes a categorías pronósticas diferentes. En la actualidad no existen datos suficientes en la literatura para recomendar su uso en la clínica: no ha mostrado por sí sola utilidad pronóstica^{13,16,18} y tampoco asociada a otros marcadores como la determinación de receptores estrogénicos o de progesterona¹⁹.

Urokinasa activadora del plasminógeno (uPA) e inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1)

Son proteasas involucradas en los procesos de invasión del cáncer y metástasis, participan en la degradación de la matriz extracelular que mantiene cohesionadas las células normales en los tejidos^{20,21}. Se ha evaluado su determinación en el pronóstico del cáncer de mama²²⁻²⁶, en diferentes subgrupos de la enfermedad. Su concentración elevada predijo una menor supervivencia y un periodo libre de enfermedad más corto en todos los subgrupos²³. La combinación de estos dos marcadores ofrece resultados muy prometedores^{20,21-29}.

Muy recientemente se han presentado resultados del empleo combinado de uPA y PAI-1, en una revisión sistemática de los datos aportados por la Organización

TABLA 1
UTILIDAD CLÍNICA DE LOS PRINCIPALES NUEVOS MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE MAMA

Marcador	Cribado	Diagnóstico/ detección	Estadificación/ pronóstico	Seguimiento	Recomendado uso rutinario
r-Estrogénico	—	—	+	—	Sí
CEA	—	—	—	Elevación/no normalización indica fracaso terapéutico	Sólo monitorización en seguimiento
CA 15.3	—	—	+/-	+	Sólo monitorización en seguimiento
CA 27.29	—	—	—	+	Sólo monitorización en seguimiento
C-erbB-2 o Her-2/neu	—	—	+ No se recomienda su uso rutinario en estadios precoces		Sí*. En cada tumor nuevo o recurrencia o refractariedad (Sensibilidad al trastuzumab)
DNA y/o fracción "S"	—	—	—	—	No
uPA y PAI-1	—	—	**Útil en los N ₀	—	Sí**
P-53	—	—	—	—	No

*Se recomienda que cada laboratorio informe del método, control de calidad, reactivos, kit utilizados, referencias a la validación clínica, sensibilidad, especificidad del ensayo y una correlación con las cifras de otros tests ya validados.

**Siempre que se demuestre la misma utilidad que el ELISA en tejido congelado y estandarice su determinación inmunohistoquímica para hacerla clínicamente accesible y reproducible. Su utilidad clínica será en las pacientes N₀.

Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer-Grupo Europeo de Biomarcadores y Receptores del Cáncer (EORT-RBG), que incluyeron 8.377 pacientes, tratadas entre 1978 y 1995 en 18 hospitales europeos²⁵; en el análisis multivariante se incluyeron factores de riesgo establecidos como la edad, tamaño tumoral, número de adenopatías, estado de receptores esteroideos y el uso de quimioterapia adyuvante. Con una mediana de seguimiento de 79 meses, los niveles de uPA y PAI-1 fueron los segundos factores predictivos más potentes en el intervalo libre de recurrencia y supervivencia global después del número de adenopatías axilares y en las pacientes N₀ fue el predictor más potente de recidiva²⁵. En este último sub-grupo, formado por 3.362 pacientes, su elevación predijo recurrencia. Estos mismos resultados se han confirmado en un estudio prospectivo alemán en 556 pacientes N₀²¹, que encontraron recurrencias a los 3 años en el 6,7 % de las que presentaban niveles intratumorales bajos de uPA y PAI-1 y en el 14,6 % de las que presentaban niveles altos, resultados que se han confirmado en seguimiento

a largo plazo^{26,27}. La conclusión es que se puede evitar la quimioterapia en casi la mitad de las mujeres con N₀ y niveles bajos de uPA y PAI-1. Un problema logístico importante es la disponibilidad rutinaria del ELISA para determinar estos marcadores en tejido tumoral fresco o congelado, lo que se podría obviar si se pudiera realizar su determinación en tejido fijado en parafina²².

Activación de oncogenes e inactivación de genes supresores

HER2/neu o c-erbB2: la activación de oncogenes celulares o c-oncogenes y/o la pérdida de función de genes supresores puede jugar un papel importante en la formación de cánceres humanos. El oncogén c-erbB2 codifica una glucoproteína trans-membrana de 185 KD con actividad intracelular tirosina kinasa. Pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmicos que son fundamentales en la activación de señales intracelulares y controlan el crecimiento y la diferenciación ce-

lular epitelial³⁰⁻³². Aproximadamente el 20-40 % de los cánceres de mama sobre-expresan o amplifican el HER 2/neu y se ha propuesto como un marcador biológico de nueva generación en el cáncer de mama (tabla 1).

La amplificación del ADN del c-erbB2 se ha correlacionado con peor pronóstico y predice mejor que la expresión de la proteína correspondiente³³⁻³⁸. Según otros autores, la expresión de la oncoproteína erb-B2 ayuda a predecir de forma independiente el pronóstico³⁸⁻⁴⁴. Los pacientes que sobreexpresan el erbB2 son, además, candidatas a tratamiento con trastuzumab (Herceptina). La sobreexpresión de C-erbB-2/Her-2/neu se debe determinar en cada tumor nuevamente diagnosticado, sobre cada recurrencia o sobre tumores resistentes al tratamiento. Su positividad distingue un subgrupo en el que el beneficio de las antraciclinas es mayor, aunque su negatividad no excluye la posibilidad de recibir tal tratamiento. Se desconoce si las pacientes positivas responden peor a los regímenes sin antraciclinas (CMF). También su determinación permite seleccionar los casos que se puedan beneficiar del trastuzumab, en pacientes con tumores no resecables, metastásicos, recurrentes y refractarios¹⁶.

Proteína p-53 mutada: la proteína p-53 es codificada por el proto-oncogén p-53. Es una proteína nuclear fosforilada que se expresa normalmente a niveles muy bajos y juega un papel importante en el control del ciclo celular. La acumulación de la proteína p-53 mutada (expresión de la mutación y pérdida de función del gen supresor p-53) se correlacionó con peor pronóstico⁴⁵. Esta mutación representa un acontecimiento precoz en la progresión del cáncer. En pacientes N₀ su expresión predijo un mayor riesgo de recidiva^{44,45}. Los datos son insuficientes para recomendar su uso rutinario¹⁶ (tabla 1). Se ha comunicado preliminarmente, un método para la determinación de la proteína p-53 en sangre periférica⁴⁶ aunque se desconoce su utilidad práctica.

Catepsina D

La catepsina D es una proteasa lisosómica, cuya síntesis es estimulada por estrógenos en líneas celulares RE positivas, si bien está constitutivamente presente en las RE negativas, y facilita la aparición de metástasis tumorales, probablemente mediante la degradación de la matriz extracelular y la liberación de factores de crecimiento epidérmicos⁴⁷. Su concentración tisular en el cáncer de mama está aumentado y predice una peor evolución⁴⁸⁻⁵⁰, y se correlacionó con el receptor del factor epidérmico de crecimiento en pacientes con cáncer de

mama⁵⁰. Sin embargo, su valor pronóstico en pacientes N₀ es cuestionable⁵¹ y en la actualidad se necesitan más datos antes de recomendar su uso¹⁶.

Ki 67

Es un antígeno nuclear celular que se expresa más cuanto mayor es la proliferación celular. El empleo de inmunohistoquímica en preparaciones fijadas en formol e incluidas en parafina ha demostrado utilidad para evaluar la cinética celular del tejido tumoral^{52,53}. En un estudio con 371 pacientes N₀, las que presentaban un índice de marcaje ≤ 10 % tenían un pronóstico similar al de la población de mujeres sanas de su misma edad, mientras que un índice elevado se asoció a una mortalidad 20 veces mayor⁵⁴. Recientemente, se ha publicado una revisión de estudios grandes (mas de 200 pacientes) y con seguimiento prolongado en la que se ha encontrado que el Ki-67 es uno de los factores que mejor predicen el curso evolutivo^{53,54}.

Miscelánea

Los marcadores genéticos como las mutaciones en el cromosoma 1p o algunos marcadores histológicos como la diferenciación apocrina o antígenos codificados por el oncogén Ha-ras 9p-21, también se han relacionado con un peor pronóstico⁵⁵⁻⁵⁸. La proteína relacionada con la haptoglobina predijo según algún trabajo, en combinación con la positividad de receptores de la progesterona, peor pronóstico en estadios precoces⁵⁹. La expresión de las proteínas de los oncogenes Ha-ras, c-myc, c-fos y p-53 confieren al tumor un fenotipo agresivo⁶⁰ pero es preciso confirmar estas observaciones.

Aunque en un trabajo la combinación rEGF + recuento intratumoral de vasos fue capaz de discriminar el pronóstico en diferentes subgrupos⁶¹, el valor pronóstico de diferentes índices de angiogénesis no se ha establecido⁶².

Diferencias entre factores predictivos y factores pronósticos

Los factores pronósticos estiman el curso evolutivo independientemente de una determinada terapia específica (p. ej., la presencia de adenopatías axilares). Reflejan la capacidad tumoral para proliferar, invadir o diseminarse. En el caso del c-erbB-2, para evaluar su

valor pronóstico puro, es decir no interferido por la terapia sistémica como variable de confusión, requeriría diseñar un estudio que incluyera muestras de pacientes que no reciban tratamiento. Esto representa problemas clínicos y éticos que hace improbable su realización.

Por el contrario, los factores predictivos implican una sensibilidad o resistencia relativa a terapias específicas. Muchos marcadores aportan información pronóstica y predictiva, como el estado del RE es tanto un factor pronóstico favorable débil como un factor predictivo fuerte en lo que se refiere a respuesta a la terapia endocrina. El C-erbB-2 es a la vez un factor pronóstico y predictivo en cáncer de mama porque su amplificación y/o sobre-expresión se asocia a peor pronóstico⁶³ y a una sensibilidad relativa o resistencia a diversas terapias como la terapia endocrina, radioterapia, trastuzumab, y antraciclinas.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, los principales indicadores pronósticos que cumplen los requerimientos de la conferencia de consenso del NIH, siguen siendo los ya establecidos, es decir, el tamaño tumoral, número de adenopatías, el grado y tipo histológico, la invasión linfática y probablemente, aunque débil, el estado hormonal.

Actualmente, marcadores utilizados en sangre periférica como el CEA y el CA 15.3 y el CA 27.29, que posiblemente se emplee en breve con mayor frecuencia, tienen su utilidad limitada a la monitorización de las recurrencias o la eficacia del tratamiento en enfermedad diseminada. Los datos aportados hasta el momento no son suficientes para recomendar su uso como marcadores pronósticos y no se recomienda su uso como método diagnóstico o de cribado en pacientes asintomáticas.

Se espera que en un futuro próximo podamos disponer de nuevos marcadores pronósticos, validados sobre la base de estudios amplios y con seguimiento prolongado para seleccionar las pacientes N₀ candidatas a tratamiento con quimioterapia adyuvante. En este sentido, debe confirmarse la utilidad de la determinación de uPA y PAI-1 en muestras de tejido tumoral incluidas en parafina mediante inmunohistoquímica y que hasta el momento sólo ha sido mostrada con método ELISA en muestras congeladas. En la actualidad, no puede recomendarse su uso habitual fuera de estudios. De confirmarse la utilidad pronóstica de la proteína p-53 y la utilidad del test que determina su concentración en sangre

periférica⁴⁶, es previsible que sea uno de los primeros y nuevos marcadores que se incorporen a la rutina clínica en onco-ginecología en combinación con los ya establecidos.

La sobreexpresión de C-erbB-2/Her-2/neu se debe determinar en cada tumor nuevamente diagnosticado ó resistente al tratamiento ó en cada recurrencia. Su positividad permite seleccionar un subgrupo con mayor beneficio del tratamiento con antraciclinas y seleccionar pacientes con tumores no resecables, metastásicos, recurrentes y refractarios que puedan beneficiarse del trastuzumab.

RESUMEN

Evaluar el valor pronóstico de los marcadores tumorales en el cáncer de mama y su utilidad en la selección de diferentes modalidades terapéuticas.

Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante la base de datos MEDLINE, entre 1988 y Enero de 2002. Se han estudiado la utilidad individual de los nuevos marcadores, combinados entre sí o en combinación con los marcadores clásicos. Se han seleccionado los estudios de asociación entre la presencia del nuevo marcador y la supervivencia y/o periodo libre de recurrencia que cumplen los criterios de utilidad aceptados en la conferencia de consenso del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos en 1990 (NIH).

Los principales indicadores pronósticos siguen siendo los clásicamente establecidos: tamaño tumoral, número de adenopatías, el grado histológico, la invasión linfática y probablemente, aunque débil, el estado hormonal. La utilidad de los nuevos marcadores más utilizados en sangre periférica (CEA, CA 15.3, CA 27.29) se limita a la monitorización de las recurrencias o la eficacia del tratamiento en enfermedad diseminada. La amplificación y/o sobre-expresión de C-erbB-2 es importante en pacientes con tumores no resecables, metastásicos y recurrentes porque implica una sensibilidad relativa o resistencia a diversas terapias. La uroquinasa activadora del plasminógeno (uPA) y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno son marcadores prometedores que precisan confirmar su utilidad.

Los nuevos marcadores tumorales no han demostrado aún superioridad pronóstica en el cáncer de mama con respecto a los establecidos. Debe confirmarse la utilidad del uPA y PAI-1 para la selección de pacientes N₀ candidatas a quimioterapia adyuvante. El c-erb-B2 permite seleccionar a los pacientes candidatos a quimioterapia con antraciclinas y trastuzumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haybittle JL. Is breast cancer ever cured? *Rev Endo Relat Cancer* 1983;14:13-8.
2. Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: the past decade. *N Eng J Med* 1980;302:17-30.
3. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *Br Med J* 1988;297:943-8.
4. Early breast cancer trialists collaborative group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality on early breast cancer: An overview of 61 randomized clinical trials among 28.896 women. *N Eng J Med* 1988;319: 1681-92.
5. Olivotto IA, Bajdik CD, Math M, Plenderleith IH, Coppin CM, Phil D, Gelmon KA, Jackson SM, Ragaz J, Wilson KS, Worth A. Adjuvant therapy and survival after breast cancer. *N Eng J Med* 1994;330:805-10.
6. Treatment of early stage breast cancer. [Consensus conference]. *JAMA* 1991;265:391-5.
7. Clark GM, McGuire WL. New biologic prognostic factors in breast cancer. *Oncology* 1989;3:49-54.
8. García Vila LM, Porto M, Souto M, Márquez C, Marco Angulo J. Carcinoma ductal infiltrante de mama: Influencia del tamaño tumoral y número de adenopatías en la recidiva. *Actualidad Obstétrico-Ginecológica*. 1994;6:240-5.
9. Jarvinen TAH, Pelto-Hukko M, Hollo K, Isola J. Estrogen receptor B is co-expressed with Erb and associated with nodal status, grade and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000;156:29-35.
10. Ballesta AM, Molina R, Filella X, Jo J, Gimenez N. Carcinoembryonic antigen in staging and follow up of patients with solid tumors. *Tumour Biol* 1995;16:32-41.
11. Hayes DF, Bast RC, Desch CE. Tumor markers utility grading system: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1456-66.
12. Lamerz R, Stieber P, Fateh Moghadam A. Serum marker combinations in human breast cancer. *In Vivo* 1993;7: 607-13.
13. Wold LE, Ingle JN, Pisansky TM, Johnson RE, Donohue JH. Prognostic factors for patients with carcinoma of the breast. *Mayo Clin Proc* 1995;70:678-9.
14. Lindblom A, Liljegren A. Tumor markers in malignancies. *Br Med J* 2000;320:4243-427.
15. Chan DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi G, Theriault R, Kiang D, Kennedy BJ, Evelegh M. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol* 1997;6:2322-8.
16. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup J, Kemeny N, Locker GY, Mennel RG, Somerfield MR. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical Practice Guidelines of The American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.
17. Basuyau JP, Blanc-Vincent MP, Bidart JM, Daver A, Deneux L, Eche N, Gory-Delabaere G, Pichon MF, Riedlinger JM. Standards, Options and Recommendations (SOR) for tumor markers in breast cancer. SOR Working Group. *Bull Cancer* 2000;87:723-37.
18. Rosanelli GP, Steindorfer P, Wirnsberger GH, Klimpfinger M, Ratschek M, Puerstner P, Auner H, Berhold A. Mutant p53 expression and DNA analysis in human breast cancer comparison with conventional clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 1995;15:581-6.
19. Isola JJ. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol* 1993;170:31-5.
20. Stephenson J. Study indicates utility for new breast cancer prognostic marker. *JAMA* 2001;285:3077-8.
21. Precht A, Harbeck N, Thomassen C, Meisner C, Braun M, Untch M, Wieland M, Lisboa B, Cufer T, Graeff H, Selbmann K, Schmitt M, Janicke F. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:73-8.
22. Reilly D, Andreasen PA, Duffy MJ. Urokinase plasminogen activator in breast cancer: assay by both catalytic and immunoassay. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2:47-50.
23. Duffy MJ, Reilly D, McDermott E, O'Higgins N, Fennelly JJ, Andreasen PA. Urokinase plasminogen activator as a prognostic marker in different subgroups of patients with breast cancer. *Cancer* 1994;74:2276-80.
24. Janicke F, Precht A, Thomassen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M. The German N0 Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *JNCI* 2001;93:913-20.
25. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:116-28.
26. Harbeck N, Alt U, Berger U, Kates R, Kruger A, Thomassen C, Janicke F, Graeff H, Schmitt M. Long-term follow-up confirms prognostic impact of PAI-1 and cathepsin D and L in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:79-83.
27. Precht A, Harbeck N, Thomassen C, Meisner C, Braun M, Untch M, Wieland M, Lisboa B, Cufer T, Graeff H, Selbmann K, Schmitt M, Janicke F. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:73-8.
28. Look MP. Pooled analysis of uPA and PAI-1 for prognosis in primary breast cancer patients. EORTC Receptor and Biomarker Study Group. *Int J Biol Markers* 2000;15:70-2.
29. Harbeck N, Kates R, Ulm K, Graeff H, Schmitt M. Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:116-22.
30. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985;229:974.
31. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, et al. The Erbb-2/HER2 oncprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:4995.
32. Karunagaran D, Tzahar E, Beerli RR, et al. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *Embo J* 1996;15:254.

33. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177.
34. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the Her2/Neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707.
35. Nagai MA, Marques LA, Torloni H, Brentani MM. Genetic alterations in c erbB 2 protooncogene as prognostic markers in human primary breast tumors. *Oncology* 1993;50:412-7.
36. Schimmelpenning H, Eriksson ET, Falkmer UG, Rutqvist LE, Johansson H, Falleni A, Auer GU. Prognostic significance of immunohistochemical c erbB 2 proto oncogene expression and nuclear DNA content in human breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:530-7.
37. Fukutomi T, Hirohashi S, Tsuda H, Nanasawa T, Yamamoto H, Itabashi M, Shimosato Y. The prognostic value of tumor associated carbohydrate structures correlated with gene amplifications in human breast carcinomas. *Jpn J Surg* 1991;21:499-507.
38. Gasparini G, Gullick WJ, Bevilacqua P, Sainsbury JR, Meli S, Boracchi P, Testolin A, La Malfa G, Pozza F. Human breast cancer: prognostic significance of the c-erbB 2 oncoprotein compared with epidermal growth factor receptor, DNA ploidy, and conventional pathologic features. *J Clin Oncol* 1992;10:686-95.
39. Umekita Y, Enokizono N, Sagara Y, Kuriwaki K, Takasaki T, Yoshida A, Yoshida H. Immunohistochemical studies on oncogéne products (EGF-R, c-erbB 2) and growth factors (EGF, TGF-alpha) in human breast cancer: their relationship to ústrogen receptor status, histological grade, mitotic index and nodal status. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;420:345-51.
40. McCann AH, Dervan PA, O'Regan M, Codd MB, Gullick WJ, Tobin BM, Carney DN. Prognostic significance of c erbB 2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Res* 1991;51:3296-303.
41. May E, Mouriesse H, May Levin F, Qian JF, May P, Delarue JC. Human breast cancer: identification of populations with a high risk of early relapse in relation to both ústrogen receptor status and c-erbB 2 overexpression. *Br J Cancer* 1990;3:430-5.
42. Dati C, Muraca R, Tazartes O, Antoniotti S, Perroteau I, Giai M, Cortese P, Sismondi P, Saglio G, De Bortoli M. c erbB 2 and ras expression levels in breast cancer are correlated and show a co-operative association with unfavorable clínical outcome. *Int J Cancer* 1991;47:833-8.
43. Thor AD, Moore DH II, Edgerton SM, Kawasaki ES, Reihnsaus E, Lynch HT, Marcus JN, Schwartz L, Chen LC, Mayall BH, et al. Accumulation of p 53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:845-55.
44. Silvestrini R. Biological markers for designing clínical protocols. *Ann New York Acad Sci* 1993;271-8.
45. Bebenek M, Bar JK, Harlozinska A, Sedlaczek P. Prospective studies of p53 and c-erbB2 expression in relation to clinicopathological parameters of human ductal breast cancer in the second stage of clinical advancement. *Anticancer Res* 1998;18:619-23.
46. Hassapoglidiou S, Diamandis EP. Antibodies to the p-53 tumor suppressor gene product quantified in cancer patient serum with a time resolved immunofluorometric technique. *Clin Biochem* 1992;25:445-9.
47. Rochefort H. Biological and clínical significance of cathepsin D in breast cancer. *Acta Oncol* 1992;31:125-30.
48. Foekens JA, van Putten WL, Portengen H, de Koning HY, Thirion B, Alexieva Figusch J, Klijn JG. Prognostic value of PS2 and cathepsin-D in 710 human primary breast tumors: multivariate analysis. *J Clin Oncol* 1993;11:899-908.
49. Thorpe SM, Rochefort H, Garcia M, Freiss G, Christensen IJ, Khalaf S, Paolucci F, Pau B, Rasmussen BB, Rose C. Association between high concentrations of Mr 52,000 cathepsin D and poor prognosis in primary human breast cancer. *Cancer Res* 1989;49:6008-14.
50. Tandon AK, Clark GM, Charness GC, Chirgwin JM, McGuire WL. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *New Engl J Med* 1990;322:297-302.
51. Foekens JA, Look MP, Bolt de Vries J, Meijer Van Gelder ME, Van Putten WL, Klijn JG. Cathepsin-D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br J Cancer* 1999;79:300-7.
52. Charpin C, DeVictor b, Bnieri P, Andrac L, Lavault MN, Al-lasia C, Piana L. Epidermal growth factor receptor in breast cancer: correlation of quantitative immunocytochemical assays to prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25:203-10.
53. Harbeck N, Dettmar P, Thomassen C, Henselmann B, Kuhn W, Ulm K, JanickeF, Hofler H, Graeff H, Schmitt M. Prognostic impact of tumor biological factors on survival in node-negative breast cancer. *Anticancer Res* 1998;18:2187-97.
54. Rudolph P, Alm P, Heidebrecht HJ, Bolte H, Ratjen V, Baldetorp B, Ferno M, Olsson H, Parwaresch R. Immunologic proliferation marker Ki-S2 as prognostic indicator for lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:271-8.
55. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size of more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002;235:10-26.
56. Hainsworth PJ, Raphael KL, Stillwell RG, Bennett RC, Garson OM. Rearrangement of chromosome 1p in breast cancer correlates with poor prognostic features. *Br J Cancer* 1992;66:131-5.
57. Bundred NJ, Walker RA, Everington D, White GK, Stewart HJ, Miller WR. Is apocrine differentiation in breast carcinoma of prognostic significance? *Br J Cancer* 1990;1:113-7.
58. Watson DM, Elton RA, Jack WJ, Dixon JM, Chetty U, Miller WR. The H ras oncogene product p21 and prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1991;3:161-9.
59. Kuhajda FP, Piantadosi S, Pasternack GR. Haptoglobin related protein (Hpr) epitopes in breast cancer as a predictor of recurrence of the disease. *N Engl J Med* 1989;321:636-41.
60. Bland KI, Konstadoulakis MM, Vezeridis MP, Wanebo HJ. Oncogene protein co-expression. Value of Ha-ras, c-myc, c-fos, and p-53 as prognostic discriminants for breast carcinoma. *Ann Surg* 1995;221:706-18.
61. Horak ER, Harris AL, Stuart N, Bicknell R. Angiogenesis in breast cancer. Regulation, prognostic aspects, and implications for novel treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 1993;698:71-84.

62. Garcia Vila LM, Gil M, Marquez C. Angiogénesis y cancer de mama: fisiopatología, utilidad pronóstica y perspectivas terapéuticas. *Prog Obstet Ginecol* 1997;40:5-12.
63. Trock DJ, Yamauchi H, Brotzman M, et al c-erb-B2 as a prognostic factor in breast cancer: a metanalysis (abstract) *Proc and Soc Clin Oncol* 2000;19:97A.