

Editorial

Históricamente la caracterización y clasificación del cáncer de mama se ha basado en un concepto mixto anatómico e histológico. Por un lado, la determinación de la extensión anatómica de la enfermedad mediante el sistema TNM y por otro lado la similitud del fenotipo tumoral con su origen histológico permitieron subdividir el cáncer de mama en diferentes estadios y subtipos específicos correlacionados con el pronóstico y la supervivencia. Esta clasificación posteriormente incorporó el grado de diferenciación histológica y nuclear de capacidad pronóstica. Además, se añadieron otras características clínicas y factores patológicos como la edad de la paciente, la invasión linfovascular del tumor y marcadores proliferativos que también han mostrado su utilidad. A medida que avanza nuestro conocimiento de la enfermedad se han ido añadiendo otros factores en la clasificación, con valor tanto pronóstico como predictivo de respuesta a diferentes tratamientos; a saber: los receptores de estrógenos y progesterona expresados por el tumor (RE, RPg) y la sobreexpresión del HER2.

Sin embargo, con el empleo de tratamientos cada vez más complejos y en ocasiones agresivos, es necesario dilucidar qué pacientes se están beneficiando de estos tanto en el contexto de tratamiento con intención radical (neoadyuvancia y adyuvancia) así como con intención paliativa (en la enfermedad metastásica). De hecho, se han desarrollado una serie de técnicas que nos permiten clasificar los diferentes subtipos de cáncer de mama en función de sus características moleculares y así perfeccionar el valor pronóstico de las herramientas diagnósticas que tenemos a nuestro alcance.

Los cuatro artículos que siguen a esta introducción revisan de forma concisa y clara los problemas y retos que nos plantea el cáncer de mama en su diagnóstico, pronóstico y tratamiento; así como las herramientas diagnósti-

cas que han surgido en la última década y su aplicabilidad en el área de neoplasias mamarias, tanto por su valor pronóstico como por su valor a la hora de elegir la mejor terapéutica para cada una de nuestras pacientes.

En el primer artículo del presente monográfico, F. Ignacio Aranda realiza una revisión del papel fundamental que desempeña el patólogo, no sólo por aportar el diagnóstico de carcinoma de mama, sino porque el estudio que se realice sobre la pieza o biopsia nos proporcionará información imprescindible para una mejor y más individualizada aproximación terapéutica. El mayor conocimiento sobre los distintos subtipos histopatológicos, el grado de diferenciación tumoral y el desarrollo de las técnicas de inmunohistoquímica han supuesto una valiosa herramienta para los oncólogos a la hora de elegir el tratamiento óptimo para cada paciente. La información aportada por los patólogos e integrada en un contexto clínico concreto, permite al oncólogo definir de una forma bastante aproximada, no sólo el riesgo individual de cada paciente a tener una recaída, sino también a elegir de forma más dirigida el tratamiento del que se puede beneficiar (por ejemplo, tratamiento hormonal en el caso de la definición de receptores de estrógenos y progesterona, o tratamiento con trastuzumab en el caso de sobreexpresión de HER2+).

Sin embargo, y a pesar de toda la información que proporciona el diagnóstico anatomopatológico en la actualidad, este sistema de clasificación pronóstico-predictiva no es perfecto y en parte depende de la interpretación subjetiva del patólogo. La publicación del trabajo de Perou (*Nature* 2000) supuso un paso revolucionario en este avance en la clasificación de las enfermedades neoplásicas mamarias. La hipótesis de este trabajo era que la diversidad fenotípica de los tumores de mama humanos podría estar acompañada de la diversidad en los patrones de

expresión génica, los cuales podrían ser estudiados mediante *microarrays* de ADNc. La investigación sistemática de los patrones de expresión génica podría entonces proveer de una base más sólida para una clasificación taxonómica del cáncer de mama. Así clasificaron los tumores según el nivel de expresión de genes intrínsecos separándolos en 4 subtipos principales: *luminal*, HER2, *basal* y *normal-breast*. El mayor problema de esta técnica de clasificación es que es cara y poco accesible, por lo que ha supuesto un reto para los patólogos establecer una clasificación de estos subtipos moleculares mediante marcadores inmunohistoquímicos. Hay que decir que esta clasificación no se correlaciona perfectamente con los resultados obtenidos mediante *microarrays*.

En el segundo artículo, A. Sánchez Muñoz et al. realizan un brillante resumen y análisis de cómo se ha llegado al momento actual en cuanto a tratamiento adyuvante, señalando los principales ensayos clínicos que cambiaron la práctica clínica y definieron el papel de las antraciclinas en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama, así como el de los taxanos en la adyuvancia de cáncer de mama con afectación ganglionar. Seguidamente resume las principales toxicidades derivadas de los fármacos utilizados hoy en día en adyuvancia. En este marco, plantea la pregunta «¿todas las pacientes deben recibir quimioterapia adyuvante?» y si bien, como indica el autor, el grupo de pacientes consideradas de bajo riesgo tiene un pronóstico excelente, existe un porcentaje pequeño de ellas que va a recaer, y lo que se pretende es averiguar qué es lo que diferencia a estas pacientes de las que no recaerán, y si tratándolas con quimioterapia se reducirá su riesgo, evitando por otra parte sobretratar a aquellas que no lo necesitan.

En este punto es en el que entran en escena las nuevas técnicas diagnósticas basadas en perfiles moleculares. En el tercer artículo, L. A. Henríquez-Hernández et al. definen qué principios rigen estas técnicas de biología molecular. Se aconseja la lectura detenida del artículo puesto que es necesario aprehender las bases de la metodología utilizada para comprender el potencial que encierra así como las dificultades y los fallos que puede presentar, ya que, por desgracia, hoy por hoy, no existe ninguna técnica diagnóstica infalible. La tecnología de ADN *microarray* permite realizar estudios de expresión génica para identificar genes cuya expresión diferencial permite distinguir de forma más precisa distintos tipos de tumores, su agresividad y capacidad de metastatización, hasta el punto de haber sido publicados perfiles génicos que predicen metástasis del cáncer de mama a pulmón y hueso. De esta manera, el análisis de expresión génica, a medida que conocemos más acerca del carcinoma de mama, nos permitirá en un futuro, establecer de una forma más pre-

cisa el riesgo individual de cada paciente en función de las características de su tumor, e incluso podremos llegar a pronosticar el lugar con más posibilidades de desarrollar metástasis. Pero, como el mismo autor señala, uno de los objetivos más importante a nivel clínico es intentar predecir la respuesta individual a los tratamientos sistémicos con quimioterapia.

El último artículo de esta serie es una revisión de J. Schneider sobre la aplicación clínica de los tests de análisis de expresión génica, centrado en los dos perfiles que se disponen en el momento actual: el Oncotype DX® y el MammaPrint®, este último aprobado por la FDA y EMEA. En la revisión se explica cómo se desarrollaron estas dos firmas genéticas y cómo clasifican respectivamente a las pacientes según el riesgo de recurrencia en función de la expresión génica de los tumores analizados. El Oncotype DX® es un análisis basado en la medición de la expresión de 21 genes (16 genes relacionados con el cáncer y 5 genes de referencia) mediante RT-PCR que puede ser realizado en tejido tumoral procesado rutinariamente (fijado en formol e incluido en parafina), lo que permite estudiar bloques de tumor archivados. Tras la extracción de ARN del tejido parafinado, se utilizan cebadores específicos para los 21 genes y así cuantificar su expresión de ARNm por PCR en tiempo real. Se mide la expresión de cada gen y su valor es normalizado con respecto a un conjunto de 5 genes de referencia. El resultado se expresa como una puntuación (de 0 a 100) llamada *Recurrent Score* (RS). Este perfil fue validado utilizando muestras de pacientes que participaron en el estudio NSABP B-14. Este estudio incluyó pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos y RE positivos. En el análisis multivariante que incluía factores de riesgo clásicos como la edad, el tamaño, el grado histológico, la expresión de RE y HER2, se vio que el RS era el predictor de riesgo más potente (OR 2,81; IC 95% 1,70-4,64), comparado con los otros factores de riesgo de recaída. Existía interés en saber si el perfil puede aplicarse a poblaciones con riesgo de recaída diferentes. En el Congreso de San Antonio de 2007 se comunicaron los resultados del estudio SWOG 8814/INT0100 en pacientes con cáncer de mama ganglios positivos y RE positivos. El RS demostró ser un factor pronóstico en pacientes con ganglios positivos y RE positivos tratadas con tamoxifeno. Además, demostró ser un factor predictor de respuesta a quimioterapia (QT), apreciándose un claro beneficio en SLE al añadir QT en pacientes con RS elevado, mientras que no había beneficio en las pacientes con un RS bajo. Así pues, un RS bajo define un grupo de 40% de mujeres con ganglios positivos y RE positivos que no se benefician de quimioterapia basada en antraciclinas.

El MammaPrint® está basado en la expresión de 70 genes, y desarrollado en el *Netherlands Cancer Institute*. Para su uso es necesaria la utilización de tejido fresco o congelado. Antes de poner en marcha un gran y complejo ensayo clínico para validar de forma prospectiva el uso de esta firma génica, el TRANSBIG llevó a cabo una validación rigurosa, externa e independiente, con criterios definidos prospectivamente, para establecer su reproducibilidad y confirmar su habilidad pronóstica (Buyse 2006). Este estudio confirmó los estudios previos, es decir, que el perfil de 70 genes era capaz de distinguir un tiempo hasta la aparición de metástasis y una SG significativamente menores, superando los criterios de St. Gallen y al programa *Adjuvant! Online*. Además, añadía una información pronóstica independiente de la que proporcionaban los factores pronósticos clásicos. El perfil de 70 genes es capaz de identificar hasta un 41% de mujeres de excelente pronóstico que podrían prescindir de trata-

miento QT adyuvante. Esta validación externa y rigurosa, junto con otros estudios publicados ha prestado un fuerte apoyo al inicio del estudio MINDACT.

Para finalizar, hemos de añadir que las nuevas técnicas de biología molecular son importantísimas y de un gran valor para decidir las terapéuticas para una paciente determinada, pero no pueden sustituir la labor diagnóstica del patólogo ni la labor de decisión terapéutica conjunta llevada a cabo en los comités multidisciplinares, integrados por patólogos, oncólogos, radiólogos y cirujanos y ginecólogos.

A. Lluch, A. Bosch

*Servicio de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Clínico Universitario de Valencia*