



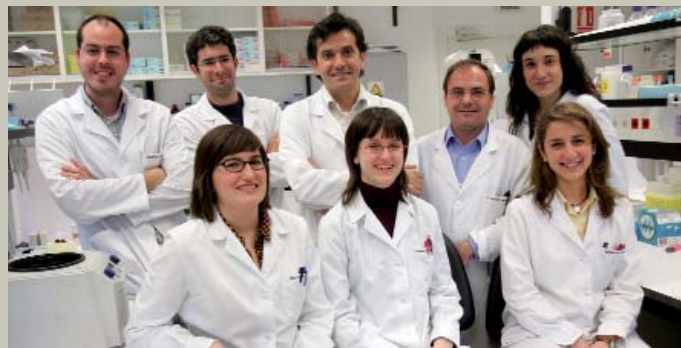
Cáncer de mama una enfermedad curable, una investigación en marcha

Son necesarios nuevos marcadores biológicos para identificar mejor a los tumores con alto riesgo de recaída

CUN ■ Durante su vida, una de cada ocho mujeres desarrollará un cáncer de mama. La buena noticia es que hoy en día, con los actuales programas de detección precoz de la enfermedad, a tres de cada cuatro de estas mujeres se les diagnostica el tumor en su etapa más inicial, es decir, localizado en la mama. En estos casos, el tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica completa del tumor, seguida en ocasiones de radioterapia local, tras lo cual se plantea la posibilidad de un tratamiento quimioterápico 'de ayuda'. Esta decisión se toma para cada paciente basada en unos criterios que se denominan "pronósticos" y que incluyen la edad, el tamaño y tipo de tumor y el estado de los receptores hormona-

les.¹ En las mujeres con criterios pronóstico 'de alto riesgo', se recomienda la quimioterapia adyuvante como la mejor opción, mientras que en aquellas con "riesgo estándar" ésta no suele administrarse. Sin embargo, a pesar de estos notables avances, un 25% de las pacientes con cáncer de mama precoz presenta recaída y fallece a consecuencia de la enfermedad. Por lo tanto, son necesarios nuevos marcadores biológicos para identificar mejor a los tumores con alto riesgo de recaída.

■ **Marcadores genéticos predictivos.** El estudio del cáncer de mama mediante la técnica de microarrays de ADN ha logrado descubrir un conjunto de genes relacionados con el desarrollo del tumor, cuyo



De izda a derecha, de pie, Javier Martínez Useros, Jose A Richter, Jose A. Martínez-Climent, Vicente Fresquet, Angela Aznar. De izda a derecha, sentados, Beatriz Aldaz, Lorena Fontán y Elena Beltrán.

análisis no solo revela la probabilidad de recaída de cada paciente sino que también predice la respuesta a los diferentes tipos de quimioterapia.² Como ejemplo, en las pacientes con cáncer de mama precoz se ha descrito recientemente un nuevo marcador molecular de respuesta a quimioterapia, la delección (pérdida) de un segmento del cromosoma 11q23. La detección de esta alteración genética en las células cancerosas permite predecir el elevado riesgo

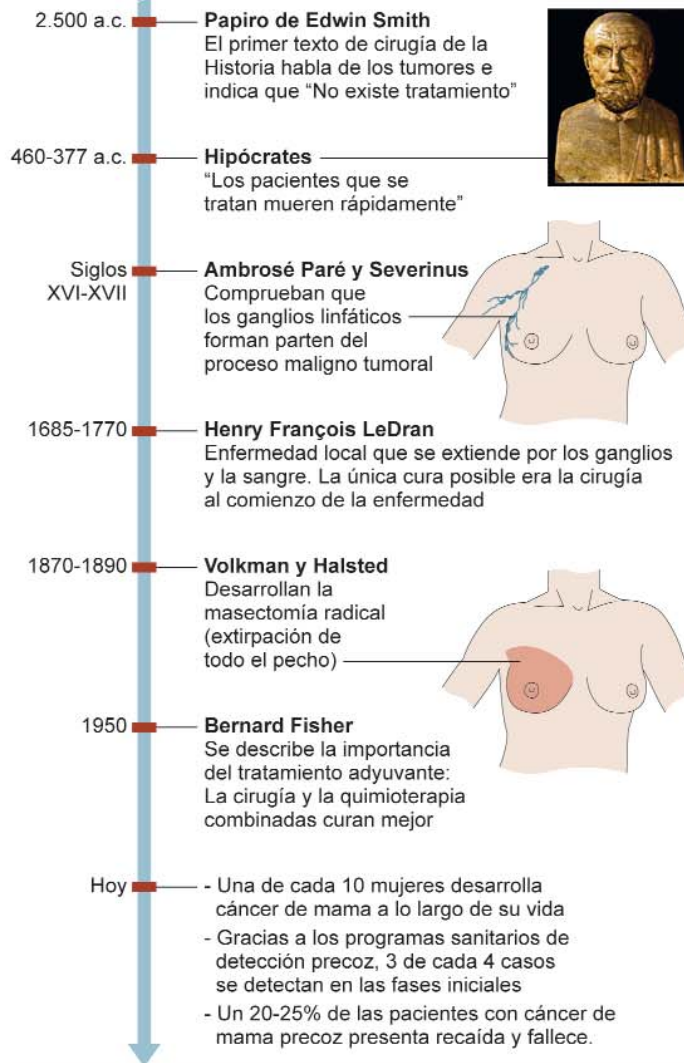
de recaída del tumor, por lo que a la paciente se le debe recomendar un tratamiento con quimioterapia basado en antraciclinas.³ Aunque por el momento las técnicas de análisis genético sólo están disponibles en centros de investigación, se están desarrollando tests genéticos que puedan usarse de forma rutinaria en los centros hospitalarios.

■ **A la búsqueda de dianas moleculares terapéuticas.** Las llamadas 'dianas' terapéuticas

HISTORIA DEL CÁNCER DE MAMA

son genes o proteínas que presentan un aumento de expresión aberrante en las células tumorales pero no en las células sanas. Así, las terapias moleculares dirigidas contra estas dianas resultan en la destrucción de la célula cancerosa sin producir daños en los tejidos circundantes. Una excelente diana molecular es la proteína HER2neu, que se expresa a un mayor nivel en los tumores de un subgrupo de pacientes con cáncer de mama. Hoy en día disponemos de un anticuerpo monoclonal específico antagonista para HER2neu, que ataca únicamente a las células tumorales, habiendo conseguido aumentar de forma notable la supervivencia de estas pacientes.⁴ Otras muchas dianas y tratamientos similares se están evaluando en cáncer de mama así como en otras neoplasias.

■ **Células madre del cáncer.** Recientemente se ha descrito que algunos tipos tumorales, entre ellos el cáncer de mama, se originan de la transformación maligna de las células madre presentes en nuestro organismo. Dichas células madre tumorales presentan, de la misma manera que las células madre normales, la capacidad de dividirse y auto-perpetuarse indefinidamente, a la vez que pueden diferenciarse y generar células y tejidos maduros. En el cáncer de mama se han aislado estas células madre, que se caracterizan por presentar un fenotipo CD24-CD44+. Notablemente, 200 de estas células extraídas de un tumor de mama fueron capaces de regenerar el tumor por completo en el laboratorio, mientras que varios millones de células extraídas del mismo tumor, pero con un fenotipo distinto, no lo consiguieron.⁵ Estos datos sugieren que en el cáncer existe una población minoritaria de células madre que



EL FUTURO: algunas líneas de investigación abiertas

MARCADORES GENÉTICOS PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

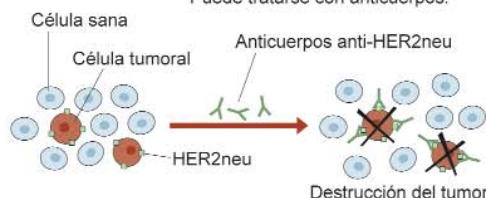
Selección del mejor tratamiento para cada paciente en función de determinados marcadores genéticos presentes en las células tumorales



DIANAS MOLECULARES TERAPÉUTICAS

Identificar moléculas o genes activos en células tumorales y no en células sanas

Ejemplo: Proteína HER2neu. Puede tratarse con anticuerpos.



CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER

Localizar las células que originan y perpetúan el tumor



origina y mantiene el tumor. Este modelo tiene importantes implicaciones clínicas, ya que si estas células madre tumorales no se erradican con el tratamiento, serán capaces de regenerar el tumor y producir la recaída de la enfermedad. Por lo tanto, los nuevos fármacos antitumorales deberán ir dirigidos selectivamente contra estas células para ser realmente efectivos.

En resumen, los avances en la prevención, detección precoz y tratamiento del cáncer de mama precoz hacen que esta enfermedad sea curable en una mayoría de pacientes. Aún así, hemos de continuar nuestra labor clínica e investigadora para incrementar estas tasas de supervivencia cuanto antes. Para ello, es necesaria una mejor clasificación de las pacientes basada en el análisis genético del tumor, para poder seleccionar el tratamiento óptimo de entre las múltiples opciones disponibles. Todo ello anticipa un futuro de esperanza para las mujeres con este tipo de cáncer.

Jose Angel Martínez-Climent Médico Especialista, Investigador del Área de Oncología del CIMA.

Referencias

- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005;16:1569-1583.
- van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1999-2009.
- Climent J, Dimitrov P, Fridlyand J, et al. Deletion of chromosome 11q predicts response to anthracycline-based chemotherapy in early breast cancer. *Cancer Res.* 2007;67:818-826.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.
- Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:895-902.