
Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama temprano *Prognostic and predictive factors in early breast cancer*

M.A. Domínguez¹, M. Marcos¹, R. Meiriño², E. Villafranca², M.T. Dueñas³, F. Arias¹, E. Martínez¹

RESUMEN

Son muchos los factores pronósticos y predictivos potenciales en el cáncer de mama y su número aumenta continuamente. Las aportaciones a este incremento de las nuevas tecnologías para el estudio de los materiales genéticos, capaces de medir miles de genes simultáneamente en un único espécimen tumoral, son fundamentales; aunque su incorporación a la práctica clínica dependerá del adecuado diseño y análisis de las investigaciones.

Sin embargo, los factores pronósticos validados son pocos y no han aumentado en la última década. Se mantienen como tales el estado de los ganglios axilares, el tamaño tumoral, el grado histológico y nuclear, la edad y los receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP). Los factores predictivos validados aún son menos: sólo se consideran significativos los RE y RP. Con estudios adicionales, y la estandarización de los métodos de laboratorio, el *c-erbB-2* podría añadirse pronto a los factores pronósticos y predictivos validados.

Palabras clave: Cáncer de mama. Factor pronóstico. Factor predictivo.

ABSTRACT

There are many potential prognostic and predictive factors in breast cancer and their number is growing every day. The contributions of the novel technologies for the study of genetic materials, that already have the capability of measuring thousands of genes simultaneously on a single tumor specimen, are of primary importance for this increment, but their integration into clinical practice will depend on the proper design and analysis of clinical investigations.

However, the validated prognostic factors are few and has been unchanged for more than a decade. Accepted prognostic factors include axillary node status, tumor size, histological and nuclear grade, age and hormonal receptor status (ER and PR). Predictive validated factors still are less: only ER and PR. With additional studies and the estandarización of the assays, the *c-erbB-2* may soon be added to the list of prognostic and predictive validated factors.

Key words: Breast cancer. Prognostic factor. Predictive factor.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (Supl. 1): 99-110.

1. Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona
2. Departamento de Oncología Radioterápica. Clínica Universitaria. Pamplona
3. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Yagüe. Burgos

Correspondencia:

D. Miguel Ángel Domínguez
Servicio Oncología Radioterápica
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona

INTRODUCCIÓN

En la mujer con cáncer de mama temprano (estadios I-IIIa) toda la enfermedad se limita a la mama o a la mama y a los ganglios linfáticos regionales y el proceso resulta potencialmente curable con cirugía (C) ± radioterapia (RT)¹.

Se estima aproximadamente que una de cada ocho mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida². Concretamente en Navarra –según datos del Registro de Cáncer de Navarra– se diagnosticaron 259 casos en 1993, lo que sitúa al cáncer de mama, con un 30,5%, en el primer lugar en incidencia entre las neoplasias malignas en mujeres³.

Por otra parte, en torno a un 20% de las mujeres con cáncer de mama habrán muerto de su enfermedad a los cinco años del diagnóstico⁴. De tal manera que el cáncer de mama es también una de las principales causas de muerte por cáncer en los países desarrollados y, en nuestro medio, continúa siendo la primera entre las mujeres⁵. No obstante, las tasas de mortalidad permanecen relativamente constantes en los últimos años a pesar del incremento en las tasas de incidencia, lo que podría indicar una mayor eficacia en la lucha contra la enfermedad, como consecuencia de los progresos en la detección precoz, y tal vez en el tratamiento.

FACTORES PRONÓSTICOS

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama invasivo, los factores pronósticos y predictivos ayudarán en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad. Se reconoce como factor pronóstico a cualquier parámetro, conocido en el diagnóstico o después de la cirugía, que se asocie con una determinada supervivencia, global o libre de enfermedad, en ausencia de tratamiento adyuvante⁶. Factores que identifican pacientes con mal pronóstico son más fáciles de encontrar y evaluar que los que sirven para reconocer pacientes con muy buen pronóstico. La identificación de pacientes con pronóstico favorable requiere gran número de casos y seguimientos muy largos.

En la última década se han producido grandes avances en las ciencias básicas, se han desarrollado nuevas técnicas de investigación y se han descubierto un gran número de macromoléculas importantes en los procesos biológicos. Muchos investigadores han aplicado estos avances a la detección de factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama, lo que ha supuesto un especial desafío para los clínicos –que con frecuencia se han enfrentado a la incertidumbre que acompaña a los resultados de las investigaciones, sobre si han de ser vistos como preliminares o aplicables en la práctica clínica–.

Este problema ha sido abordado por varios comités de expertos, revisando la evidencia disponible para ayudar a definir qué variables deben ser aplicadas a las cuestiones pronósticas o predictivas (Tabla 1). Existe acuerdo en considerar validados como factores pronósticos los siguientes: en la categoría de características de la enfermedad el estado de los ganglios axilares, el tamaño tumoral y el tipo y grado histológico; entre las características del paciente, independientes de la enfermedad, la edad; y como biomarcadores, medibles en tejidos, células y fluidos, el estado de los receptores esteroideos (RE-RP). En este último grupo, la sobreexpresión del c-erbB-2, el estado del p53, la evidencia histológica de invasión vascular y los parámetros cuantitativos de angiogénesis, han sido extensamente estudiados clínica y biológicamente, pero no tienen un papel establecido en el manejo de los pacientes.

Estado de los ganglios axilares

El estado de los ganglios axilares se ha demostrado repetidamente como el factor único más importante para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de mama¹⁴⁻¹⁶. El 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años mientras que, en los pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reduce a un 20-30%.

El número de ganglios afectos es también pronósticamente muy significativo (Tabla 2). La seguridad en el estableci-

Tabla 1. Evolución de los factores pronósticos y predictivos según los comités de expertos.

Fuente	Factores pronósticos	Factores predictivos
NIH (1990) ⁷	Ganglios axilares Tamaño tumoral RE-RP Grado nuclear Tipo histológico Proliferación Fase S Cathepsina D	No tratado
St Gallen's (1995) ⁸	Ganglios axilares Tamaño tumoral Grado histológico Edad RE	Menopausia RE
ACP (1995) ⁹	TNM Tipo histológico Grado histológico De posible valor Proliferación Mitosis Fase S Ki67 MIB1 c-erbB-2 p53 Angiogénesis Invasión vascular	No tratado
ASCO (1996) ¹⁰	Ninguna determinación de laboratorio	RE-RP
St. Gallen (1998) ¹¹	Ganglios axilares Tamaño tumoral Grado histológico y nuclear Edad RE-RP Para algunos panelistas Invasión linfática o vascular	RE-RP
ACP (1999) ¹² TNM	Grado histológico Tipo histológico Número de mitosis RE-RP Factores sin validar c-erbB-2 (Her2-neu) marcadores de proliferación invasión vascular y linfática p53 Factores menos investigados Ploidicidad del DNA Densidad microvascularización EGFr TGF-a, bcl-2, pS2 Cathepsina D	No separados de los factores pronósticos
NIH (2000) ¹³	Edad Tamaño tumoral Ganglios axilares Tipo histológico Grado patológico estandarizado RE-RP Sin papel clínico establecido c-erbB-2 p53 Invasión vascular Angiogénesis Detección inmunohistoquímica y molecular de micrometástasis (ganglios axilares o médula ósea)	RE-RP Sin papel clínico Establecido c-erbB-2

miento del estado de los ganglios axilares requiere que sea examinado un número suficiente de ganglios. Las investigaciones dirigidas a dilucidar esta cuestión indican que se deben obtener al menos 10 ganglios de la axila para definir el estado ganglionar, especialmente si este resulta negativo¹⁷.

El significado de la extensión periganglionar en la axila es controvertido. Recientes estudios no detectan una repercusión negativa en el pronóstico cuando se tiene en cuenta el número de ganglios afectados¹⁸ o cuando la extensión extraganglionar es microscópica¹⁹.

Focos microscópicos metastásicos –definidos como de diámetro menor de 2 mm– pueden detectarse entre el 9 y el 13% de los casos “axila negativa”, exclusivamente con hematoxilina-eosina, y entre el 15 y el 20% de los casos con técnicas inmunohistoquímicas¹². El pronóstico de las micrometástasis axilares permanece incierto. Asimismo, existen insuficientes datos para recomendar el uso rutinario de métodos inmunohistoquímicos o moleculares para detectar metástasis axilares y para cambiar la estadificación basándose únicamente en la detección de células citokeratina-positivas¹².

La estadificación axilar, a través de la evaluación patológica del primer ganglio de drenaje del área tumoral (biopsia del ganglio centinela), se ha desarrollado para evitar el vaciamiento ganglionar axilar en axilas negativas²⁰. Rápidamente, en los últimos años, se ha demostrado sensible y específica para predecir el estado ganglionar^{21,22}, pero no se ha validado todavía equivalente en términos de supervivencia global y libre de enfermedad al vaciamiento axilar. Por otra parte y en cuanto a la identificación de micrometástasis en el ganglio centinela, aunque pudiera tener significación pronóstica, no está claro cómo utilizar este dato en el manejo terapéutico.

Tamaño tumoral

Dentro de cada una de las categorías ganglionares de la tabla 2, el incremento del tamaño del tumor primario se asocia con un incremento en la mortalidad por

cáncer de mama. Estos datos ilustran un hecho conocido clásicamente: que el tamaño tumoral es un potente factor pronóstico del comportamiento de esta enfermedad^{16,23,24}.

Tabla 2. Mortalidad por cáncer de mama-específica (%) a los 5 años en el análisis del SEER¹⁵.

Tamaño cm (T)	0 N+	1-3 N+	>3 N+
<0,5	0,8	4,7	41,0
0,5-0,9	1,7	6,0	45,8
1,0-1,9	4,2	13,4	32,8
2,0-2,9	7,7	16,6	36,6
3,0-3,9	13,8	21,0	43,1
4,0-4,9	15,4	30,2	47,4
≥5	17,8	27,0	54,5

Pacientes con pequeños cánceres de mama se han analizado además con la intención de predecir cuáles podrían ser preservadas del vaciamiento axilar. Ninguno de los casos de 0,5 cm o menos tenían metástasis axilares en la serie de Saiz y col²⁵, de manera que los autores afirman que en estos casos, y en aquellos correspondientes a tumores de bajo grado nuclear y de 0,6 a 1 cm, podría ser innecesario el vaciamiento axilar.

El tumor debe ser medido al menos en dos dimensiones y la mayor es utilizada para la estadificación (T). El tamaño debe verificarse microscópicamente, prevaleciendo, en caso de discrepancia, la medida microscópica del componente invasivo¹².

Grado histológico

El grado histológico también es reconocido como un factor pronóstico clásico (Tabla 3)²⁶. La utilidad del grado histológico como un indicador de la agresividad tumoral ha ganado aceptación progresivamente, al tiempo que han estado disponibles técnicas específicas y consistentes para su determinación con resultados reproducibles.

La importancia del grado histológico en pacientes con pequeños carcinomas se ha visto también reafirmada recientemente. Joensuu y col²⁷ han evaluado 265 de estas pacientes: la supervivencia causa-

específica a los 20 años para los T1a y T1b fue del 81%; sin embargo, ninguna de las pacientes con tumores bien diferenciados murió de cáncer de mama.

Tabla 3. Mortalidad por cáncer de mama específica (%) a los 5 años según TNM y grado histológico (22.616 casos base de datos del SEER).²⁵

TNM	G I	G II	G III	G IV	Todos
N- T <2 cm	1	2	6	11	4
N- T 2-5 cm	3	9	16	14	12
N+ T <2 cm	1	11	21	19	16
N+ T 2-5 cm	15	21	35	37	30

N-, ganglios axilares negativos; N+, ganglios positivos.

Las recomendaciones del ACP para estandarizar la información sobre el grado histológico señalan que todos los carcinomas de mama, excepto el carcinoma medular, deben ser clasificados con un grado histológico y que el sistema utilizado debe ser especificado en el informe, aconsejándose el grado histológico combinado de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de Scarff-Bloom-Richardson)¹².

Tipo histológico

En general, el subtipo histológico de cáncer de mama invasivo no es pronósticamente importante, pero algunos tipos especiales de adenocarcinoma ductal infiltrante aparecen asociados a un riesgo muy bajo de recidiva: carcinomas tubulares puros, carcinomas papilares puros y carcinomas mucinosos puros.

En la mayoría de las series estos tumores se asocian a características favorables tales como bajo grado de malignidad o negatividad axilar, no estando absolutamente claro que estos subtipos histológicos sean indicadores independientes de un curso favorable²⁸.

Stalsberg y Hartmann han revisado una gran serie de carcinomas tubulares analizando las características que prácticamente garantizan la no aparición de metástasis –especialmente en tumores pequeños²⁹-. Éstas coinciden con las que clásicamente definen el subtipo y deben estar presentes en más del 90% del tumor.

Los carcinomas lobulillares clásicos, alrededor del 4% de los carcinomas invasivos, y los carcinomas medulares típicos –particularmente con axila negativa–, tienen también mejor pronóstico que los carcinomas invasivos habituales y que otros subtipos de carcinomas lobulillares invasivos¹².

Los subtipos histológicos especiales de cáncer de mama son habitualmente positivos para el análisis de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP). Sin embargo, la interpretación de un determinante pronóstico clásico –como los receptores esteroideos– a la luz de la histopatología puede resultar crítica. Por ejemplo, el carcinoma adenoide quístico de la mama es una variante inusual con un pronóstico excelente a pesar de no expresar RE³⁰.

Índice Pronóstico de Nottingham (NPI)

Por último, en relación con los factores pronósticos derivados de características de la enfermedad, es destacable la significación del NPI, que incorpora los tres indicadores pronósticos más potentes de esta categoría: el estado de los ganglios de la axila, el tamaño tumoral y el grado histológico. Su consistencia como factor pronóstico independiente se ha demostrado en una serie de más de 2.600 pacientes con cáncer de mama³¹. Además, también se ha evaluado recientemente en tumores de menos de 1 cm en una serie de 318 mujeres, comprobándose la relevancia del NPI para pequeños tumores³².

Edad

De las características del paciente que se barajan como pronósticamente significativas la edad es la única validada y se incluye en los factores que determinan grupos de riesgo, objetos de aproximaciones terapéuticas diferenciadas (Tabla 4)^{8,11}.

Casi todos los estudios sugieren que las mujeres jóvenes con cáncer de mama, particularmente de menos de 35 años, tienen más probabilidades de que a su enfermedad se le asocien factores pronósticos negativos, generalmente condicionando resultados pobres. En los análisis multivariantes se ha confirmado que la edad es un indicador pronóstico desfavorable independiente, con un RR entre 1,8 y 1,6³³⁻³⁵.

Tabla 4. Grupos de riesgo en pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos.

Factores	Riesgo mínimo/bajo*	Riesgo intermedio**	Alto riesgo***
Tamaño tumoral \leq 1 cm	1-2 cm	> 2 cm	
Estado RE y/o RP	Positivo	Positivo	Negativo
Grado histológico y/o nuclear	Grado 1	Grado 1-2	Grado 2-3
Edad	> 35 años	< 35 años	

* Tiene todos los factores de la lista

** Riesgo clasificado entre las otras dos categorías

*** Tiene al menos uno de los factores listados

Desde la descripción de los genes *BRCA1* y *BCRA2*^{36,38}, está claro que mujeres muy jóvenes tienen un riesgo mayor de tener la forma hereditaria de la enfermedad. Si esta presentación del cáncer de mama supone un riesgo diferente para la paciente permanece pendiente de estudios definitivos³⁹.

Receptores esteroideos (RE y RP)

Las determinaciones de los receptores esteroideos (RE y RP) son procedimientos establecidos como rutinarios para el manejo de las pacientes con cáncer de mama.

Aunque se han incluido entre las características determinantes de subgrupos pronósticos (Tabla 4)^{8,11}, la mayoría de los estudios han mostrado que la presencia de RE y/o RP no tiene un impacto pronóstico importante. Por ejemplo, en el ensayo del NSABP B-06 el riesgo de recidiva sistémica a los cinco años, en las 825 pacientes con ganglios negativos, fue del 28 y 20%, en el grupo RE-negativo y RE-positivo respectivamente, y la probabilidad de muerte a los cinco años del 18 y 8% en los mismos subgrupos⁴⁰. En el análisis univariante las diferencias alcanzaron un valor estadísticamente significativo, sin embargo el estado de los RE no resultó un indicador independiente del riesgo después del análisis multivariante. Similares conclusiones se deducen de las series de Silvestrini y col –pacientes RE-positivo con mejor supervivencia global analizando los RE como variable única (RR 1,9) y sin ganancia significativa en el análisis multivariante– y de Arriagada y col^{41,42}.

Su valor pronóstico, en cualquier caso, está basado en estudios conducidos en las dos últimas décadas con determinaciones del estado de los receptores hormonales

por el método bioquímico. Sin embargo, actualmente el análisis inmunohistoquímico es el procedimiento preferido para la cuantificación de los RE y RP en las muestras tumorales⁴³. La correlación entre el método bioquímico y el inmunohistoquímico es buena, pero existen pocos estudios clínicos evaluando el valor pronóstico y predictivo de los RE, y especialmente de los RP, determinados por el método inmunohistoquímico¹².

C-erbB-2

La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) consta de cuatro miembros, designados de *c-erbB-1* a *c-erbB-4*. De estos, el *c-erbB-2* – también *Her2-neu* ha sido extensamente estudiado como biomarcador en el cáncer de mama. Así, se ha detectado que aproximadamente de un 20 a un 30% de los cánceres de mama tienen amplificado y/o sobreexpresado del proto-oncogén *c-erbB-2*^{44,45}.

En experimentos de laboratorio la infestación de cultivos celulares de cánceres humanos con copias múltiples de *c-erbB-2* provoca incrementos en las tasas de proliferación, comportamientos más agresivos, independencia hormonal y, en algunos estudios, aumento de la resistencia a determinados agentes quimioterápicos^{46,47}.

Aunque estos datos preclínicos sugieren que la amplificación y/o sobreexpresión del *c-erbB-2* debe asociarse a un pronóstico negativo, los estudios clínicos son altamente contradictorios y, en consecuencia, la utilidad de este biomarcador no está claramente establecida⁴⁸. Los resultados de un reciente meta-análisis ilustran este hecho: aunque los IC 95% excluyen el 1 para todos los RR agrupados –supervi-

vencia libre de recidiva y supervivencia global para pacientes con ganglios axilares negativos y positivos– la magnitud de estos es pequeña, entre 1,12 y 1,4, lo que cuestiona seriamente una importancia pronóstica relevante clínicamente⁴⁹.

Sin embargo, los 124 estudios incluidos en el meta-análisis de Trock y col⁴⁹ fueron extraordinariamente heterogéneos en cuanto a la selección de los pacientes y, sobre todo, en la metodología para determinar el c-erbB-2. En este sentido, el ensayo de Pauletti y col⁵⁰ compara la utilidad pronóstica del c-erbB-2 medido por el método inmunohistoquímico (IHC) –cuantificando la sobreexpresión de la proteína del c-erbB-2 y por el FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), que determina la amplificación del gen⁵⁰. Novecientas pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III, no seleccionadas, fueron testadas para la amplificación del c-erbB-2 mediante FISH. De estas, 856 fueron examinadas para la sobreexpresión del producto del gen C-erbB-2 por IHC con el anticuerpo policlonal R60 –cuya sensibilidad y especificidad fue previamente comparada con la del HercepTest aprobado por la FDA americana–. A continuación, la supervivencia de las pacientes fue analizada en relación con la presencia de alteraciones en el c-erbB-2 determinado por las dos metodologías.

En total 189 pacientes (21%) fueron positivas por FISH y 147 (17,2%) lo fueron por IHC. La supervivencia se asoció directa y negativamente al nivel de amplificación del gen determinado por FISH, mientras que para el IHC esta asociación sólo se encontró en el grupo más alto de inmunotinción (3+). Los autores concluyen que el método IHC no discrimina consistentemente pacientes con mal pronóstico, mientras que el FISH separa eficazmente pacientes de buen pronóstico y de mal pronóstico.

En definitiva, esta reciente aportación sobre el papel pronóstico del c-erbB-2 reafirma la importancia de la metodología utilizada para su determinación y por tanto la dificultad que conlleva agrupar estudios con c-erbB-2 detectado por metodologías diversas como en el meta-análisis de Trock

y col⁴⁹. No obstante, aunque el método FISH puede detectar amplificación del c-erbB-2 con valor pronóstico, sólo dos artículos confirman este hecho en pacientes que no recibieron tratamiento sistémico adyuvante, en ambos pacientes con ganglios negativos –puesto que en el ensayo de Pauletti y col las pacientes con ganglios positivos recibieron quimioterapia adyuvante–, y en el más reciente de estos sin que se haya alcanzado la significación estadística^{50,51}. Por todo ello el c-erbB-2 no ha sido incluido hasta hoy entre los factores pronósticos validados como clínicamente relevantes.

Células citoqueratina-positivas en médula ósea

El desarrollo de métodos inmunohistoquímicos y moleculares para identificar células tumorales ocultas, micrometástasis en los ganglios axilares y en la médula ósea, plantea dudas acerca de su utilidad para alterar la estadificación y, por tanto, modificar el pronóstico de las pacientes y las indicaciones de tratamientos sistémicos adyuvantes.

Un estudio reciente ha demostrado la presencia en médula ósea de células citoqueratina positivas en 199 de 552 pacientes con cáncer de mama estadios I, II y III (36%), y que esta presencia era independiente del estado de los ganglios axilares y repercutía, de manera estadísticamente significativa, en la supervivencia⁵². Sin embargo, como siempre después de un prometedor estudio piloto, debe seguirse ahora una fase de validación con un mayor seguimiento en las pacientes de Braun y col y con estudios adicionales, en otros grupos poblacionales, del impacto pronóstico de las micrometástasis en la médula ósea. Un ensayo con estos objetivos está ya en marcha bajo los auspicios del Colegio Americano de Cirujanos (Z0010).

Otros biomarcadores

El ACP considera dentro de la categoría II de factores pronósticos en cáncer de mama –factores que han sido extensamente estudiados clínica y biológicamente, pero cuya importancia no ha sido validada en ensayos consistentes–, otros biomarca-

dores además del *c-erbB-2*: el p53 y la fracción de células tumorales en fase S12. Asimismo, constituyen la categoría III del ACP factores no suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico: la ploidicidad del DNA tumoral, marcadores de angiogénesis, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el factor a de crecimiento (TGf α), el bcl-2, el pS2 y la catepsina D¹².

Estos, y otros biomarcadores, relacionados con el cáncer de mama como potenciales factores pronósticos, escapan a la posibilidad de ser tratados más ampliamente en este artículo, necesariamente centrado en los factores clínicamente útiles o en vías de serlo.

FACTORES PREDICTIVOS

Factor predictivo es cualquier valor asociado al grado de respuesta a un tratamiento específico. En el cáncer de mama temprano los factores predictivos pueden ser –por su peso a la hora de decidir el tratamiento adyuvante– más útiles clínicamente que los factores pronósticos, pero su detección es compleja, pues requieren ensayos clínicos exigentes para su evaluación y validación: randomizados, con gran número de casos para dotarlos de suficiente poder estadístico, y partiendo de protocolos estandarizados para la detección y cuantificación del factor. Dado que estos requerimientos se cumplen infrecuentemente muy pocos factores predictivos se han validado en los últimos 10 años, y el progreso futuro en este campo y en el de los factores pronósticos, tan importante para evitar los frecuentes sobre-tratamientos actuales así como los tratamientos insuficientes, depende de la atención a los requerimientos antes citados¹².

Receptores de hormonas esteroideas (RE y RP)

La decisión de recomendar a una paciente con cáncer de mama tratamiento hormonal adyuvante debe basarse en la presencia de receptores hormonales. De hecho, el estado de receptores para hormonas esteroideas (RE y RP) en el tumor primario es el único marcador de respues-

ta al tratamiento que tiene inequívoca utilidad clínica¹².

La mayoría de los laboratorios han determinado arbitrariamente el 10-20% de células tumorales positivas como el punto de corte para definir la positividad de los RE. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que pacientes cuyos tumores contienen tan poco como el 1% de células débilmente positivas mejoran significativamente en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global si son tratados con tamoxifeno⁵³. En el tejido mamario el tamoxifeno actúa como un antiestrógeno, inhibiendo la unión del estrógeno a los RE y, de esta manera, la proliferación de las células tumorales RE-positivas.

Más de 37.000 mujeres con cáncer de mama operable participaron, antes de 1990, en 55 ensayos clínicos randomizados con tamoxifeno adyuvante, aportando una gran base de datos de hallazgos en el seguimiento a largo plazo⁵⁴.

Cuando todas las mujeres y todas las duraciones del tratamiento fueron incluidas en el análisis, el tamoxifeno se encontró asociado a una reducción significativa en el número de recidivas y de muertes después de un seguimiento medio de alrededor de 10 años. La reducción anual de recidivas y muertes fue del 26 y 14% respectivamente¹. Esto significa que cada año, una de cada cuatro recidivas y una de cada seis muertes pueden ser retrasadas o eliminadas con el tamoxifeno.

Este beneficio en el control de la enfermedad y en la mortalidad, derivado del tratamiento con tamoxifeno, se limita a las pacientes con tumores positivos para los RE y/o RP, lo que confiere al estado de los receptores hormonales en los tumores mamarios la validez inequívoca como factor predictivo. Los beneficios se incrementan cuando se aumenta la duración del tratamiento hasta cinco años, resultando el tamoxifeno de esta manera en una reducción anual del 50% en la tasa de recidivas y del 28% en la tasa de muertes. Entre mujeres con tumores RE-positivos, la eficacia del tamoxifeno fue independiente de la concentración de RP en el tejido tumoral¹. Entre las mujeres con tumores RE-negati-

vos, aquellas cuyos tumores contenían RP se beneficiaban también del tamoxifeno.

La privación de estrógenos también puede conseguirse eliminando su síntesis farmacológicamente –en la mujer postmenopáusica a través de la administración de inhibidores de la aromatasas y en la premenopáusica con agonistas de la LHRH– o con la ablación ovárica quirúrgica o radioterápica.

En definitiva, el tratamiento hormonal debe ser recomendado a las mujeres cuyos cánceres de mama contienen proteína RE y/o RP, independientemente de la edad, del estado menopáusico, de la afectación de los ganglios axilares y del tamaño tumoral. Posibles excepciones a estas recomendaciones incluyen mujeres premenopáusicas con tumores menores de 10 mm que deseen evitar los síntomas de la privación estrogénica o mujeres ancianas, con cánceres similares que tengan antecedentes de episodios de TVP.

C-erbB-2

Los primeros estudios que examinaron el papel potencial del estado del *c-erbB-2* para predecir la utilidad de la quimioterapia adyuvante, se centraron en regímenes que contenían ciclofosfamida, metrotexato y fluoruracilo (CMF)^{55,56}. Estos estudios, y otros posteriores, encontraron que las pacientes cuyos tumores tenían un nivel bajo o indetectable de *c-erbB-2* se beneficiaban considerablemente de los tratamientos quimioterápicos tipo CMF, mientras que las pacientes cuyos tumores tenían amplificado en gen *c-erbB-2*, o sobreexpresaban su proteína, no obtenían ganancia de estos tratamientos. Sin embargo, resultados de un estudio de tejidos tumorales de pacientes que participaron en el ensayo original de Milán con CMF adyuvante no han confirmado que las pacientes con tumores positivos para *c-erbB-2* no se beneficien del CMF⁵⁷. Esta contradicción, entre conclusiones de estudios retrospectivos, refuerza la necesidad de estudios prospectivos de suficiente poder estadístico para detectar interacciones entre los tratamientos y el estado de *c-erbB-2*.

Por otra parte, a la vista de los datos disponibles hasta la actualidad, ninguno de ellos, no obstante, representativo de una investigación que pueda considerarse de nivel de evidencia I, los tumores *c-erbB-2* positivos, más que resistentes a la quimioterapia –como se pensaba especialmente de su interacción con las variantes del CMF– serían sensibles, e incluso hipersensibles, a los tratamientos adyuvantes basados en la adriamicina. En efecto, tres grupos cooperativos han revisado los resultados de ensayos con pacientes tratadas en alguno de sus brazos con combinaciones quimioterápicas que incluían adriamicina en función del estado del *c-erbB-2*: el CALG-B, el NSABP y el SWOG; y los tres han publicado conclusiones acordes con esta hipótesis⁵⁸⁻⁶⁰.

De tal manera que, con apoyos recientes de otros estudios⁶¹, y con excepciones⁶², la evidencia actual, aunque incompleta, sugiere que para la mayoría de los pacientes *c-erbB-2* positivos, con cánceres de mama para los que esté indicada la quimioterapia adyuvante, son apropiados esquemas terapéuticos que contengan una antraciclina. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos para determinar inequívocamente que la positividad del *c-erbB-2* permite seleccionar regímenes específicos de quimioterapia¹⁷.

Por último, sostenida por estudios de poca calidad, la evidencia actual también parece apoyar cierta resistencia a la hormonoterapia de los cánceres de mama *c-erbB-2* positivos⁴⁸, aunque debe prevalecer la certeza de que los pacientes RE y/o RP positivos deben ser tratados hormonalmente cuando está indicado, independientemente del estado del *c-erbB-2*¹³.

Otros biomarcadores

Varios biomarcadores, además de los previamente evaluados, han sido propuestos como factores predictivos para la hormonoterapia –pS2, EGFr, TGF α , marcadores de proliferación (fracción en fase S, Ki67/MiB1, PCNA, TLI), factores de metástasis (uPA, PAI-1)– y para la quimioterapia –p53, *bcl2*, marcadores de proliferación, proteínas del shock por calor–. Se han publicado resultados positivos con todos

ellos que los hacen prometedores para el futuro, sin embargo están lejos de ser de utilidad clínica en la actualidad y su validación requiere estudios adicionales.

CONCLUSIONES

Son muchos los potenciales factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama y su número crece continuamente; además disponemos ya de nuevas tecnologías para el estudio de materiales genéticos, capaces de medir miles de genes simultáneamente en un único espécimen tumoral, cuya integración en la práctica clínica dependerá del adecuado diseño y análisis de las investigaciones clínicas. Por el contrario, los factores pronósticos y predictivos validados son pocos y no han aumentado en la última década. Con estudios adicionales, y la estandarización de los métodos de laboratorio, el *c-erbB-2* puede añadirse pronto a estos últimos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
2. FEUER EJ, WUN LM, BORING CC, FLANDERS WD, TIMMEL MJ, TONG T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 892-897.
3. Registro del Cáncer en Navarra. Incidencia del Cáncer de Navarra 1993. Boletín Informativo ISP del Servicio Navarro de Salud 1998; 5: 4-8.
4. HEWITT M, BREEN N, DEVESA S. Cancer prevalence and survivorship issues: analyses of the 1992 National Health Interview Survey. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1480-1486.
5. Instituto Nacional de Estadística 2000. Defunciones según las causas de muerte más significativas en 1997. <http://www.ine.es/prensa/np155.htm>. (3/02/2000).
6. CLARK GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 117-126.
7. Anonymus. Early stage breast cancer: consensus statement. NIH consensus development conference, June 18-21, 1990. En: *Adjuvant therapy of breast cancer* (Henderson IC, ed.). Norwel, MA: Kluwer Academic, 1992: 383-393.
8. GOLDHIRSCH A, WOOD WC, SENN H-J. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1441-1445.
9. HENSON DE, FIELDING LP, GRIGNON DJ, PAGE DL, HAMMOND ME, NASH G et al. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Summary. Members of the Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 1109-1112.
10. BAST RC, DESCH CE, RAVDIN PM, SMITH T.J. Clinical practices guidelines of the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Adopted on may 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-2877.
11. GOLDHIRSCH A, WOOD WC, SENN HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1601-1608.
12. FITZGIBBONS PL, PAGE DL, WEAVER D, THOR AD, ALLRED DC, CLARK GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologist Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-978.
13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statment. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. November 1-3, 2000. http://www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/adjuvant_therapy_breast_cancer.
14. FISHER ER, ANDERSON S, REDMOND C, FISHER B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol B-06: 10 year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71: 2507-2514.
15. VERONESI U, GALIMBERTI V et al. Prognostic significance of number and level of axillary nodal metastasis in breast cancer. *Breast* 1993; 2: 224-228.
16. CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
17. AXELSSON CK, MOURIDSEN HT, ZEDELER K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1415-1418.
18. FISHER ER, GREGORIO RM, REDMOND C, KIM WS, FISHER B. Pathologic findings from the NSABP (protocol no 4), III. The significance of extranodal extension of axillary metastases. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 439-444.

19. DONEGAN WL, STINE SB, SAMTER TG. Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 778-782.
20. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V, VIALE G, ZURRIDA S, BEDONI M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
21. KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T, MOFFAT F, KLIMBERG VS, SHRIVER C et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
22. WEAVER DL, KRAG DN, ASHIKAGA T, HARLOW SP, O'CONNELL M et al. Pathologic analysis of sentinel and non-sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88: 1099-1107.
23. VERONESI U, CASCINELLI N, GRECO M, BUFALINO R, MORABITO A, GALLUZZO D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985; 202: 702-707.
24. LEITNER SP, SWERN AS, WEINBERGER D, DUNCAN LJ, HUTTER RV. Predictor of recurrences for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995; 76: 2266-2274.
25. SAIZ E, TOONKEL R, POPPITI RJ JR, ROBINSON MJ. Infiltrating breast carcinoma smaller than 0.5 centimeters: is lymph node dissection necessary? *Cancer* 1999; 85: 2206-2211.
26. HENSON DE, RIES L. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade in 22,616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 2142-2149.
27. JOENSUU H, PYLKKANEN L, TOIKKANEN S. Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2183-2189.
28. PEREIRA H, PINDER SE, SIBBERING DM, GALEA MH, ELSTON CW, BLAMEY RW et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995; 27: 219-226.
29. STALSBERG H, HARTMANN WH. The delimitation of tubular carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2000; 31: 601-607.
30. TRENDELL-SMITH NJ, PESTON D, SHOUSA S. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a tumor commonly devoid of oestrogen receptors and related proteins. *Histopathology* 1999; 35: 241-248.
31. KOLLIAS J, ELSTON CW, ELLIS IO, ROBERTSON JF, BLAMEY RW. Early-onset breast cancer: histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997; 75: 1318-1323.
32. KOLLIAS J, MURPHY CA, ELSTON CW, ELLIS IO, ROBERTSON JF, BLAMEY RW. The prognosis of small primary breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 908-912.
33. ALBAIN KS, ALLRED DC, CLARK GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: Are there age differentials? *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 35-42.
34. DE LA ROCHEFORDIERE A, ASSELAIN B, CAMPANA F, SCHOLL SM, FENTON J, VILCOQ JR et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-1043.
35. NIXON AJ, NEUBERG D, HAYES DF, GELMAN R, CONNOLLY JL, SCHMITT S et al. Relationship of patient age to pathologic of the tumor and prognosis for patients with Stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-894.
36. HALL JM, LEE MK, NEWMAN B, MORROW JE, ANDERSON LA, HUEY B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689.
37. MIKI I, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D, FUTREAL PA, HARSHMAN K, TAVTIGIAN S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
38. WOOSTER R, BOGNELL G, LANCASTER J, SWIFT S, SEAL S, MANGION J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-792.
39. OFFIT K. Are BRCA1 and BRCA2 associated breast cancer different? *J Clin Oncol* 2000; 18: 104s-106s.
40. FISHER B, REDMOND C, FISHER ER, CAPLAN R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings of NSABP Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1076-1087.
41. SILVESTRINI R, DAIDONE MG, LUISI A, BORACCHI P, MEZZETTI M, DI FRONZO G et al. Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 697-704.
42. ARRIAGADA R, RUTQVIST LE, SKOOG L, JOHANSSON H, KRAMAR A. Prognostic factors and natural history in lymph node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21: 101-109.
43. ALLRED DC, HARVEY JN, BERARDO M, CLARK GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-168.

44. SLAMON DJ, CLARK GM, WONG SG, LEWIN WJ, ULRICH A, MCGUIRE WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-182.
45. SLAMON D, GODOLPHIN W, JONES L, HOLT JA, WONG SG, KEITH DE et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
46. PIETRAS R, ARBOLEDA J, REESE DM, WONGVIPAT N, PEGRAM MD, RAMOS L et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene* 1995;10: 2435-2446.
47. BENZ CC, SCOTT GK, SARUP JC, JOHNSON RM, TRIPATHY D, CORONADO E et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCT-7 cells transfected with HER2-neu. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 24: 85-95.
48. HAYES DF, YAMUCHI H, STERNS V, BROZTMAN M, ISAAC C, TROCK B. Should all breast cancers be tested for c-erbB-2? *American Society of Clinical Oncology: Educacional Book* 2000; 257-265.
49. TROCK BJ, YAMAUCHI H, BROZTMAN M, STEARN S, HAYES DF. C-erbB-2 as a prognostic factor in breast cancer (BC): A meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 97a (abstr 372).
50. PAULETTI G, DANDEKAR S, RONG M, RAMOS L, PENG H, SESHADRI R et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3651-3664.
51. PRESS MF, BERNSTEIN L, THOMAS PA, MEISNER LF, ZHOU JY, MA Y et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2894-2904.
52. BRAUN S, PANTEL K, MULLER P, JANNI W, HEPP F, KENTENICH CR et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 525-533.
53. ALLRED DC, HARVEY JM, BERARDO M, CLARK GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-168.
54. OSBORNE CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609-1618.
55. ALLRED DC, CLARK GM, TANDON AK, MOLINA R, TORMEY DC, OSBORNE CK et al: HER-2/neu in node-negative breast cancer. Prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 599-605.
56. GUSTERSON BA, GELBER RD, GOLDBIRSH A, PRICE KN, SAVE-SODERBORGH J, ANBAZHAGAN R et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1992; 10: 1049-1056.
57. MMENARD S, VALAGUSA P, PILOTTI S, BIGANZOLI E, BORACCHI P, CASALINI P et al. Benefit of CMF treatment in lymph node-positive breast cancer overexpressing HER-2. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 69a (abstr 257).
58. THOR A, BERRY D, BUDMAN DR, MUSS HB, KUTE T, HENDERSON IC et al. erbB2, p53, and adjuvant therapy interactions in node positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1346-1360.
59. PAK S, BRYANT J, PARK C, FISHER B, TAN-CHIN E, HYAMS D et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1361-1370.
60. RAVDIN PM, GREEN S, ALBAIN K, BOUCHER V, INGLE J, PRITCHARD K et al. Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erbB-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAF with tamoxifen alone. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 97a (abstr 374).
61. VERA R, ALBANELL J, LIROLA J, BERMEJO B, SOLÉ CA, BASELSA J et al. HER2 overexpression as a predictor of survival in a trial comparing adjuvant FAC and CMF in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 71a (abstr 265).
62. COLOZZA M, GORI S, MOSCONI AM, CAVALIERE A, SIDONI A, BISAGNI G et al. c-erbB-2 expression as a predictor of outcome in a randomized trial adjuvant CMF vs. single agent epirubicin in stage I-II breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 70a (abstr 264).