

Tratamiento del cáncer de mama: ¿estamos saturados por la información científica?

En la excelente puesta al día sobre “cáncer de mama” de Henderson y Canellos en 1980, decían en las conclusiones: “*These are difficult times for a clinician treating breast cancer, since the conventional forms of therapy become unacceptable before new approaches are shown to be worthwhile*” (1). No es original decir que los cánceres humanos de órganos y/o sistemas son enfermedades sistémicas, y no enfermedades locales, y que, a medida que se expanden, terminan afectando a toda la unidad fisiológica corporal –otro tanto podría decirse de cualquier organismo pluricelular– o como corolario: la interrelación tumor huésped es determinante mucho antes de que el tumor se haga clínicamente evidente, y tal relación condiciona la suerte que seguirá al huésped a lo largo de la enfermedad. En el caso de la mama, hace tiempo que se ha superado el paradigma de enfermedad local, que se tradujo en el tratamiento de mastectomía radical de Halsted (2). Ello suponía que la enfermedad pasaba de la mama a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales y/o estructuras vecindarias, y de ahí a las metástasis sistémicas, por lo que, se podría interpretar: *a mayor limpieza local, mayor curación*.

Sin embargo, entre finales de 1800 y principios de 1900, se habría podido observar que la supervivencia comparada de las mujeres dejadas al curso natural de la enfermedad (3) era bastante similar a la conseguida con la mastectomía radical (4). Quizás, ya en ese momento, la simple observación de la enfermedad nos decía que unos casos cursaban notablemente mejor que otros, independientemente de la actividad médica frente a la misma. Por otra parte, en aquellos años, cuando las mujeres solicitaban atención médica, en la mayoría de los casos el tamaño del tumor ya era notable (5) –comparado con la situación actual– por lo que, el tiempo que precediera al inicio de los referidos registros de la supervivencia (3,4) posiblemente también fuera muy variable de unos casos a otros. Es conocido que unos tumores duplican su diámetro o volumen en periodos muy largos mientras que otros

lo hacen rápidamente, y ello tanto el primitivo como las metástasis (6). Posteriormente, un ensayo en Francia (7) y otro en Italia (8), demostraban que podían conseguirse los mismos resultados con respecto a la supervivencia con una alternativa conservadora, validada por Fisher y cols. (9), en EE.UU.

Si nos trasladamos a la actualidad, también sabemos que, por ejemplo, no todos los casos pT1N0 son igualmente favorables (10). Hay que tener en cuenta que la estadificación TNM anatomopatológica (p), o quirúrgica (s), podría no ser rigurosa, dependiendo del observador que la obtenga. Conviene complementarla con técnicas de imagen (11), investigar si hay células tumorales circulantes (12), o si han anidado en la médula ósea (13), lo cual, quizás, pueda solventarse por otros medios como la “imagen molecular”, a medida que nuevos tipos de contraste y/o moléculas más específicas que la FDG-PET se vayan desarrollando (11). Con respecto a la orientación anatómica de la enfermedad, o su equivalente, el TNM, el curso de la enfermedad no es siempre el esperado para el tamaño del tumor (T), ni por la afectación de los ganglios (N) –aunque hay que matizar el número de ellos y el tipo de afectación de los mismos– así que, hay voces críticas con tal enfoque (14).

El concepto de metástasis quizás haya que revisarlo también. El examen minucioso del así llamado “ganglio centinela” ha permitido preguntarse cuántas células tumorales son necesarias para aceptar una metástasis (15). El cirujano Haagensen ya menciona en su clásico libro que hasta en un 25% de casos con metástasis ganglionares axilares demostradas con hematoxilina eosina, no tratadas con quimioterapia adyuvante, no desarrollaban recidiva local ni sistémica en un periodo de observación de 20 años, al menos (16). Y en el caso de mujeres que se dejaron al curso natural de la enfermedad algunas llegaron a sobrevivir 20 años o más (3). Asimismo, ¿cómo y cuántas células circulantes son necesarias para considerar la enfermedad sistémica? Incluso, si encontradas en la

médula ósea sin que hayan producido lesiones en su entorno óseo o hematopoyético, es o no una metástasis (“¿células durmientes?”) (17). Sabemos que en una verdadera metástasis las células tumorales han traspasado los vasos y crean su propio entorno tisular, compitiendo con la vascularización y la función del órgano afecto (18). Y que el asentamiento en un determinado órgano, v.g. pulmón, hueso, cerebro, hígado, etc., es específico (19). Recientemente, Massagué ha descrito la firma genética (*gene signature*) de las células que afectarán al pulmón (20). Por otra parte, la sobreexpresión/amplificación de los receptores de crecimiento (*growth factors*) particularmente el HER-2/*neu* (y angiogénicos) las dota con un mejor aprovechamiento de los “ligandos” o mensajeros circulantes, por lo que compiten con la economía celular general del huésped (21).

La exploración molecular de la enfermedad ha demostrado la variedad que existe de unos tumores a otros en su población celular, por lo que no se puede hablar de un “cáncer de mama” *único*, y con ello se pretende aplicar idealmente un tratamiento más adecuado a cada caso (22). No obstante, la clasificación histopatológica clásica (23) ya había puesto de manifiesto que sólo por la simple morfología se podía predecir cuáles iban a tener un curso de baja agresividad y prolongado en el tiempo, y los que no; teniendo en cuenta la edad y la cuantificación de los receptores de estrógenos y progesterona. Y, la gradación histológica y citológica tumoral de Nottingham (24) se correlacionaba estadísticamente con la agresividad tumoral. Pero, dentro de una categoría morfológica dada con su estadificación correspondiente, el estudio con *microarrays* de su actividad genómica diferencial (“perfil o expresión genómica”), permite individualizar aún más los casos (25). Lo que, a su vez, también puede trasladarse al campo histopatológico. Así, los elegantes trabajos de Palacios y cols. (26) y los de Andreu y cols. (27) en nuestro país, y los de Ellis y cols. (28) en el Reino Unido, han logrado encontrar el equivalente morfológico. Se puede conocer mejor el potencial de recidiva y/o metástasis, y, orientar cuándo la quimioterapia sería necesaria, superando así las reservas frente a posibles efectos colaterales adversos de la misma (29). A este respecto, el modelo de actuación que resulta ser la quimioterapia neoadyuvante es, en buena medida, un ensayo individual *in vivo* de quimiosensibilidad y, aunque la prescripción y la pauta a seguir debe estar fundamentada en la identificación más completa del tumor, nos va a adelantar, también, el curso o evolución que se puede esperar del caso, si conseguimos una respuesta completa (30). Y aún más sensible es, si la cantidad de células tumorales circulantes disminuye o no con la primera dosis de quimioterapia (31), o en cualquier momento durante el curso de la misma (32).

En la encrucijada actual de tantas novedades, es relevante recordar las últimas recomendaciones de la ASCO (33), en las que se dice: “*It is important to emphasize that guidelines and technology assessments cannot always account for individual variation among patients. They are*

not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations, and cannot be considered inclusive of all proper methods of care or exclusive of other treatments reasonably directed at obtaining the same result”. Recordemos, por ejemplo, la importancia dada en su momento a la ciclina E, puesto que su nivel elevado parece correlacionarse inversamente con la supervivencia (34). Asimismo, la sobreexpresión de la ciclina D1 parece estar relacionada con los eventos iniciales de la carcinogénesis mamaria (35). Y tanto una como otra ciclina parecen ser activadas por los efectos intracelulares de los estrógenos (36). No hay que olvidar, sin embargo, que son condicionantes moleculares necesarios de la división celular, en un intrincado complejo molecular puesto en marcha desde genes mutados. Lo cual, en esencia, se cree es el origen de la célula neoplásica (37). En reciprocidad, uno de los de *microarrays* comerciales de expresión génica (*MamaPrint™*) selecciona una serie de genes relacionados con el ciclo celular o la proliferación neoplásica (38). Por lo tanto, podemos situar la diana terapéutica en las proteínas que gobiernan la fase G1 del ciclo celular, o remontarnos a los nucleótidos mutados. En la práctica clínica, sin embargo, ya se tiene en cuenta que la sobreexpresión de una determinada proteína, o la de un perfil de genes determinados representa un valor de probabilidad, no una consecuencia biológica absoluta (33).

Un nuevo punto de vista se postula como la “tercera hipótesis” (39) del entendimiento de la enfermedad, siendo las otras dos, las conocidas: “local” (2) y “sistémica” (40). Postula que, controlando la recidiva local evitaremos sus consecuencias sistémicas (metástasis). En la práctica clínica se traduce por cirugía conservadora + radioterapia (en sus modalidades más actuales) o mastectomía. Aunque las dos opciones se modifican sustancialmente si añadimos quimioterapia/hormonoterapia, en cualquiera de sus modalidades: neoadyuvante o adyuvante. Pero, tanto lo local como lo sistémico son estados dinámicos, no estáticos, siendo las variables: *tiempo* y *volumen tumoral* (proporcional a la rapidez de la duplicación del tumor). Y ambos están íntimamente interrelacionados, controlados por la economía fisiológica general del huésped. La enfermedad puede reproducirse tanto en el resto del tejido mamario que se haya dejado, como raramente en el área postlinfadenectomía, como sistémicamente. De ahí que, cuando el tratamiento conlleva todo el arsenal terapéutico médico la enfermedad se controla mejor, salvo cuando ha superado un nivel crítico (41). Aunque lo ideal sería conseguir el mismo efecto con el mínimo de “carga” terapéutica si es la correctamente indicada. Edwin R. Fisher resumía lo mismo con otras palabras y conceptos en 1985 (42). Lo que parece paradójico actualmente, es que, si se dan las condiciones indicadas, se vuelva a la mastectomía y reconstrucción inmediata (cirugía oncoplástica), esgrimiendo consecuencias beneficiosas para la paciente: control de la enfermedad local, bienestar psicológico y sus posibles consecuencias orgánicas positivas,

evitar radioterapia, y los controles homolaterales mamográficos u otra técnica de imagen y seguimiento local.

Como hemos expuesto, nos encontramos en la actualidad con diversos accesos al conocimiento de cómo se produce el crecimiento y la diseminación del tumor. En contraste, las actuaciones y/o el arsenal terapéutico son relativamente limitados. De ahí que, sobre todo en el campo de la quimioterapia/hormonoterapia, por lo que se refiere principalmente al control sistémico de la enfermedad, los avances son relativamente lentos y conllevan ensayos clínicos con gran número de pacientes y de centros, en los que se testan una o más variables. Al tiempo que se siguen desarrollando y experimentando nuevos fármacos. El análisis de la situación actual hay que considerarlo cambiante. Por lo cual no todos los especialistas implicados podemos tener la misma concepción del fenómeno patológico que es el cáncer de mama. Sin embargo, los informes o valoraciones que cada uno de nosotros emitimos a diario lleva al último eslabón, que es la actuación terapéutica. Es consecuente, por tanto, que no haya uniformidad en el tratamiento y manejo de las pacientes hasta que no alcancemos el conocimiento completo del fenómeno y se universalice.

J. M. Vera-Román

*Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital General de Castellón*

Agradecimiento: A Sheila Olucha del Campo por el mecanografiado y a Lina Queral Montaner por el soporte bibliográfico.

BIBLIOGRAFÍA

- Henderson, IG, Canellos, GP. Cancer of the breast: The past decade. *N Engl J Med* 1980; 302: 17-30 (First Part), 78-90 (Second Part).
- Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospitals from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopk Hosp Rep* 1895; 4: 297.
- Bloom HJG, Richardson WN, Harries EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933): Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J* 1962; 2: 213-21.
- Lewis D, Rienhoff WF Jr. A study of the results of operations for the cure of cancer of the breast. *Ann Surg* 1932; 95: 336-400.
- Bloom HJG. The influence of delay on the natural history and prognosis of breast cancer: A study of cases from five to twenty years. *Br J Cancer* 1965; 40: 3160-7.
- Heuser L, Spratt JS, Polk HC JS. Growth rates of primary breast cancers. *Cancer* 1979; 43: 1888-94.
- Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR. Conservative management of operable breast cancer: Ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1978; 42: 2045-53.
- Veronesi U, Banfi A, Saccozi R. Conservative treatment of breast Cancer: A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer* 1977; 39 (Supl.): 2822-6.
- Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: a first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977; 39: 2827-39.
- Joensuu H, Pyllkänen L, Toikkanen S. Late mortality from pT1N0M0. *Cancer* 1999; 85: 2183-9.
- Martín-Miramón JC. Papel del PET, PET-TC y Sestamibi en el cáncer de mama. Ponencia P-20. XXVI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Lleida, Octubre 2007. *Rev Senología Patol Mam* 2007; 20 (Supl. 1): 3-65.
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC et al. Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 781-91.
- Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kantenich CRM, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 525-33.
- Mason E. Has TNM been overtaken by Science? *Cancer World* 2006; 13: 3 2-37.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
- Haagensen CD. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1971.
- Funke I, Schraut W. Meta-analysis of studies on bone marrow micro-metastases: An independent prognostic impact remains to be substantiated. *J Clin Oncol* 1998; 16: 557-66.
- Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64: 327-36.
- Van't Veer LJ, Wigelt B. Road map to metastasis. *Nat Med* 2003; 9: 999-1000.
- Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri D, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005; 436: 518-24.
- Scott JD, Pawson T. Comunicación intracelular. *Investigación y Ciencia*; 2000; 14-21.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.
- WHO Histological Classification of tumours of the breast. En: Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2003. p. 10.
- Galea MH, Blamey RW, Leston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22: 207-19.
- Vera-Román JM, Rubio LA. Ganglio centinela frente a genómica funcional en el pronóstico y tratamiento del Cáncer de mama. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 414-6.
- Palacios J. Patología molecular del Cáncer de mama. Ponencia P-22. XXVI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Lleida, Octubre 2007. *Rev Senología Patol Mam* 2007; (Supl 1): 3-65.
- Andreu FJ, Carrera R, Saez A, Rigola MA, Vázquez JA, Fernández S, et al. Analysis of chromosomal imbalance patterns in ERBB2 positive breast cancer using comparative genomic hybridization and correlation with CIS for genes ERBB2, C-MVC, TOP2A and CCND1. United States and Canadian Academy of Pathology 97 th Meeting, March 1-7, 2008 Denver, Co, USA.
- Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JFR, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analysis. *Int J Cancer* 2005; 116: 340-50.
- Rowland JH, Hewitt M, Ganz PA. Cancer survivorship: a new challenge in delivering quality cancer care. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5101-4.
- Goldstein NS, Decker D, Severson D, Schell S, Vicini F, Margolis J. Molecular Classification System identifies invasive breast carcinoma patients who most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 1687-96.
- Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: A novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1420-30.

32. Hayes DF, Cristofallini M, Budd, Ellis MJ, Stopeck A, Miller MC, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4218-24.
33. Harris L, Frishe H, Menell R, Norton L, Raudin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-312.
34. Keyomarisik, Tucker SL, Buchholz TA, Callister M, Ding Y, Hortobagyi GN. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1566-75.
35. Eres N, Bellmunt J. Proteínas reguladoras del ciclo celular: alteraciones en la ruta de la ciclina D1 como paradigma. Hallazgos en el cáncer de mama. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 592-6.
36. Sutherland RL, Musgrove EA. Cyclin E and prognosis in patients with breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1546-7.
37. Hahn WC, Winberg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002; 347: 1593-603.
38. Dai H, Van't Veer LJ, Lamb J, He YD, Mao M, Fine BM, et al. A cell proliferation signature is a marker of extremely poor outcome in a subpopulation of breast cancer patient. *Cancer Res* 2005; 65: 4059-66.
39. Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2229-34.
40. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1977; 40 (Supl. 1): 574-82.
41. Marks LB, Prosnitz LR. Postoperative radiotherapy for lung cancer: the breast cancer story all over again? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 625-7.
42. Fisher ER. What is Early Breast Cancer? En: Zander J, Baltzer J, editors. *Early breast cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1985. p. 1-13.