

Grado nuclear: pasado, presente y futuro de la investigación traslacional en cáncer de mama

En el presente número de *Revista de Senología y Patología Mamaria*, Ruibal y Arias (1) publican un artículo sobre el posible significado biológico (que no “influencia”, como reza el título, ya que el grado nuclear en todo caso es consecuencia, y no causa de algo) del grado nuclear en cáncer de mama. A algunos podrá sorprender el que, ya inmersos en el siglo XXI, alguien retome algo en principio tan trillado como el grado nuclear de los tumores para realizar un trabajo científico, con resultados interesantes, además. De hecho, el citado artículo tiene el sabor de una pieza musical interpretada con instrumentos originales de época, al modo de Nikolaus Harnoncourt o Christopher Hogwood, y nos sirve, como esas interpretaciones, para situar la manera actual de hacer música, o en nuestro caso, ciencia, en su contexto histórico: de dónde venimos, dónde estamos, hacia dónde vamos. El grado nuclear, desde la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson (2), hasta la de Elston (3) de los años 80 del pasado siglo (el archifamoso índice de Nottingham, específicamente desarrollado para el cáncer de mama), ha sido uno de los pilares de la evaluación histológica de los tumores. De allí venimos. Sin embargo, hasta finales del siglo XX, no hemos tenido una idea más o menos clara sobre qué representaba exactamente el grado nuclear.

La citometría de flujo primero, y la biología molecular después, nos han permitido conocer que un grado nuclear alto refleja un contenido aneuploide de ADN, y que dicho contenido aneuploide de ADN a su vez, refleja alteraciones cromosómicas características de las células tumorales, como la inestabilidad genómica o la amplificación de genes específicos. En efecto, un estudio reciente (4) demuestra cómo dentro de los tumores de mama biológicamente más agresivos, los aneuploides, compuestos por dos subpoblaciones celulares, una diploide, mayoritaria, y una aneuploide, minoritaria, es

precisamente esta última la que define la agresividad clínica y biológica de los cánceres. Y dentro de este estudio, de todos los factores analizados, uno de los que guarda más estrecha relación estadística con la aneuploidía es, precisamente, el grado nuclear. De modo que aquí es más o menos donde estamos en el momento actual. Habiendo avanzado con respecto a los conocimientos de hace 50 años, la situación dista mucho de ser satisfactoria. El grado nuclear elevado refleja aneuploidía, y la aneuploidía se correlaciona estrechamente con un grado nuclear elevado. Es como una pescadilla que se mordiera la cola. Lo que verdaderamente nos gustaría saber es qué alteraciones cromosómicas exactamente definen la aneuploidía característica del cáncer de mama biológicamente más agresivo, si es que existe un patrón general y constante de las mismas.

Trabajos recientes del Instituto Nacional del Cáncer holandés han abierto nuevos cauces en esa dirección, utilizando la modernísima técnica de “*microarrays*”, que permite estudiar la práctica totalidad del genoma en subgrupos tumorales con un pronóstico marcadamente distinto (5). El mencionado grupo ha identificado mediante esta técnica una “firma genética”, compuesta por 70 genes, que define subgrupos de riesgo significativamente diferentes, incluso dentro de los grupos de riesgo clásicos, según los parámetros internacionalmente aceptados de St. Gallen o el NIH. Y aún hay más: estamos presenciando una verdadera revolución en ciernes en lo que respecta a la propia clasificación de los tumores, gracias fundamentalmente a los trabajos producidos por el grupo liderado por Charles Perou (6,7). Según sus estudios, realizados nuevamente utilizando la técnica de *microarrays*, los cánceres de mama pueden ser subdivididos en cuatro grupos (*basal*, *luminal A*, *luminal B* y *HER-2*) con características moleculares y pronóstico intrínseco radicalmente distintos. Dicha clasificación mo-

lecular constituye una verdadera revolución con respecto a todas las clasificaciones de riesgo anteriores, basadas en la histología clásica, y muy especialmente en la invasión ganglionar axilar, que sorprendentemente desaparece como parámetro pronóstico.

Es todavía muy pronto para poder afirmar si esta clasificación molecular, u otra similar, sustituirá en un plazo previsible a las que actualmente manejamos. Quedan todavía muchos puntos por esclarecer, entre otros el saber si es aplicable a todos los tipos histológicos del cáncer de mama, o no, y el test definitivo de su utilidad clínica, tras el correspondiente estudio prospectivo controlado. Lo que sí es evidente es una cosa: esa es la dirección en la que vamos, inexorablemente.

J. Schneider

*Fundación Tejerina-Centro de Patología de la Mama.
Madrid. Universidad Rey Juan Carlos. Facultad de
Ciencias de la Salud. Alcorcón, Madrid*

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruibal A, Arias JI. Aspectos biológicos del grado nuclear en los carcinomas mamarios. *Rev Senología Patol Mam* 2007; 20: 162-5.
2. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
3. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
4. Martínez-Arribas F, Núñez MJ, Lucas AR, Sánchez J, Tejerina A, Schneider J. The S-phase fraction of the aneuploid cell subpopulation is the biologically relevant one in aneuploid breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 77-80.
5. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
6. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 A; 406: 747-52.
7. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-74.