



Revisión

Factores pronósticos en el cáncer de mama en estadio inicial

Elena Almagro^a, Cynthia S. González^b y Enrique Espinosa^{c,*}^aServicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España^bServicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España^cServicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de noviembre de 2014

Aceptado el 11 de diciembre de 2014

On-line el 26 de febrero de 2015

Palabras clave:

Cáncer de mama
Factores pronósticos
Índice pronóstico
Perfil génico

RESUMEN

La decisión de administrar un tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadio inicial se fundamenta en la evaluación de varios factores pronósticos. El estado de los ganglios axilares, el tamaño del tumor y el grado de diferenciación histológica son las variables consideradas como clásicas, que se ven complementadas con el estado de los receptores hormonales y la expresión de HER2. Estos factores pueden combinarse con índices pronósticos para tener una estimación más precisa sobre el riesgo de recaída o de muerte asociada a la neoplasia. Otros parámetros individuales tienen una importancia secundaria.

En los últimos años, a los factores clásicos se les han añadido los perfiles de expresión de genes, que permiten definir qué pacientes pueden prescindir de la quimioterapia adyuvante cuando el riesgo de recaída estimado es bajo. Se encuentran comercializados diferentes perfiles y se emplean de forma rutinaria en casos seleccionados. En el futuro, los perfiles génicos servirán para seleccionar grupos de pacientes que se beneficien de nuevos tratamientos dirigidos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic factors of early breast cancer

ABSTRACT

Decision about the administration of adjuvant therapy for early breast cancer depends on the evaluation of prognostic factors. Lymph node status, tumor size and grade of differentiation are classical variables in this regard, and can be complemented by hormonal receptor status and HER2 expression. These factors can be combined into prognostic indexes to better estimate the risk of relapse or death. Other factors are less important.

Gene profiles have emerged in recent years to identify low-risk patients who can forgo adjuvant chemotherapy. A number of profiles are available and can be used in selected cases. In the future, gene profiling will be used to select patients for treatment with new targeted therapies.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Breast cancer
Prognostic factors
Prognostic index
Gene profiling

Introducción

El cáncer de mama es uno de los tumores más prevalentes y que mayor número de muertes produce en nuestro medio¹. El porvenir de las pacientes diagnosticadas de este tipo de tumor ha mejorado progresivamente por 2 motivos fundamentales: el diagnóstico precoz, que permite la detección de la enfermedad cuando su

tamaño es pequeño, y el empleo de tratamientos adyuvantes, que reducen el riesgo de recaída². Los tratamientos adyuvantes consisten en la administración de radioterapia, quimioterapia, terapia anti-HER2 y hormonoterapia. Según sea la situación de cada paciente es necesario escoger una o varias de estas opciones para incrementar su eficacia, y reducir al mínimo la posibilidad de una eventual recaída.

Los criterios para seleccionar un tipo u otro de tratamiento complementario están muy establecidos. Por ejemplo, la radioterapia se recomienda después de una cirugía conservadora de la mama o bien cuando hay ganglios afectados en la axila³. El

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eespinosa00@hotmail.com (E. Espinosa).

tratamiento hormonal debe ser recomendado cuando el tumor exprese receptores de estrógeno o de progesterona⁴, mientras que el anticuerpo monoclonal anti-HER2 trastuzumab se administra en caso de sobreexpresión de HER2⁵. El caso de la quimioterapia es diferente porque no se dispone de un marcador de predicción de respuesta. Como consecuencia, el beneficio que conlleva no es siempre de la misma magnitud, y en determinadas circunstancias es posible que dicha terapia no aporte ninguna ganancia a la paciente y únicamente conlleve un riesgo de padecer efectos secundarios.

Para estimar el beneficio de la quimioterapia adyuvante es esencial analizar el pronóstico de la enfermedad. En general, cuanto mayor es el riesgo de recaída, mayor puede ser el margen de beneficio de la quimioterapia. Desde hace muchos años se ha venido desarrollando una extensa labor para reconocer aquellas variables que se asocian con un mejor o peor pronóstico. La literatura médica al respecto es profusa, pero, a la vez, un tanto dispersa. Esta revisión pretende centrar la cuestión en los factores más relevantes que afectan a la práctica clínica.

Factores clínicos

Edad: las pacientes menores de 35 años tienen un pronóstico peor que aquellas con una edad más avanzada⁶. Los tumores que padecen suelen ser de alto grado, sin expresión de receptores hormonales y con invasión linfovascular. Todos ellos son factores desfavorables, como veremos a continuación. Se ha hablado de otros parámetros clínicos relacionados con el pronóstico, como la edad avanzada, la raza o el estatus económico, pero realmente no tienen valor independiente.

Factores anatomopatológicos

La presencia de metástasis en los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. Cuando no hay invasión ganglionar, la probabilidad de supervivencia se sitúa en torno al 90% a los 10 años de la cirugía, mientras que cuando sí la hay el riesgo de muerte se multiplica por un factor de 4 a 8. La relación es lineal: a mayor número de ganglios afectados, peor supervivencia. Series con seguimiento largo indican que, al cabo de 10 años, el número de supervivientes no supera el 20% cuando hay 4 o más ganglios infiltrados⁷. A pesar de que en los últimos años estos resultados han mejorado merced al empleo de mejores esquemas de quimioterapia y de radioterapia adyuvantes⁸⁻¹⁰, la afectación axilar permanece como el principal parámetro adverso en el cáncer de mama localizado.

En la actualidad, son pocas las pacientes que comienzan con afectación ganglionar voluminosa. Ello ha permitido que la biopsia selectiva del ganglio centinela sea el procedimiento quirúrgico habitual sobre la axila. Diferentes estudios prospectivos han señalado que el ganglio centinela se encuentra afectado por el tumor en el 20% de los casos¹¹. La supervivencia se acerca al 90% si este es el único ganglio invadido por el tumor, e incluso supera el 95% en el caso, relativamente frecuente, de que la afectación sea en forma de micrometástasis (tamaño comprendido entre 0,2 y 2 mm). Cuando se detectan micrometástasis en el ganglio centinela no suele completarse la linfadenectomía, puesto que la probabilidad de que haya más ganglios afectados es baja y el pronóstico es mejor comparado con la afectación macroscópica¹¹⁻¹³.

El tamaño del tumor primario es el segundo parámetro en importancia y guarda también una relación lineal con el pronóstico. La supervivencia se sitúa en el 90% en tumores menores de 1 cm y en el 70% en tumores con tamaño de 2 a 5 cm¹⁴.

En los últimos años se ha comenzado a hablar de otros factores, como son: la presencia de células tumorales en la médula ósea o en sangre periférica y la infiltración del tumor por linfocitos T. Dos

grandes series encontraron evidencia de células tumorales en la médula ósea en el 15 al 30% de las pacientes con cáncer de mama localizado; su existencia incrementaba entre 2 y 4 veces el riesgo de muerte^{15,16}. De forma más reciente, la detección de células tumorales en sangre periférica se ha considerado como una alternativa menos agresiva que la biopsia de médula ósea para detectar el tumor fuera de su lecho primario. Ambos factores mantienen su valor pronóstico en los análisis multivariados¹⁷. Sin embargo, la dificultad técnica para realizar las determinaciones – además de la molestia que supone la biopsia de médula ósea – ha impedido que se generalice el uso de estos factores.

La infiltración por linfocitos T citotóxicos en el lecho tumoral ha sido reconocida como un parámetro favorable. Un estudio encontró una reducción del 28% en el riesgo de muerte cuando se detectaban estos linfocitos en los tumores triple-negativos (negativos para receptores de estrógenos, progesterona y HER2) o en los positivos para HER2¹⁸. Otro trabajo centrado en tumores triple-negativos encontró que el pronóstico mejoraba a medida que aumentaba el grado de infiltración por estos linfocitos¹⁹. No está claro el motivo de la relación: puede que indique cierto grado de actividad del sistema inmunitario de la paciente frente al tumor o una mayor sensibilidad a la quimioterapia.

Las variedades histológicas habituales de cáncer de mama son el carcinoma ductal (80%) y el lobulillar (15%). Existen variedades poco frecuentes, de las cuales, son de buen pronóstico las siguientes: tubular, adenoide quístico, medular, apocrino y cribiforme. Por el contrario, son de mal pronóstico el pleomórfico, el metaplásico y el neuroendocrino de alto grado²⁰.

Factores relacionados con la biología del tumor

El grado de diferenciación del tumor es un parámetro independiente del tamaño y del estado de los ganglios axilares. Se suele determinar con el sistema de Bloom-Richardson. Tiene el problema de la variabilidad dependiente del observador, pero los resultados reportados muestran una cierta consistencia. Una gran serie procedente del *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* de EE. UU. indica que el grado histológico aporta información adicional para cada combinación posible de tamaño y ganglios²¹. Por ejemplo, en tumores menores de 2 cm y sin ganglios, la supervivencia a 10 años es del 97% para el grado 1 y del 89% para el grado 3, siendo intermedia para el grado 2.

El grado de diferenciación debe distinguirse de la expresión de Ki-67, un marcador de proliferación celular. Esta variable ha sido criticada por su variabilidad en su valoración entre diferentes observadores. Diversos estudios efectuaron una evaluación centralizada y observaron que tumores con receptores hormonales positivos y expresión de Ki-67 $\geq 14\%$ tenían un mayor riesgo de recaída^{22,23}, pero otros estudios no han podido mostrar esta asociación²⁴.

La invasión linfovascular, la expresión de factor activador de plasminógeno o la expresión de p53 tienen un valor pronóstico escaso. Cuando se analizan de forma individual, distinguen poblaciones con supervivencia distinta, pero aportan poca información adicional cuando se combinan con los parámetros de más peso (como son la afectación ganglionar, el tamaño y el grado de diferenciación). Hay muchos otros genes que han mostrado algún tipo de valor pronóstico en trabajos aislados, pero están en la misma situación y no se emplean. Los tumores que expresan receptores de estrógenos y progesterona tienen un pronóstico mejor que aquellos con receptores negativos²⁵. Sin embargo, el principal valor de la determinación de receptores hormonales no es pronóstico, sino predictivo, porque permite recomendar un tratamiento específico como es la hormonoterapia.

HER2 es un parámetro pronóstico y predictivo de respuesta. Los tumores con sobreexpresión de esta proteína tienen un curso más

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798284>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798284>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)