

MAMOGRAFÍA DE PESQUISA

LILIAN CASAS

El objetivo de la presente charla es revisar las últimas pautas para la pesquisa del cáncer de mama, ordenadas según grupos de edad. Al combinar los resultados de trabajos prospectivos, al azar, controlados, realizados en varios países industrializados, se obtiene una reducción de la mortalidad por cáncer de mama del 17 % en mujeres entre 40 y 49 años, los beneficios se observan a los 15 años luego de comenzar la pesquisa. En el grupo entre 50 y 69 años se reporta una reducción de la mortalidad en un 25 % a 35 %, los beneficios se observan a partir de 5 años de haber comenzado el programa de pesquisa. La reducción de la mortalidad se debe a la detección de tumores de pequeño tamaño, con ganglios negativos.

La mamografía tiene una especificidad del 90 %.

Las recomendaciones de la Asociación Americana del Cáncer del año 2003 para la detección temprana del cáncer de mama son:

Edad 20-39 años: Examen clínico mínimo cada 3 años. Auto-examen mensual.

Edad 40 > años: Examen clínico anual. Mamografía anual.

Edad > 70 años: Se individualiza. Si está en buen estado de salud continuar esquema anual de examen clínico y mamografía.

Mujeres de alto riesgo: Comenzar con anterioridad la pesquisa, disminuir los intervalos de los exámenes, añadir otras modalidades como US, RMN.

BIOLOGÍA MOLECULAR EN CÁNCER DE MAMA

DAVID PARADA D., MSC, PHD.

El carcinoma de la glándula mamaria es considerado una enfermedad clonal, en la que una célula puede adquirir la capacidad de transformación maligna, a través de mutaciones somáticas o germinales. Este concepto sugiere que la carcinogénesis mamaria, probablemente, se desarrolla de forma secuencial como un proceso de múltiples etapas comenzando con las alteraciones en el epitelio de la unidad ducto-

lobular normal, pasando por los trastornos hiperplásicos y el carcinoma intraductal, hasta llegar al carcinoma invasor. En la actualidad, los procesos de iniciación y las vías precisas de la génesis tumoral mamaria son poco conocidas; sin embargo, la evidencia clínico-patológica sustenta la teoría de que la mayoría de las lesiones invasoras se desarrollan a partir de las lesiones intraductales.

Con el advenimiento de la genómica y de la proteómica, se ha logrado la identificación de algunos de los diferentes patrones de expresión genética y proteica, que se acumulan desde el epitelio normal de la glándula, persistiendo en el carcinoma mamario. Es interesante resaltar que estas alteraciones implican la secuencia, la progresión y la integridad del linaje celular por parte de las células alteradas. Asimismo, hay que tener en consideración que debería existir algún tipo de mecanismo de segregación celular, mediante el cual las células neoplásicas puedan sobrevivir y adaptarse a un medio ambiente adecuado para su desarrollo. Esto implica complejas modificaciones genéticas y epigenéticas, cuyo resultado final es la perpetuación tumoral, la invasión neoplásica y finalmente, la capacidad de producir metástasis. Es así como, el incremento en la expresión de receptores hormonales, las alteraciones de la proteína p53, la sobreexpresión de ciclina D1 y de la oncoproteína HER2/Neu, y de otros marcadores moleculares permiten conocer algunos de los pasos implicados en el proceso de la carcinogénesis mamaria.

Una de las primeras alteraciones que ocurre en el desarrollo de la neoplasia de la glándula mamaria es la respuesta anormal por parte de las células epiteliales mamarias a determinados factores de crecimiento. El más estudiado, tanto por su implicación en la génesis del cáncer mamario como por su modulación terapéutica, ha sido el receptor de estrógeno (RE). En condiciones fisiológicas normales, los estrógenos regulan el crecimiento y la diferenciación del epitelio mamario, gracias a su interacción con los RE. Durante varios años se pensó que el mecanismo por el cual los estrógenos afectaban la transcripción de los genes sensibles a estrógenos era a través de la unión directa, del RE y su ligando, con elementos de respuesta de estrógenos (ERE) localizados en el ADN. Hoy se ha podido demostrar, que la modulación de los RE podría llevarse a cabo sin la unión directa al ADN. El resultado final, independientemente

del mecanismo implicado en la estimulación genética, es un potente efecto sobre la síntesis de ADN y por ende en la capacidad de mitosis de la célula estimulada. Este hallazgo se ha podido demostrar en cada una de las lesiones precursoras del carcinoma mamario. Diferentes estudios han evidenciado un incremento en la expresión de los receptores de estrógenos en la hiperplasia ductal típica; así como, un aumento constante en la expresión de RE, el cual pudiera alcanzar hasta un 100 % en los núcleos de las células epiteliales mamarias, en los casos de hiperplasia ductal atípica y en los carcinomas intraductales de bajo grado. Una situación diferente se observa en los carcinomas intraductales de alto grado, en los cuales la positividad para estos receptores se demuestra en un 30 % de los casos. En la actualidad, los dos probables mecanismos implicados en la sobreexpresión de los RE son los trastornos en la regulación proteica intracelular, así como la presencia de mutaciones somáticas en los genes encargados de síntesis de los receptores estrogénicos. Ambos mecanismos pudieran explicar la mayor estabilidad y sensibilidad de los receptores alterados en las células neoplásicas.

Casi al mismo tiempo en que ocurren las alteraciones a los factores de crecimiento en la glándula mamaria, se producen diferentes trastornos en la respuesta normal a la apoptosis. Estas alteraciones son consecuencia del incremento en el número de anomalías cromosómicas en los genes inhibidores del ciclo celular y otros oncogenes. Es así como, durante el proceso evolutivo de la neoplasia mamaria se ha podido evidenciar una serie de alteraciones genéticas que incluyen: pérdida o ganancia de material cromosómico en locus específicos (pérdida de la heterogenicidad); la amplificación de ciclina D1, Her2/Neu y c-myc; así como, la inactivación del gen p53. Estas anomalías han sido descritas tanto en la hiperplasia ductal típica como en la hiperplasia ductal atípica. Un hallazgo relevante, es que en células epiteliales

mamarias con apariencia histológica normal se ha podido demostrar diferentes alteraciones genéticas, indicando que el proceso neoplásico se inicia tempranamente. Sin embargo, estos trastornos son mucho más frecuentes en los casos de carcinoma intraductal. Otros marcadores moleculares hacen su aparición en etapas posteriores de la patología neoplásica. Por ejemplo, la amplificación del gen *c-myc* se demuestra en el carcinoma invasor, pero es rara observarla en las lesiones intraductales.

Indudablemente, que los mecanismos implicados en la proliferación celular, la apoptosis y la estabilidad cromosómica son fundamentales para la homeostasis celular. Esta homeostasia es mantenida, en parte, por el gen *p53* el cual se ubica en el brazo corto del cromosoma 17, a una distancia aproximada de 15 a 20 centimorgans del telómero. El producto de este gen, la proteína *p53*, está implicada en todas las formas de estimulación del crecimiento e inhibición celular; sin embargo, sus funciones específicas dependen de la especie y del tejido estudiado. La integridad del genoma es mantenida por una serie de señales intracelulares las cuales controlan en un determinado momento la evolución del ciclo celular, permitiendo si fuese necesario, la reparación del ADN. La *p53* juega un papel clave en esta regulación de la progresión del ciclo celular por lo cual se le ha dado el nombre de "Guardián del genoma". Esta regulación se podría llevar a cabo por lo menos a través de cuatro vías como son: la detención de la célula en la fase G1 del ciclo celular; la iniciación de la reparación del ADN; la inducción de apoptosis (muerte celular programada) o la promoción de la diferenciación celular. Todas estas acciones aseguran en última instancia la replicación del ADN intacto evitando la división de células genómicamente alteradas. Estas funciones las realiza la *p53* uniéndose a secuencias específicas de ADN, con lo cual se inhibe la transcripción de genes adyacentes, activando genes en vías anti-proliferativas o inactivando genes en vías

proliferativas.

En un estudio en el que se evaluó la expresión de *p53* por parte de las células neoplásicas ductales y lobulillares, utilizando el método de inmunohistoquímica, se pudo demostrar que la presencia de *p53* fue baja, observándose una relación inversa con el grado histológico y la expresión de antígeno de proliferación celular. Además, la demostración de *p53* en estos casos pudiera interpretarse como presencia de proteína *p53* mutada, ya que la proteína *p53* no mutada posee una vida media corta y no se acumula en cantidades detectables. Una vez producida la mutación, se provocaría la pérdida de la función normal de la proteína *p53*. Adicionalmente, como consecuencia de las alteraciones estructurales de la proteína, esta molécula podría acumularse en el compartimiento citoplasmático, lo que explicaría otro mecanismo por el cual el efecto regulador sobre el núcleo de la célula neoplásica, no podría llevarse a cabo. Otros trabajos, han demostrado que la sobreexpresión de *p53* en el carcinoma mamario, se ha asociado con pérdida en la expresión de receptores de estrógenos, neoplasias con índices proliferativos elevados y tumores poco diferenciados. Pero a pesar de la positividad a esta proteína, su expresión generalmente es baja si se estudian con precaución las muestras evaluadas. Indudablemente, las mutaciones del gen *p53* están relacionadas con la génesis tumoral y con los mecanismos iniciales del desarrollo de las neoplasias, posiblemente influyendo en la pérdida del control celular. Sin embargo, su posible papel como elemento de valor pronóstico dentro del estudio de los tumores mamarios es poco relevante.

Otro elemento molecular implicado en la progresión del cáncer de mama es la amplificación y la sobreexpresión de la ciclina D1. En condiciones normales, existe una interrelación entre diferentes vías de señalización que contribuyen con la producción del efecto sobre la proliferación celular. El estímulo inicial proviene de la activación de

receptores de membrana con la unión a su efector, lo cual desencadena rutas de señalización intracelular, algunas de las cuales convergen sobre la ciclina D1. Esta señal podría producir inactivación de la proteína Rb y posterior inducción de ciclina E. El efecto final de esta cascada de activación e inhibición es la síntesis de ADN. Sin embargo, dentro de los mecanismos reguladores de este sistema se encuentra la proteína p53, la cual tiene la capacidad de inhibir a la ciclina D1 y por ende inducir a la apoptosis. Adicionalmente, existe evidencia experimental, mediante la cual, se puede demostrar un incremento limitado de la expresión de ciclina D1 en presencia de proteína p53 no mutada, sin que se produzca un efecto inhibitorio del crecimiento celular. Estos hallazgos pudieran ser relevantes para las observaciones clínicas, en las cuales la ciclina D1 puede ser sobreexpresada o amplificada en presencia de p53 tanto en el tejido mamario con apariencia histológica normal, así como en la hiperplasia ductal típica, la hiperplasia ductal atípica y en los carcinomas intraductales de bajo grado.

Además del conocimiento de ciertos elementos constitutivos y funcionales del ciclo celular, la biología molecular nos ha permitido entender a determinados receptores celulares y su interrelación con proteínas implicadas en el control intracitoplasmático, entre ellas diversas vías de modificaciones genéticas y fenotípicas. Es interesante resaltar que en ciertas circunstancias estas vías podrían ser susceptibles de modificaciones terapéuticas. Muestra de ello lo constituye el producto del oncogen HER2/Neu, un miembro de la superfamilia de los receptores tirosín quinasa. La mayoría de las alteraciones del HER2/Neu corresponden a la amplificación del gen, con la consecuente sobreexpresión de la proteína en la membrana citoplasmática. La activación de este receptor de membrana le daría ventajas cualitativas y cuantitativas a las células neoplásicas mamarias,

dentro de las cuales tenemos el aumento en la capacidad de crecimiento; la adhesión; la diferenciación y la migración celular. En las lesiones invasivas se ha podido demostrar la presencia de HER2/Neu entre un 20 % a un 30 % de los casos, siendo en estos casos un factor relacionado con mal pronóstico. Sin embargo, la expresión patológica del HER2/Neu aparece como un evento tardío en el desarrollo del carcinoma mamario. Más aún, la expresión de esta oncoproteína tiene una mayor incidencia en los carcinomas intraductales tipo comedocarcinoma, en contraste con los carcinomas intraductales de bajo grado o el carcinoma lobulillar infiltrante.

Otro elemento molecular presente en el carcinoma mamario es el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Hoy en día, se han descrito dos ligandos denominados IGF-I e IGF-II, ambos con potente actividad mitogénica, altamente homólogos y con relación estructural con la insulina. De las dos isoformas el tipo I, es el más estudiado dentro de diferentes neoplasias y por ende en el carcinoma mamario. En el cáncer de la glándula mamaria se ha visto que el IGF-I está involucrado en los mecanismos que median el crecimiento y la adhesión celular, así como en la protección a la apoptosis. Más aún, al parecer estas proteínas tienen la capacidad de producir elevación del índice de proliferación celular en células neoplásicas la glándula mamaria, implicando un efecto potenciador con los receptores hormonales, colaborando con el desarrollo y perpetuación de este carcinoma.

Es importante resaltar que existen otros biomarcadores que pudieran explicar diferentes vías oncogénicas en el carcinoma mamario. Algunos de ellos son el bcl-2, las caspazas, los retinoides, otras ciclinas diferentes a la ciclina D1 y el receptor del factor transformante del crecimiento- (TGF-). Sin embargo, la mayoría de estos estudios se basan en muestras pequeñas, por ende las conclusiones pudieran ser contradictorias. A pesar de lo antes mencionado,

es interesante entender que estas moléculas pudieran ayudar a comprender como estos elementos posiblemente participan en los estadios iniciales del cáncer de mama.

En conclusión, en la actualidad conocemos algunos de los mecanismos implicados en la génesis, la perpetuación y la progresión del

cáncer mamario. Indudablemente, que cada uno de ellos representa vías particulares, con posibles interrelaciones entre los diferentes elementos. Estas rutas constituyen modelos teórico-prácticos que ayudarían a entender lo que significa el rompecabezas del carcinoma mamario.

CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES ANCIANOS

ELIZABETH CURCIO

Existen ciertas consideraciones generales que debemos plantear antes de desarrollar este tema y es que la proporción de ancianos en la población mundial se encuentra en expansión siendo el 12,5 % en 1990 y con una proyección aproximada del 21 % para el 2030.

Desde 1973 a 1995 la incidencia de cáncer de pulmón no células pequeñas (nsclc) se incrementó en un 31 %. Actualmente corresponde el 50 % a pacientes mayores de 65 años y, el 30 % a mayores de 70 años, y a pesar de toda esta información están siendo subevaluados en los estudios clínicos.

Hay que resaltar además las condiciones médicas asociadas a estos pacientes, como son enfermedad coronaria (60 %); EBPOC (35 %), diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, artritis, trastornos gastrointestinales (32 %), lo que nos lleva a una gran preocupación cuando se debe tomar la decisión de si tratar o no a estos pacientes, y considerando también

algunos problemas frecuentes en estos pacientes como son que en la mayoría de los estudios clínicos de NSCLC tiene muy poca participación, se hace necesario establecer objetivos de tratamiento así como explicar la relación riesgo-beneficio a los pacientes y sus familiares, ya que en muchas oportunidades por la alta tasa de comorbilidad, tienen que estar implicados los mismos, en el tratamiento.

Recordando el estudio de Elvis y col. en donde se hacía la comparación de vinorelbine vs. el mejor tratamiento de soporte en paciente ancianos, ya se evidenciaba una clara justificación en el tratamiento de los mismos.

En los estudios fase II específicos para esta población de pacientes en donde se evaluó la combinación de cisplatino/gemcitabine a dosis de 100 mg/m² y 1 250 mg/m² D1-D8, cada 21 días, con presentación de menor toxicidad hematológica que un régimen que implicaba el gemcitabine D1-D8-D15, cada 28 días.

En base a estos resultados se inician estudios fase III, demostrando esta combinación mayor