

## MESA REDONDA: BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

## Papel del microambiente celular en el proceso de carcinogénesis y desdiferenciación celular

**María del Mar Vivanco**

*CIC bioGUNE, Bilbao, España*

La identificación y caracterización de las células madre en la mama sana y en tumores de mama ha proporcionado una nueva visión del cáncer de mama. Las células madre del cáncer pueden ser responsables del proceso de iniciación tumoral, de la progresión, así como de la resistencia a la terapia. La mayoría de los tumores de mama expresan el receptor de estrógeno, y estos tumores presentan un pronóstico más favorable que los tumores sin presencia de receptores hormonales. La importancia del estrógeno en la fisiología de la mama sana y en el cáncer de mama es bien conocida, pero la influencia del estrógeno en la población de células madre está por elucidar. Nosotros mostramos que el estrógeno reduce la proporción de células madre en la mama sana y en células de cáncer, lo cual puede suponer una explicación para el mejor pronóstico observado en los tumores que expresan el receptor de estrógeno<sup>1</sup>.

El tamoxifeno, que antagoniza la acción del receptor de estrógeno, se ha empleado como terapia endocrina durante mucho tiempo, contribuyendo a la reducción de la mortalidad por cáncer de mama. Sin embargo, los tumores de mama desarrollan con frecuencia resistencia a la terapia endocrina, lo que supone un grave problema clínico. Se ha demostrado que las células madre de cáncer son más resistentes a la radioterapia y la quimioterapia. Asimismo, teniendo en cuenta nuestros resultados sobre los efectos del estrógeno en las células madre, investigamos las consecuencias del tratamiento con tamoxifeno sobre las subpoblaciones de células madre en la mama. Para ello empleamos un modelo de resistencia a tamoxifeno desarrollado en el laboratorio, así como muestras tisulares de tumores que expresaban el receptor de estrógeno, por lo que todas las pacientes habían sido tratadas con terapia endocrina. Entre las muestras se incluían tumores que habían reaccionado bien al tratamiento y una década después las pacientes continúan libre de enfermedad, así como tumores que habían desarrollado resistencia a la terapia y, como consecuencia, se había producido una recurrencia. Estudios moleculares in

vitro e in vivo nos permiten evaluar las vías de señalización implicadas en este proceso y concluir que el tratamiento con tamoxifeno resulta en un incremento del contenido de células madre de cáncer, y que las células madre de cáncer son más resistentes a la terapia con tamoxifeno. Estas observaciones tienen importantes consecuencias porque se ha demostrado que los tumores de alto grado y mayor agresividad presentan un mayor porcentaje de células madre de cáncer<sup>2,3</sup>.

Además de las condiciones hormonales, otro de los factores del microambiente celular que puede desempeñar un importante papel en el proceso de tumorigénesis es la concentración de oxígeno. La hipoxia, o baja disponibilidad de oxígeno, es característica del “nicho” en el que residen las células madre y, además, la hipoxia puede regular las vías de señalización que controlan la capacidad de autorrenovación y diferenciación de las células madre y, en general, está asociada con un pronóstico más desfavorable en cáncer de mama. Por lo tanto estudiamos los efectos de la hipoxia sobre las células madre de la mama y, además, las interacciones entre las vías de señalización de la hipoxia y del receptor de estrógeno.

En conjunto, este trabajo nos ayuda a conocer en mayor profundidad los mecanismos que promueven la mayor agresividad y resistencia al tratamiento del cáncer de mama.

### Bibliografía

1. Simões BM, Piva M, Iriondo O, Comaills V, López-Ruiz JA, Zabalza I, et al. Effects of estrogen on the proportion of stem cells in the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:23-35.
2. Pece S, Tosoni D, Confalonieri S, Mazzarol G, Vecchi M, Ronzoni S, et al. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell.* 2010;140:62-73.
3. Vivanco MM. Function follows form: defining mammary stem cells. *Sci Transl Med.* 2010;2:31ps22.

# Radioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado: respuesta tumoral y resultados tras una mediana de seguimiento de 26 años.

## Perspectivas en cáncer de mama precoz

Hugo Marsiglia

*Instituto Madrileño de Oncología, Unidad de Patología Mamaria, Instituto Gustave Roussy, Madrid, España*

### Introducción

Los resultados reportados en la literatura oncológica en cuanto a la radioterapia preoperatoria (RTpre) en el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) son escasos. El objetivo de este estudio fue determinar si la respuesta patológica a la RTpre podía tener un valor pronóstico en el control locorregional (CLR) y la supervivencia.

### Métodos

Desde 1970 hasta 1984, 203 pacientes con CMLA fueron tratadas con RTpre, administrando una dosis de 45 Gy en 25 fracciones a la mama, fosa supraclavicular, axila y cadena mamaria interna unilateral. Tras un intervalo mediano de 38 días (rango: 5-121 días) se realizó mastectomía radical y disección axilar, independientemente de la respuesta a la RT. Se prescribió quimioterapia y tratamiento hormonal en un 28 y un 11% de pacientes, respectivamente. Las pacientes premenopáusicas recibieron ablación ovárica. La mediana de seguimiento fue de 26 años. El CLR, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) se estimaron mediante el método Kaplan-Meier, las comparaciones entre grupos en términos de supervivencia se realizaron con el test *log-rank* y el análisis multivariante mediante el modelo de Cox.

### Resultados

Treinta y tres pacientes (16,2%) tuvieron respuesta patológica completa (pCR) en la mama. El CLR a los 10 y 20 años

fue del 90% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 85-94) y el 84% (IC del 95%, 77-89), respectivamente. La SLE a los 10 y 20 años fue del 49% (IC del 95%, 42-55) y el 35% (IC del 95%, 29-42), y la SG a los 10 y 20 años, del 56% (IC del 95%, 49-63) y el 41% (IC del 95%, 35-48), respectivamente. Los pacientes con pCR tuvieron una tendencia a tener mayor SLE ( $p = 0,06$ ) y SG ( $p = 0,07$ ) al compararlos con los pacientes con respuesta parcial estable o progresión de la enfermedad. El hecho de tener pCR no influyó significativamente en el CLR ( $p = 0,44$ ). El análisis multivariante mostró que un menor número de adenopatías positivas en la disección axilar y una menor edad al diagnóstico se asociaron con una mejor SLE ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,02$ ) y SG ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,007$ ).

### Conclusiones

El CLR alcanzado por RTpre seguido de mastectomía radical en pacientes con CMLA fue excelente en este estudio, a pesar de los pocos pacientes que realizaron tratamiento sistémico adyuvante. Las pacientes que alcanzaron pCR tuvieron una tendencia a tener mayor SLE y SG. Las pacientes de edad más avanzada y aquellas con un mayor número de adenopatías positivas se asociaron con un peor pronóstico.

Prospectivamente, en 2011 se ha iniciado un esquema de RT focalizada (tumor más margen de 15 mm preoperatoria hipofraccionada acelerada en estadios precoces) 40 Gy en 10 sesiones de 4 Gy en 2 semanas, seguidas de tumorectomía para evaluar radiosensibilidad tumoral a dosis altas (4 Gy) evaluando perfiles biológicos y genómicos mediante biopsias secuenciales al diagnóstico, inicio y final de la RT.