

# FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE MAMA LA EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL

Dr. Alberto S. Sundblad

Conocer el pronóstico de un paciente con cáncer permite, entre otras cosas, elegir la terapéutica más apropiada, evaluar la eficacia del tratamiento, informar al paciente o a sus familiares la posible evolución, y manejar racionalmente las eventuales complicaciones o interurrencias que puedan aparecer en el curso de la enfermedad.

En el caso particular del cáncer de mama, la mayoría de los casos se diagnostican en estadios tempranos cuando el tumor está confinado en la mama o con extensión limitada a los ganglios regionales. Un tercio de estas pacientes tendrán recidiva y la mitad de ese tercio morirá por la enfermedad. La quimioterapia ha demostrado ser útil para reducir la tasa de recidiva, sin embargo sus efectos adversos han llevado a dirigir esfuerzos para tratar de identificar a los pacientes con alto riesgo de recidiva que son los que la recibirían y por lo tanto los únicos que se beneficiarían con esta terapéutica. Al mismo tiempo, dentro de las enfermas que en el momento del diagnóstico tienen metástasis ganglionares casi un cuarto sobrevivirá más de 10 años y en este grupo no están claros los beneficios que puede aportar la quimioterapia.

Los principales elementos para establecer un pronóstico son la extensión anatómica de la enfermedad y las características biológicas del tumor. También deben considerarse otros factores, tales como las condiciones clínicas y psicológicas del paciente, aspectos éstos que no serán tratados en esta revisión.

El sistema de mas amplia aceptación para evaluar la extensión de la enfermedad es el TNM (T= tamaño del tumor, N= metástasis en los ganglios linfáticos regionales y M= metástasis a distancia). En el cáncer de mama el tamaño de la neoplasia (T) y la presencia o no de metástasis axilares (N) o a distancia (M) han demostrado una estrecha asociación con la evolución de la enfermedad<sup>1</sup>.

Las características biológicas incluyen los tipos y grados histológicos, la invasión vascular, la actividad proliferativa de las células neoplásicas, la presencia de receptores hormonales y de marcadores genéticos tales como amplificación de oncogenes, delección de genes supresores, mutaciones de punto, translocaciones, etc. Estos últimos factores, relacionados con los recientes avances de la biología molecular, son quizás los mas promocionados y tal vez los que han generado mayor expectativa. Tecnologías

como PCR, los *blots*, la hibridización *in situ* y la inmunohistoquímica permiten hoy detectar anomalías en la estructura molecular de las células. Sin embargo el significado biológico de estas anomalías aún no fue bien establecido y en los últimos años ha sido motivo de la publicación de una voluminosa bibliografía. Una idea de la producción literaria que engendra la biología molecular lo dan las 12.500 referencias que se pueden encontrar sobre el gen *p53*<sup>2</sup>.

En este Hospital hemos trabajado con varios factores potencialmente pronósticos, en algunos casos verificando su reproducibilidad<sup>3-5</sup> y en otros evaluando su asociación con la evolución. La presencia de receptores hormonales se considera un indicador de evolución favorable, sin embargo en nuestra experiencia no demostró asociarse a mejor evolución<sup>6-8</sup>. Por el contrario, la amplificación del gen *c-erbB-2*(\*) que expresa el aumento de un receptor de un factor de crecimiento celular se asoció a una menor tasa de supervivencia global<sup>9</sup>. En un estudio sobre el significado de la translocación de *bcl-2*, gen regulado parcialmente por los receptores hormonales, encontramos que por análisis univariado se asociaba a menor supervivencia global, asociación que desapareció con el análisis multivariado<sup>10</sup>. El anticuerpo MIB-1 detecta el antígeno Ki-67, proteína relacionada con la actividad proliferativa. Su sobreexpresión indicaría una mayor proliferación celular. En nuestra experiencia, la sobreexpresión de Ki-67 se relacionó con una menor supervivencia global<sup>10</sup>. La mutación del gen *p53* se ha asociado con gran número de patologías neoplásicas y en particular con formas mas agresivas de tumores<sup>11</sup>, sin embargo en 271 casos estudiados por nosotros no encontramos relación alguna entre la sobreexpresión de *p53* y diferente tasa de recidiva o supervivencia global<sup>12</sup>. Otro factor que estudiamos fue la presencia de antígeno carcinoembrionario que fuera referido por otros autores<sup>13</sup> como de potencial indicador pronóstico. Utilizando el mismo anticuerpo encontramos que la expresión de este antígeno se asoció a mayor sobre-

\*) Recientemente se ha visto que los pacientes con tumores que presentan amplificación del gen *c-erbB-2* (*HER2*, *neu*) tienen buena respuesta al tratamiento con un anticuerpo monoclonal, el trastuzumab (*Herceptin*). Este anticuerpo bloquea la estructura receptora de factores de crecimiento producida por el gen, inhibiendo la reproducción celular. El interés de esta novedad radica en que es una de las primeras terapéuticas antineoplásicas basada en los recientes adelantos de la biología molecular. Tal vez sea el primer paso hacia una nueva forma de tratamiento oncológico.

vida libre de enfermedad<sup>14</sup>. La colagenasa de tipo IV, enzima que degrada la membrana basal facilitando teóricamente la invasión tumoral, también fue analizada en una serie de carcinomas mamarios sin hallar resultados relevantes en cuanto a diferente tasa de recidiva o de sobrevida global<sup>15</sup>. Otro tanto ocurrió con MPS-1, antígeno asociado a mayor actividad proliferativa celular<sup>16</sup>.

Por otra parte en el estudio de alteraciones moleculares de una pequeña serie de carcinomas mamarios en hombres observamos que no se diferenciaban en las características biológicas del cáncer de mama en mujeres<sup>17</sup>. También se analizó el comportamiento de los carcinomas mamarios en mujeres ancianas no encontrándose diferencias respecto del que se presenta en mujeres jóvenes<sup>18</sup>.

Nuestros resultados apoyan lo publicado por unos autores pero contradice lo observado por otros. La literatura es tan abundante como contradictoria. Por cada nuevo factor investigado los artículos pueden dividirse casi por mitades; de un lado los que afirman su valor pronóstico y del otro los que lo niegan. Los motivos de estas discrepancias radican en la composición de los grupos estudiados, en los diferentes métodos utilizados y en las variaciones intrínsecas de cada método. Con referencia a la composición de los grupos, prácticamente todas las series incluyen a mujeres con cáncer de mama como una única entidad, cuando probablemente las características del huésped y las del tumor sean lo suficientemente heterogéneas como para que los diversos grupos sean diferentes y por lo tanto no comparables. En lo que hace a los métodos utilizados, las diversas variantes de *blots*, la PCR o la inmunohistoquímica no son equivalentes ni producen iguales resultados. Algunos de estos procedimientos, como la inmunohistoquímica, tienen también un alto componente de interpretación subjetiva, que los hace poco reproducibles. A esto se agregan algunos artefactos producto de la manipulación de los materiales, de la utilización de diferentes anticuerpos y sondas, y en general del procedimiento técnico.

Hay además otros elementos a considerar que escapan al control del diseño y son causa de sesgo en los resultados, tales como los factores del huésped y la heterogeneidad tumoral. Vale la pena detenerse en este último punto. La heterogeneidad tumoral es una de las causas más importantes de los conflictivos resultados de la investigación oncológica y no siempre es tenida en cuenta. Así, por ejemplo, en el gen *p53* se han detectado más de 2000 puntos de mutación. Cada uno puede ser funcionalmente neutro y por sí solo o por acumulación pueden generar inestabilidad genética y producir proteínas disfuncionales que no todos los métodos permiten discriminar. Las diferentes mutaciones pueden tener lugar en el curso del tiempo de manera asincrónica en cada célula tumoral, lo que variará su biología. Esta y otras alteraciones genéticas,

deleciones, amplificaciones y metilación del ADN, aparecen y desaparecen con el tiempo, en horas, minutos o segundos, y con ellas aparecen y desaparecen marcadores biológicos como receptores y oncoproteínas. De manera que las técnicas de investigación, generalmente estáticas, son pobres herramientas para detectar cambios muy dinámicos. Las funciones celulares, tales como proliferación, apoptosis, señales intra e intercelulares, adhesión, angiogénesis y capacidad metastática entre otros, están reguladas por genes y éstos se alteran de manera casi constante en cada célula dando por resultado una población celular heterogénea.

Hay otros elementos causales de discrepancias entre las diferentes investigaciones. Por ejemplo, la mayor parte de las publicaciones sobre factores pronósticos basan sus resultados en el análisis de las características del tumor extirpado pero la evolución estará regida por las células tumorales que quedan en el paciente y que por razones de heterogeneidad pueden ser distintas a las que se resecaron<sup>19</sup>. Normalmente la existencia o no de células neoplásicas residuales no puede descartarse con seguridad, pero será un factor que influirá en la evolución de la enfermedad. También la variedad de métodos estadísticos utilizados en la investigación clínica es causa de discordancia en los resultados. Un mismo estudio puede confirmar o rechazar una hipótesis según sea el método estadístico aplicado. Habitualmente se mezclan, al comparar, análisis univariados con multivariados, tablas de contingencia de 2 por 2 con regresiones logísticas, tests poco apropiados con pruebas adecuadamente seleccionadas.

Las nuevas tecnologías de la medicina molecular han abierto la puerta a un nuevo mundo, pero al mismo tiempo que permiten comprender algunos mecanismos biológicos muestran la complejidad de la biología. Con herramientas y esquemas intelectuales dudosamente adecuados se intenta desentrañar mecanismos extremadamente complejos. Mientras el conocimiento avanza en forma aritmética el campo de lo desconocido se expande en forma geométrica. A su vez, las limitaciones propias de la investigación clínica hacen lento el avance del conocimiento médico.

Aún estamos lejos de poder descifrar todos los crípticos mensajes celulares. Por ahora frente a un paciente dado sólo se puede ofrecer un juego de probabilidades predictivas. La complejidad de la relación huésped-tumor hace imposible ir más allá de la generalización estadística. A pesar de los grandes adelantos tecnológicos los elementos más confiables para establecer un pronóstico en pacientes con cáncer de mama siguen siendo, igual que hace años, el tamaño del tumor y la extensión anatómica de la enfermedad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7
2. Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol* 1999;187:112-26
3. Sundblad A, Paz R, Ghioldi N et al. Reproducibilidad del grado histológico en el carcinoma de mama. *Medicina (Buenos Aires)* 1986;46:649-52
4. Sundblad A, Alonso E, Casas J et al. Reproducibilidad del grado nuclear en el cancer de mama. Una experiencia multicéntrica. *Medicina (Buenos Aires)* 1996;56:35-40
5. Zoppi JA, Pellicer EM, Sundblad A. Cyto-histological correlation of nuclear grade in breast carcinoma. *Acta Cytologica* 1997;41:701-4
6. Sundblad A, Ahn C, Mehta P et al. Determinación inmunohistoquímica de receptores hormonales en cancer de mama. Estudio retrospectivo en 322 casos. *Medicina (Buenos Aires)* 1992;52:333-40
7. Pellicer EM, Sundblad A. Evaluation antibodies to estrogen receptors. *Applied Immunohistochem* 1994;2:141
8. Sundblad A, Caprarulo L. Características de los carcinomas de mama receptores de estrógenos negativos y receptores de progesterona positivos determinados por inmunohistoquímica. *Medicina (Buenos Aires)* 1996;56:683-9
9. Sundblad A, Ahn C, Caprarulo L et al. Expresión de c-erbB-2 en cancer temprano de mama. Valor pronóstico y relación con el grado nuclear. *Patología (España)* 1994;27:313-8
10. Sundblad A, Ahn C, Battifora H. Estudio inmunohistoquímico de bcl-2 and MIB-1/Ki-67 en el carcinoma de mama. Análisis retrospectivo en 238 casos. *Medicina (Buenos Aires)* 1996;56:252-8
11. Greenblatt MS, Bennet WP, Hollstein M et al. Mutation in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994;54:4855-78
12. Sundblad A, Pellicer EM, Ricci L et al. Expresión de p53 en el carcinoma de mama. Significado y relación con otros factores pronósticos. *Patología (México)* 1996;34:43-9.
13. Esteban JM, Felder B, Ahn C et al. Prognostic relevance of carcinoembryonic antigen and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Cancer* 1994;74:1575-83
14. Sundblad A, Pellicer EM, Ricci L. Carcinoembryonic antigen expression in stages I and II breast cancer. Its relationship with clinicopathologic factors. *Hum Pathol* 1996;27:297-301
15. Sundblad A, Ricci L. Colagenasa de tipo IV en el cancer de mama. En preparación.
16. Sundblad A, Ricci L, Xynos F et al. Metalloproteinase/MTMP/S27 ribosomal antigen expression in stages I and II breast cancer: Its relationship with clinicopathologic factors. *Anticancer Res (aceptado para publicación)*
17. Sundblad A y Pellicer EM. Cancer de mama masculina. Revision de 9 casos. *Patología (México)* 1997; 35:37-40
18. Sundblad A, Xynos F, Caprarulo L et al. Cáncer de mama en mujeres mayores de 65 años. *Rev Argent Cirug* 1999;76:224-8
19. Rew DA. The importance of heterogeneity in tumor pathology. *Adv Anat Pathol* 1998;5:156-63