

¿METASTASIS TARDIA, TUMOR LATENTE O AMBAS COSAS?

LATE METASTASIS, TUMOUR DORMANCY OR BOTH?

METASTASI BERANTIARRA, TUMOR SORRA ALA BIAK?

J.A. Díaz-Peromingo, J. Sánchez-Leira, M.F. García-Suárez, S. Molinos-Castro, P. Pesqueira-Fontán, M.C. Gayol-Fernández.

Servicio de Medicina Interna. Hospital da Barbanza. Riveira. A Coruña. Galicia. España UE.

RESUMEN

La mayor parte de los fallecimientos por cáncer se deben a metástasis que deterioran la función del órgano siendo clínicamente evidentes tras periodos variables de tiempo. En los cánceres de mama existe recidiva tardía en 20-45% de casos. En esta recidiva juega un papel fundamental la aparición temprana de micrometástasis que probablemente ya se producen en el momento del diagnóstico inicial.

Se presenta el caso de una mujer con cáncer de mama tratado y enfermedad metastásica años después repasando los mecanismos posiblemente implicados en la génesis del estado de latencia y en la activación metastásica como son la capacidad celular tumoral de producir invasión local, acceder al torrente sanguíneo, diseminarse, extravasarse y crecer posteriormente en órganos distantes. El estado de latencia puede depender de mecanismos que antagonizan la expansión tumoral en división o de una parada del crecimiento celular. En el cáncer de mama, la enfermedad mínima residual es la causa del 20% de recidivas tras 5 años. Ayudar a clarificar la génesis de la latencia y los mecanismos que activan estas células para abandonar dicho estado es crucial para el posterior diseño de pautas de tratamiento eficaces en estos tumores.

Palabras clave: metástasis tardía, latencia tumoral, micrometástasis.

SUMMARY

Most cancer related deaths are due to metastatic disease affecting organ function. Timing of the metastatic involvement is widely different from patient to patient. Respecting to breast cancer, late metastasis is produced in 20-45% of cases. Early appearance of micrometastasis, probably already in the time of diagnosis, plays a key role in the development of late metastatic disease. We present the case of a woman with previously treated breast cancer that develops late metastasis. We focus on the possible mechanisms related to the genesis of dormancy and metastatic activation such as the ability for tumour cells to produce local invasion, blood stream dissemination, and distant growth. Tumour dormancy could be related to the antagonism of cancer cells division or the appearance of an arrest in cancer cells growth. Respecting to breast cancer, minimal residual disease causes 20% of metastatic disease in the following 5 years. To clarify the genesis of dormancy and the mechanisms responsible for the activation of these dormant cancer cells is crucial in the development of useful new therapeutic strategies in these tumours.

Keyword: late metastasis, tumour dormancy, micrometastasis.

LABURPENA

Minbiziak jota hiltzen diren gehienak metastasiaren eraginez hiltzen dira. Metastasiak organoaren funtzioa hondatzen du, eta hori klinikoki nabarmena izaten da denbora tarte bat igaro ostean. Bularreko minbizietan, berrerritze berantiarra izaten da kasu ugarian (%2045). Berrerritze horietan, mikrometastasiaren agerpen goiztiarra gertatzen da gehientsuenetan, eta litekeena da hasierako diagnostikoan dagoeneko hor izatea. Emakume baten kasua aurkezten da: tratatutako bularreko minbizia eta urte batzuk geroagoko gaixotasun metastasikoa ditu. Beraz, sortasun egoera horren eta metastasi aktibazioaren hasieran ziur asko parte hartu duten mekanismoak aztertu dira; hau da, tokiko eraso sortzeko, odolera sartzeko, barreiatzeko, gainezka egiteko eta urruneko organoetan gerora hazten joateko ahalmena duten tumor zelulak. Sortasun egoera, beraz, tumorra zatika hedatzen joateari aurka egiten dioten mekanismoen arabera izan liteke; edo zelularen hazkundean gertatzen den etenaren arabera. Bularreko minbizian, gutxienezko gaixotasun hondarra izaten da berrerritzeen %20en erantzulea, 5 urte ondoren. Sortasunaren hasiera zertan den eta zelulei berez duten egoera utzarazten dieten mekanismoak argitzen laguntzea ezinbestekoa da gerora tumor horiei aurre egiteko tratamendu eraginkorrek diseinatu ahal izateko.

Hitz gakoak: metastasi berantiarra, tumor sorra, mikrometastasia.

Correspondencia:

José Antonio Díaz-Peromingo.

C/ Doutor Teixeiro nº 29, 5º.

15701. Santiago de Compostela. A Coruña. Galicia. España UE.

Correo electrónico: jose.antonio.diaz.peromingo@sergas.es

INTRODUCCIÓN

La gran mayoría de las muertes que se relacionan con los procesos neoplásicos se deben al crecimiento asociado de las metástasis tumorales que deterioran la función de los distintos órganos sobre los cuales han metastatizado (1). Estas lesiones metastásicas tienen su origen en células del propio tumor que se diseminan desde el tumor primario y con relativa frecuencia experimentan, antes de ser clínicamente evidentes, un periodo variable de latencia que puede confundirse con un periodo libre de enfermedad (2). De hecho, la mayoría de los distintos tipos de cáncer se asocian con enfermedad diseminada que tras el tratamiento quirúrgico-oncológico inicial puede persistir como una mínima enfermedad residual no siendo ni clínica ni biológicamente detectable con los medios actuales. Por ello, es importante poder caracterizar funcionalmente a aquellas células tumorales diseminadas en que entran en estado de latencia ya que probablemente en ellas está la información necesaria para que, en un momento dado, se activen y pasen de ese estado de latencia a la formación de metástasis a distancia.

La recidiva tumoral tras el tratamiento y/o tras largos periodos de tiempo es relativamente frecuente y en concreto, el 20-45% de los cánceres de mama recidivan años o décadas más tarde (3-5). A pesar de las mejoras que se han ido produciendo tanto en la detección temprana como en el tratamiento del cáncer de mama, en torno al 40% de las pacientes que los sufren todavía fallecer por esta enfermedad. Es muy probable que la presencia de recurrencias se deba al establecimiento de micrometástasis antes ya del tratamiento inicial administrado y que las células tumorales mamarias sean capaces de iniciar una diseminación hematológica temprana, incluso antes que la linfática, conllevando la formación de micrometástasis que pueden entrar en un estado de latencia del que saldrán años o décadas después por mecanismos hasta ahora desconocidos en su totalidad (6). En el presente trabajo se presenta el caso de una mujer tratada previamente por un cáncer de mama que años después desarrolla una metástasis y se repasan los posibles mecanismos subyacentes al estado de latencia y su posterior activación metastásica.

CASO CLÍNICO

Presentamos a una mujer de 91 años de edad con antecedentes de asma bronquial y mastectomía derecha a los 75 años por carcinoma ductal infiltrante con áreas de carcinoma mucinoso. Tras la cirugía recibió tratamiento con radioterapia y posteriormente tamoxifeno durante 6 años. Fue seguida durante 7 años en consultas externas sin datos de recidiva tumoral por lo que pasado este

tiempo fue dada de alta pasando a ser revisada en su Centro de Atención Primaria. Actualmente viene remitida por su Médico de Familia por presentar tumoración a nivel de manubrio esternal, indolora y dura de unas 3 semanas de evolución. En la exploración física sólo destaca la presencia de dicha tumoración, de aproximadamente 5x6 cm de tamaño, dura, indolora y sin datos de afectación cutánea asociados. Se realizó una TAC tóraco-abdominal (**Figura 1**) que evidenció la presencia de una masa en pared torácica anterior derecha, con densidad de partes blandas que expande y destruye el hueso de los cartílagos costales derechos, manubrio y cuerpo esternales así como invasión de la grasa subcutánea adyacente con un tamaño de 8x7x11 cm. No se evidenciaron adenomegalias ni alteraciones a nivel de la cavidad abdominal. Se realizó biopsia de la lesión que mostró la presencia de un carcinoma ductal infiltrante con áreas de carcinoma mucinoso, grado III de la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson cuya inmunohistoquímica demostró positividad intensa para receptores de estrógenos y negatividad para los de progesterona. El índice de proliferación medio Ki-67 fue moderado y la puntuación para el HER2, usando el HercepTest® fue de 2+. Los resultados de los marcadores tumorales fueron los siguientes: CA 15.3: 36,2 (normal: 0-27,1 mU/L) y CEA: 0.9 (normal: 0-2,5 mcg/L). La paciente declinó realizar tratamiento quimioterápico o radioterápico.

DISCUSIÓN

El presente caso ilustra la aparición de metástasis tras años de remisión de un cáncer de mama teóricamente curado. El cáncer de mama ya no es generalmente curable una vez que se detecta la presencia de metástasis bien sea por datos clínicos de diseminación, estudios de imagen o marcadores tumorales como el antígeno carcinogénico 15.3 (CA 15.3) o el antígeno carcinoembrionario (CEA). Hoy por hoy se sabe que, en el cáncer de mama, la diseminación metastásica se produce en casi el 50% de los casos con enfermedad aparentemente localizada y que casi un 30% de pacientes con nódulos linfáticos negativos en el momento del diagnóstico, desarrollarán metástasis a distancia en los 5 años posteriores a dicho diagnóstico (7-9). De echo, es la enfermedad metastásica, más que el tumor primario en sí, la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer de mama. Una vez llegados a este estadio de la enfermedad, ésta se hace muy refractaria al tratamiento habitual (10). Existen una serie de mecanismos que pueden estar detrás de este cambio del estado de latencia al de enfermedad metastásica. Para que se desarrollen metástasis, las células tumorales deben ser capaces de producir invasión local, acceder al torrente sanguíneo, diseminarse por el mismo o por los vasos linfáticos, extravasarse y crecer



Figura 1.

en los órganos a los cuales se ha diseminado (11,12). Se sabe que la mayoría de las células tumorales mueren al entrar en el torrente sanguíneo. Esto explica porque el proceso metastático tiene una eficacia tan baja. Se estima que menos del 0.01% de estas células son capaces de llegar a producir enfermedad metastásica clínicamente detectable (13) pero, al ser la carga tumoral a menudo muy elevada, esto se convierte en un gran número de células que sí tiene éxito en su diseminación a localizaciones más o menos alejadas del tumor primario. Las células que son capaces de introducirse en el torrente sanguíneo pueden o bien producir metástasis o entrar en un estado de latencia clínicamente indetectable con los medios diagnósticos habituales. Tras años o décadas en este estado pueden ser capaces de producir una proliferación incontrolada que dé origen a una enfermedad metastásica, como en el caso de nuestra paciente, ya a menudo intratable (14).

La latencia tumoral puede dividirse en aquella que depende de mecanismos que antagonizan la expansión de una población celular tumoral en división y la que posee unos mecanismos que resultan en una parada del

crecimiento celular tumoral (15). La posible existencia de células madre tumorales y de mecanismos de resistencia a los fármacos antineoplásicos aunque menos caracterizada en células tumorales residuales, pudiera ayudar a explicar la biología subyacente a la latencia de la enfermedad residual mínima. De hecho, en el cáncer de mama, la enfermedad mínima residual se estima que es la causa del 20% de recidivas tras 5 años (16). Estas células residuales se localizan con más frecuencia en la circulación o en la médula ósea y con menor frecuencia en ganglios linfáticos o en órganos a distancia como los pulmones o el hígado (1). El papel del sistema inmune en el control del crecimiento tumoral se conoce desde hace años (17-19). En este sentido se ha descrito el papel citotóxico de los linfocitos T CD8+ como inductores de citólisis en las células tumorales y también la supresión de la expansión de células tumorales residuales (20). La caracterización de la existencia de mínima enfermedad residual revela que estas células pueden permanecer latentes y quizás la amplificación de ciertas señales como el uPAR (metastasis-associated urokinase receptor) o el ERBB2 pueden justificar esto (16). Por otro lado, la presencia de células tumorales en la

médula ósea, sobre todo si expresan ciertos biomarcadores como citoqueratinas, indica una mayor probabilidad de producir metástasis óseas o en otros órganos conllevando pues un peor pronóstico (15).

Se ha relacionado la latencia tumoral con la enfermedad mínima residual, las células latentes aisladas, las micro-metástasis latentes, la regulación mediante señales supresoras de la mitogénesis o la expresión de ciertos receptores como el de la uroquinasa o incluso la supresión de la generación de metástasis mediante la inducción del estado de latencia pero no se ha conseguido aún aclarar qué papel juega cada uno de estos conceptos con la latencia tumoral (21-28). En este sentido se ha sugerido que la latencia tumoral, además de un estado en el que se encuentran las células tumorales durante un determinado periodo de tiempo, puede ser una diana terapéutica en tanto en cuanto los avances clínicos y experimentales ayuden a identificar a aquellas células tumorales que eluden el tratamiento inicial del cáncer de mama que aparentemente es curado con la aproximación terapéutica habitual (29).

En el caso de nuestra paciente, su cáncer se había curado teóricamente con el tratamiento administrado, pero pasado un lapso de tiempo importante, la enfermedad residual no conocida produjo un cambio de un estado de latencia a una formación de metástasis. El porqué se produce este cambio probablemente esté codificado genéticamente pero aún no está claro qué estímulos intrínsecos o extrínsecos hacen que estas células tumorales latentes se transformen en productoras de enfermedad metastásica. Sin duda alguna, clarificar estas variables será de gran ayuda en el futuro para identificar a aquellas personas con enfermedad silente y estado de latencia en las que se pueda diseñar un tratamiento más adecuado encaminado a erradicar esta situación y poder así producir la curación completa del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:448-456.
- 2.- Schmidt-Kittler O, Ragg T, Daskalakis A, Granzow M, Ahr A, Blankenstein TJ, Kaufmann M, Diebold J, Arnholdt H, Muller P, Bischoff J, Harich D, Schlimok G, Riethmuller G, Eils R, Klein CA. From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:7737-7742.
- 3.- Karrison TG, Ferguson DJ, Meier P. Dormancy of mammary carcinoma after mastectomy. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:80-85.
- 4.- Pfitzenmaier J, Ellis WJ, Arfman EW, Hawley S, McLaughlin PO, Lange PH, Vessella RL. Telomerase activity in disseminated prostate cancer cells. *BJU Int*. 2006;97:1309-1313.
- 5.- Weckermann D, Müller P, Wawroschek F, Harzmann R, Riethmüller G, Schlimok G. Disseminated cytokeratin positive tumor cells in the bone marrow of patients with prostate cancer: detection and prognostic value. *J Urol*. 2001;166:699-703.
- 6.- Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:1033-1067.
- 7.- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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;347:1233-1241.
- 8.- Gilbey AM, Burnett D, Coleman RE, Hoken I. The detection of circulating breast cancer cells in blood. *J Clin Pathol*. 2004;57:903-911.
- 9.- Zieglschmid V, Hollmann C, Böcher O. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005;42:155-196.
- 10.- Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, Shete S, Naftalis EZ, Huth JF, Beitsch PD, Leitch M, Hoover S, Euhus D, Haley B, Morrison L, Fleming TP, Herlyn D, Terstappen LW, Fehm T, Tucker TF, Lane N, Wang J, Uhr JW. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8152-8162.
- 11.- Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:453-458.
- 12.- Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:563-572.
- 13.- Chambers AF, Naumov GN, Varghese HJ, Nadkarni KV, MacDonald IC, Groom AC. Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. *Surg Oncol Clin N Am*. 2001;10:243-255.
- 14.- Ranganathan AC, Adam AP, Aguirre-Ghiso JA. Opposing roles of mitogenic and stress signaling pathways in the induction of cancer dormancy. *Cell Cycle*. 2006;5:1799-1807.
- 15.- Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:834-846.
- 16.- Marches R, Scheuermann R, Uhr J. Cancer dormancy: from mice to man. *Cell Cycle*. 2006;16:1772-1778.
- 17.- Finn OJ. Human tumor antigens, immunosurveillance, and cancer vaccines. *Immunol Res*. 2006;36:73-82.
- 18.- Weinhold KJ, Miller DA, Wheelock EF. The tumor dormant state. Comparison of Lm5178Y cells used to establish dormancy with those that emerge after its termination. *J Exp Med*. 1979;149:745-757.
- 19.- Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:263-274.
- 20.- Feuerer M, Rocha M, Bai L, Umansky V, Solomayer EF, Bastert G, Diel IJ, Schirmacher V. Enrichment of memory T cells and other profound immunological changes in the bone marrow from untreated breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2001;92:96-105.
- 21.- Demicheli R. Tumour dormancy: findings and hypotheses from clinical research on breast cancer. *Semin Cancer Biol*. 2001;11:297-306.
- 22.- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*. 2002;29:15-18.
- 23.- Naumov GN, MacDonald IC, Weinmeister PM, Kerkvliet N, Nadkarni KV, Wilson SM, Morris VL, Groom AC, Chambers AF. Persistence of solitary mammary carcinoma cells in a secondary site: a possible contributor to dormancy. *Cancer Res*. 2002;62:2162-2168.
- 24.- Kim MS, Lee EJ, Kim HR, Moon A. p38 kinase is a key signaling molecule for H-Ras-induced cell motility and invasive phenotype in human breast epithelial cells. *Cancer Res*. 2003;63:5454-5461.
- 25.- Ranganathan AC, Adam AP, Zhang L, Aguirre-Ghiso JA. Tumor cell dormancy induced by p38SAPK and ER-stress signaling: an adaptive advantage for metastatic cells? *Cancer Biol Ther*. 2006;5:729-735.
- 26.- Choong PF, Nadesapillai AP. Urokinase plasminogen activator system: a multifunctional role in tumor progression and metastasis. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;S46-58.
- 27.- Kauffman EC, Robinson VL, Stadler WM, Sokoloff MH, Rinker-Schaeffer CW. Metastasis suppression: the evolving role of metastasis suppressor genes for regulating cancer cell growth at the secondary site. *J Urol*. 2003;169:1122-1133.
- 28.- Berger JC, Vander Griend DJ, Robinson VL, Hickson JA, Rinker-Schaeffer CW. Metastasis suppressor genes: from gene identification to protein function and regulation. *Cancer Biol Ther*. 2005;4:805-812.
- 29.- Goss P, Allan AL, Rodenhiser DI, Foster PJ, Chambers AF. New clinical and experimental approaches for studying tumor dormancy: does tumor dormancy offer a therapeutic target? *APMIS*. 2008;116:552-568.