

Impacto de las firmas genómicas en la decisión terapéutica del cáncer de mama

Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas, * Juan Pedro Luna-Arias**

El conocimiento del cáncer de mama ha evolucionado desde la descripción original de Hipócrates y la teoría humoral de Galeno, pasando por las descripciones anatómicas de Vesalio y morfológicas de Morgagni, hasta la teoría celular de Virchow. Pero no fue sino hasta la descripción del ADN por Watson y Crick en el siglo pasado, cuando se inició el estudio molecular celular y, en consecuencia, de las células tumorales. Gracias a la cooperación internacional se logró la identificación del genoma humano a principios de este siglo XXI y en forma simultánea se comenzó el estudio de los genes implicados en el desarrollo de las neoplasias malignas y, más recientemente, de los genes y las proteínas que los forman e intervienen en la respuesta y en la resistencia a los medicamentos antineoplásicos.

El tratamiento del cáncer también ha evolucionado con notoriedad en los últimos 50 años con el advenimiento de la quimioterapia, la hormonoterapia y las terapias blanco con anticuerpos monoclonales, que junto con el diagnóstico oportuno han mejorado las posibilidades de curación del cáncer de mama.

Cada año en Estados Unidos de Norteamérica se diagnostican 125 mil nuevos casos de cáncer de mama, de los cuales 90 mil reciben quimioterapia adyuvante al procedimiento quirúrgico. La mayoría de estas neoplasias en ese país se diagnostica en etapas iniciales y se calcula que 80 a 85 % puede curarse añadiendo únicamente hormonoterapia al tratamiento locoregional, y que sólo 1 a 5 % se verá favorecido por la quimioterapia. El *Early Breast Trialist Collaborative Group*¹ informó en el 2005, que la mayoría de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con ganglios negativos (pN0) recibe quimioterapia adyuvante, con beneficio absoluto de aumento de supervivencia de 3 % a cinco años, es decir, se tratan con quimioterapia 33 mujeres para salvar una

vida. El impacto económico y en calidad de vida es tremendo, debido a la falta de parámetros adecuados que permitan identificar con certitud quién se verá favorecido con la quimioterapia.

Por otra parte, el advenimiento de nuevos fármacos utilizados en la adyuvancia ha incrementado constantemente el costo del tratamiento. Para exemplificar esto mencionaremos que la utilización de ciclofosfamida-fluoruracilo-metotrexate en la década de 1970 logró disminuir 34 % la mortalidad en mujeres menores de 50 años y 10 % en mayores de 51.² En la década de 1980, con las antraciclinas (doxo y epirubicinas) se logró des- cender la mortalidad 16 % adicional, pero con aumento de leu- cemias y de falla cardiaca y con incremento sustancial del costo. En la década de los años 90 del siglo XX se incorporaron los taxanos (doce y paclitaxel), con incremento de 6 % en la super- vivencia libre de enfermedad pero con aumento de la toxicidad y, en forma importante, del costo. En los primeros años del siglo XXI se incorporó el trastuzumab (Herceptin), que de nuevo aumentó la supervivencia libre de enfermedad, pero con incremen- to notable del costo, baste mencionar que este medicamento re- presenta \$300 mil pesos anuales por paciente.

En los últimos años hemos visto aparecer una serie de anti- cuerpos monoclonales como el bevacizumab, lapatinib, gefitinib, etc., que se están probando en cáncer de mama y que de mostrar utilidad se sumarán, no sustituirán, a todos los fármacos antineoplásicos en uso.

Por ello es indispensable desarrollar herramientas que nos ayuden a individualizar terapias útiles y confinar los tratamien- tos sistémicos. En la actualidad, las herramientas que utiliza- mos para la evaluación pronóstica y en las que basamos la indi- cación de las terapias adyuvantes son:

- Tipo histológico.
- Grado nuclear.
- Tamaño tumoral.
- Invasión ganglionar.
- Determinación de receptores a estrógenos y progesterona.
- Mutaciones en el gen *Her2 neu*.

Con la conjunción de algunos de estos parámetros se han dise- ñado dos métodos de calificación:

- El Scarff-Bloom Richardson modificación de Nottingham,³ basado en aspectos de morfología histológica.
- El Adjuvant-on-line,⁴ método computarizado que da valor ma- temático a cada parámetro y obtiene una calificación de riesgo.

* Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM.
** Cinvestav-Instituto Politécnico Nacional.

Solicitud de sobretiros:
Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas,
Enrique Rebsamen 1142-2,
Col. del Valle,
Deleg. Cuauhtémoc,
03100 México, D. F.
Tel.: 5575 3714.
E-mail: sergirocue@gmail.com

Recibido para publicación: 28-08-2007
Aceptado para publicación: 02-10-2007

Ambos se emplean en forma conjunta y han sido validados internacionalmente. Sin embargo, la indicación de quimioterapia basada en estas herramientas deja mucho que desear y sólo un bajo porcentaje de pacientes se beneficia a costa de causar mucha toxicidad y afectar en alto grado la calidad de vida de otras mujeres.

En fechas recientes se ha introducido una clasificación molecular del cáncer de mama que se basa en los parámetros mencionados y que ayuda a identificar a pacientes candidatos a hormonoterapia y a recibir trastuzumab:^{2,5}

- LUMINAL, 67 % de los cánceres de mama con niveles altos de receptores hormonales y Her2 negativo; tienen la mejor supervivencia.
- BASAL, 95 % tiene receptores hormonales y Her2 negativo (triple negativo) y son los de peor pronóstico.
- Her2+, 20 a 30 % de los cánceres de mama y tienen mejor respuesta a la quimioterapia y 50 % responde a trastuzumab.

La respuesta diferente a los tratamientos y la evolución de las pacientes con tumores clínica y patológicamente similares, con probabilidad se deba a diferencias moleculares de esos tumores. De aquí la hipótesis de que un análisis molecular detallado de los cánceres pueda llevarnos a desarrollar pruebas diagnósticas más seguras que los modelos disponibles hasta ahora, o bien, que los complementen. Así, se han definido dos tipos de marcadores: de *pronóstico* y de *predicción*. Los primeros sirven para identificar pacientes con buen pronóstico y altas probabilidades de curarse con terapias locorregionales (cirugía y radioterapia). Los de predicción son pruebas que nos permiten detectar individuos que se pueden beneficiar con un fármaco o un esquema específico de tratamiento.

En los últimos años, diversos grupos de investigación han identificado diferentes “firmas genómicas” que miden la expresión de un gran número de genes y predicen el resultado clínico, incluyendo la respuesta a las terapias, mediante distintos métodos y tecnologías (microarreglos de cDNA, RT-PCR convencional y en tiempo real) y tipos de especímenes patológicos (tejidos en fresco, tejidos fijados en parafina, tejidos congelados, etc.). Dos de esas firmas genómicas están ya disponibles en Estados Unidos, avaladas por la *Food and Drug Administration*, y dos en Europa (Oncotype Dx,^{6,7} Mammaprint,⁸ Rotterdam⁹), y están en curso dos ensayos clínicos, en Estados Unidos (TAILORx)¹⁰ y en Europa (MINDACT),¹¹ para identificar su valor pronóstico y predictivo de respuesta a fármacos determinados.

El Oncotype Dx es una prueba basada en RT-PCR para cánceres de mama con receptores hormonales positivos, que evalúa 21 genes (16 relacionados con el cáncer y cinco testigos); categoriza el riesgo de recurrencia distante a 10 años y de beneficio al tamoxifeno y a la quimioterapia, y se hace en bloques de parafina.^{6,7} El Mammaprint evalúa 70 genes y el Rotterdam, 76 genes; se hacen en tejidos en fresco, el último independiente del estado de los receptores hormonales.^{8,9} Una investigación que evaluó la concordancia entre estas firmas genómicas corroboró

resultados similares en la identificación de riesgo (pronóstico) en cuatro de cinco de ellas.¹²

En lo relativo al diagnóstico, hasta 2007 se conocían sólo dos genes de susceptibilidad para cáncer de mama, el BRCA1 y el BRCA2, que representan menos de 25 % del riesgo familiar e involucran la reparación del ADN. Hunter y colaboradores,¹³ en mayo de 2007, encontraron cuatro genes más: FGFR2, TNRC9, MAP3KI y LSP1, que marcaron positivamente para susceptibilidad y se relacionan con el crecimiento celular o la señalización. El FGFR2 tiene relevancia en cáncer de mama de mujeres premenopáusicas, y el TNRC9 se asocia con polimorfismos en los cromosomas 2 y 16 con riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

La hipótesis actual es que el crecimiento tumoral es conducido por células pluripotenciales, “células madre cancerosas” causantes de la perpetuidad del tumor y resistentes a los tratamientos. Estas células tienen diferente expresión genética, y de ellas Liu y colaboradores¹⁴ generaron la “firma genómica de invasividad” (186 genes), que se asocia con significancia estadística a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, independiente de otros factores pronósticos clínicos y patológicos y que puede predecir con 90 % de seguridad quiénes desarrollarán metástasis.

El desarrollo y validación de los marcadores predictivos de respuesta a quimioterapia han ido mucho más lentos que en los marcadores pronóstico, por el limitado número de tejidos archivados disponibles para la investigación.¹⁵ Los bancos de tejidos tumorales congelados rara vez contienen tejidos de tumores de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (inicial) con regímenes uniformes. Por ello es indispensable colectar tejidos tumorales prospectivamente, para dotar de material a nuestros biólogos moleculares y poder identificar los marcadores pronóstico y predictivo de las mujeres mexicanas con cáncer de mama, ya que en México esta enfermedad se considera un problema de salud pública debido al constante incremento en su tasa de mortalidad desde hace 15 años, sin que exista un solo banco de tejidos con cáncer de mama en nuestro país.

Es menester mencionar que hasta el momento todas las firmas genómicas están correlacionadas con alguna característica clínica, destacando el estado de los receptores hormonales y el grado histológico, pero aún hay discordancia en 30 % de los casos. Un buen marcador pronóstico podrá disminuir el sobretratamiento de pacientes de bajo riesgo, en la actualidad catalogadas como de alto riesgo por los modelos clínico-patológicos. Por otra parte, ninguna firma genómica predictiva ha sido suficientemente validada para su uso como selección prospectiva de tratamientos, por lo que debemos esperar los resultados de los ensayos terapéuticos en curso antes de su incorporación rutinaria en la clínica; su utilidad dependerá de su especificidad al régimen de quimioterapia.

De tal forma, es indispensable que México se incorpore al desarrollo de herramientas genómicas para lograr disminuir nuestra dependencia tecnológica, para identificar las mutaciones ge-

nómicas específicas de nuestra población y para poder utilizar selectiva y razonablemente los escasos recursos disponibles para la terapéutica. Esto permitirá el establecimiento de métodos de diagnóstico específicos para nuestra población, que por cuestiones de índole étnica podrían extrapolarse a toda América Latina.

Referencias

1. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival. An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
2. André F, Pusztai L. Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:621-632.
3. D'Eredità G et al. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham prognostic index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001;37:591-596.
4. Adjuvant On Line. Available at <http://www.adjuvantonline.com/> Accessed October 4, 2007.
5. Shak S, Baehner FL, Palmer G, et al. Subtypes of breast cancer defined by standardized quantitative RT-PCR analysis of 10,618 tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(suppl 1):S295.
6. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene-assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351: 2817-2826.
7. Habel LA, Shak S, Jacobs M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res* 2006;8:R25 (Available on line).
8. 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.
9. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1665-1671.
10. Sparano JA, TAILORx: Trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006;7:347-350.
11. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:5040-5051.
12. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-569.
13. Hunter D, et al. New breast cancer susceptibility genes identified. *Nature* (May 27, 2007). Available on line <http://www.medsacpe.com/viewarticle/557462>.
14. Liu R, et al. Gene signature linked to breast cancer survival. *N Engl J Med* 2007;356:217-226, 294.
15. Hsu S, Herbst RS. Genomic signatures of drug sensitivity can predict response to treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:4350-4357.