

MARCADORES TUMORALES EN CANCER DE MAMA

SILVIA CORONATO, GRACIELA E. LAGUENS, OSVALDO M. SPINELLI, WANDA DI GIROLAMO

Cátedra de Patología B, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata

Resumen El carcinoma mamario es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en la mujer, en el mundo occidental. A pesar del gran cúmulo de información científica relacionada con su origen, nuevos métodos diagnósticos y tratamientos, la tasa de mortalidad debida a esta enfermedad ha permanecido virtualmente estable en los últimos 20 años. El avance de la biología molecular ha llevado a una mejor comprensión de la biología básica del cáncer de mama. Se ha logrado la identificación de nuevos marcadores tumorales que permitirán reducir la mortalidad al identificar a las mujeres en riesgo de contraer la enfermedad, predecir el pronóstico de las pacientes y evaluar posibles respuestas a diferentes terapias. Este artículo pone énfasis en los marcadores tradicionales y en los nuevos marcadores, señalando su utilidad clínica y su importancia en la evaluación clínica de rutina de las pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: cáncer mamario, marcadores tumorales, neoplasias

Abstract *Tumor markers in breast cancer.* Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer among women in the western world. In spite of a great deal of scientific information in relation to its origin, of new diagnostic methods and treatments, mortality rate due to breast cancer has virtually remained stable over the past 20 years. Recent advances in molecular biology have improved the understanding of the basic biology of breast cancer. This fact has led to the identification of new tumor markers the ultimate goal of which is to reduce mortality by identifying women at risk as well as predicting the prognosis of existing disease and the response to different therapies. This article focuses on both traditional and new molecular markers, their clinical utility and their relevance in the routine evaluation of patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, tumor markers, neoplasias

El carcinoma de mama es una de las neoplasias malignas más frecuentes y de mayor mortalidad en las mujeres de los países industrializados. Debido al comportamiento agresivo de algunas variedades y dado que la mama es un órgano accesible para el diagnóstico temprano, el cáncer de mama es objeto permanente de estudios en relación con los métodos de diagnóstico y tratamiento¹.

Se utilizan de rutina: tamaño del tumor, tipo histológico del mismo, pleomorfismo celular y nuclear, índice mitótico, presencia de necrosis, invasión vascular, estado de los receptores hormonales y de los ganglios linfáticos axilares^{2,3}. Sin embargo, estos parámetros no son suficientes para predecir el curso de la enfermedad. Los avances de la biología molecular han permitido descubrir nuevos marcadores que ya se han incorporado a

la práctica clínica y que brindan una importante información acerca del comportamiento biológico del tumor y la posible respuesta a la radio o quimioterapia y por lo tanto, orientan la terapéutica a implementarse. En este aspecto, el uso de un panel de marcadores tumorales, proporciona información más certera que la que puede suministrar un solo factor^{4,5}. Debido a esto, en la actualidad el pronóstico de las neoplasias es más exacto que hace 20 años.

Los marcadores tumorales (MT) son indicadores bioquímicos de la presencia de un tumor. Incluyen antígenos de superficie celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas y hormonas. En la práctica clínica el término se utiliza referido a moléculas que pueden ser detectadas en plasma, fluidos corporales, tumores sólidos, células tumorales circulantes, ganglios linfáticos y médula ósea⁶.

Se utilizan especialmente para establecer el diagnóstico, pronóstico y estadio de la neoplasia, detectar la presencia de metástasis ocultas y recidivas, monitorear la respuesta al tratamiento y en algunos casos, sirven para realizar muestreos en la población.

Dentro de los MT específicos se encuentran antígenos producidos por las células tumorales o asociados a ellas

Recibido: 2-I-2001

Aceptado: 14-VIII-2001

Dirección postal: Dra. Silvia Coronato, Cátedra de Patología B, Facultad de Ciencias Médicas, calle 60 y 120, 1900, La Plata, Argentina
Fax: (54-0221) 4258989 e-mail: scorona@atlas.med.unlp.edu.ar

que las hacen antigénicamente distintas a las células normales. Cualquier proteína de la célula tumoral puede ser un antígeno potencial.

Detección de MT en sangre (Marcadores Séricos). Si los MT pasan al torrente sanguíneo y alcanzan concentraciones suficientes, su detección puede ser utilizada para realizar estudios en la población, diagnóstico, monitoreo de la respuesta terapéutica, indicadores pronósticos o detección de recidivas. En cáncer de mama son relativamente pocos los MT que pueden ser medidos en sangre. De ellos, los más utilizados en la actualidad son la mucina CA 15-3⁷ y el Antígeno Carcino-Embriionario (CEA)⁸.

Detección de MT en tejidos. Para detectar MT localizados en los tejidos neoplásicos, se utilizan técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), de inmunofluorescencia y enzimoimmunoensayo (ELISA) que tienen por finalidad poder visualizar y cuantificar aquellos marcadores contra los cuales se dispone de anticuerpos monoclonales específicos. Estas técnicas son de gran utilidad para identificar antígenos intracelulares y de membrana en cortes de tejido o en material obtenido por punción. Una técnica ampliamente utilizada, es la detección de receptores hormonales por IHQ, para evaluar la susceptibilidad del carcinoma mamario a la terapéutica antiestrogénica^{9, 10}.

Marcadores tumorales en el cáncer de mama

En los últimos años se ha ampliado el espectro de marcadores en cáncer de mama, debido a los avances de la biología molecular que está estudiando en profundidad los eventos de la carcinogénesis, la progresión tumoral y los mecanismos de producción de las metástasis. Estos marcadores pueden clasificarse en base a sus características biológicas:

- **Marcadores de proliferación:** están presentes en determinadas fases del ciclo celular.

- **Factores de crecimiento y hormonas:** estimulan el crecimiento tumoral.

- **Receptores:** su sobreexpresión o su presencia alterada puede estar presente en algunos tipos de células tumorales.

- **Receptores para estrógenos (RcE):** cuya presencia es indicadora para instaurar una terapéutica hormonal.

- **Angiogénesis y factores del microambiente:** favorecen la progresión de la neoplasia.

- **Moléculas de adhesión y expresión de proteasas:** permiten la invasión y la metástasis.

- **Oncogenes y genes supresores:** su amplificación o sobreexpresión se asocia con la desregulación del crecimiento y la apoptosis.

- **Proteínas inducidas por estrógenos: como Hsp27 o pS2.**

- **Mucinas:** su detección en la circulación se utiliza como índice de enfermedad residual y posibles recidivas.

Bajo el auspicio del Colegio de Patólogos Americanos se reunió, en 1999, un equipo interdisciplinario de clínicos, patólogos y expertos en estadística a fin de evaluar el uso de los marcadores pronósticos y predictivos en cáncer de mama y clasificarlos en categorías, en base a su utilidad clínica.

Categorización de los marcadores tumorales (MT) en cáncer de mama (Tabla 1)

● **Categoría I:** marcadores cuya utilidad como factor pronóstico y de orientación terapéutica está indudablemente comprobada.

● **Categoría II:** marcadores ampliamente estudiados desde el punto de vista tanto clínico como biológico, pero cuya importancia debe ser validada con estudios estadísticos.

● **Categoría III:** otros marcadores aún no suficientemente estudiados como factores pronósticos.

Este trabajo¹¹ de categorización consta de una detallada exposición de los hallazgos y recomendaciones de los autores y proporciona una ayuda invaluable para los profesionales y técnicos dedicados a la evaluación clínica del cáncer de mama.

Categoría I

Tamaño del tumor: El tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes se considera uno de los más importantes factores pronósticos del comportamiento tumoral. La precisión de las mediciones es imprescindible para establecer el estadio clínico de los tumores, sobre todo en un momento en que el uso generalizado de las mamografías ha posibilitado una mayor detección de lesiones incipientes. La medición debe realizarse por lo menos en dos dimensiones y debe ser corroborada por el examen microscópico.

Estadio de los ganglios linfáticos: El nivel topográfico comprometido de la axila y el número de ganglios axilares

TABLA 1

Categoría I	Categoría II	Categoría III
Tamaño del tumor	c-erb B 2	Ploidía de ADN
Estado de los ganglios	P 53	Angiogénesis
Micrometástasis	Invasión vascular	EGFr
Ganglio centinela	Ki 67	Bcl-2
Grado histológico	Síntesis de ADN	P S2
Tipo histológico		Catepsina
Conteo mitótico		
Receptores hormonales		

con metástasis es de extraordinaria importancia como factor pronóstico, ya que está correlacionado con la sobrevida, recidivas y fracaso de los tratamientos.

Micrometástasis: Los focos microscópicos de metástasis tumorales menores de 2 mm, pueden detectarse con las técnicas tradicionales de hematoxilina-eosina (HE) y su valor pronóstico está ampliamente reconocido. La IHQ utilizando anticuerpos anti-citoqueratinas para detectar células epiteliales atípicas en el ganglio es aún más sensible, pero existe controversia acerca del valor pronóstico de los focos detectados con ella. La presencia de micrometástasis se ha correlacionado con la existencia de invasión vascular peritumoral y con el tamaño del tumor^{12, 13}.

Ganglio centinela: Es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de un tumor y se considera que es el sitio donde se localizan las metástasis iniciales de ese tumor. Su estudio histológico puede predecir la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios axilares. Si el ganglio centinela está libre, se considera que los otros también lo estarán, lo que hace innecesaria su extracción. La biopsia del ganglio centinela es muy útil si al examen histológico convencional se le suma la aplicación de técnicas de IHQ con anticuerpos anti-citoqueratinas^{14, 15}.

Grado histológico: Bloom y Richardson en 1957¹⁶, proporcionaron un sistema que incluía la clasificación histológica de los tumores. Se les asignaba un valor numérico, de 1 a 3, a tres factores del tumor: grado de formación de túbulos, características nucleares y conteo mitótico. Basándose en estas características se clasificaba a los tumores en grado I, II o III, de acuerdo a su diferenciación.

Helpap en 1989, propuso una modificación de este método, incluyendo los hallazgos nucleolares tales como tamaño, número y localización¹⁷.

Actualmente se utiliza el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI), que está basado en el tamaño del tumor, el grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos¹⁸.

Tipo histológico: Ciertos tipos de carcinomas de mama –medular, tubular, mucinoso coloide– son tumores de bajo grado de malignidad, generalmente con ausencia o escasas metástasis ganglionares y buen pronóstico. Los carcinomas pobremente diferenciados, en anillo de sello, carcinoma inflamatorio y los carcinosarcomas, son considerados más agresivos. El carcinoma lobulillar infiltrante es de interés por su frecuente bilateralidad y multicentricidad en la misma mama¹⁹.

Conteo mitótico: El número de figuras mitóticas en un área delimitada del tumor es una medida segura para estimar la proliferación de las células tumorales. Un alto índice mitótico se correlaciona con un pronóstico pobre.

Estado hormonal –Receptores de estrógenos (RcE) y de progesterona (RcPg)–: Los estrógenos y la

progesterona son hormonas esenciales para el crecimiento de la mama ya que ambas se unen a receptores y actúan regulando la transcripción de diversos genes. Los estrógenos estimulan la proliferación de las células de la glándula mamaria normal y juegan un papel relevante en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. Entre los factores de riesgo que predisponen a esta enfermedad, se encuentra la exposición prolongada a la acción estrogénica en el curso de la vida de la mujer.

El cáncer de mama se puede dividir en dos tipos de acuerdo a la presencia o ausencia en las células de receptores para estrógeno e incluso algunos autores los consideran entidades diferentes²⁰. Cuando las células tumorales presentan RcE, éstos se unen a la hormona promoviendo la transcripción de los genes que median el pasaje de la célula de G1 a S del ciclo celular²¹.

Aproximadamente un tercio de los tumores de mama son RcE positivos y se caracterizan por crecer más lentamente, ser más diferenciados, estar asociados a una sobrevida más prolongada libre de síntomas y ser más sensibles a la terapéutica endocrina con drogas antiestrógeno, como el Tamoxifeno. Sin embargo, muchos tumores RcE positivos pueden eventualmente tornarse resistentes a esta terapéutica²².

Alrededor del 50% de todos los tumores de mama RcE positivos son también RcPg positivos y estos tumores doblemente positivos tienen una buena respuesta a la terapéutica hormonal, mientras que los RcE positivos / RcPg negativos responden menos al Tamoxifeno. La ausencia de expresión de RcPg en tumores RcE positivos puede indicar una falta de función o una función aberrante de los RcE, lo que indicaría que éstos constituyen el estímulo para la expresión de los RcPg²³.

En la actualidad, la determinación por medio de IHQ de RcE y RcPg constituye uno de los datos más importantes para ser evaluados y sus resultados se utilizan para tomar decisiones terapéuticas.

Categoría II

Her-2/neu (erbB-2): Es un protooncogén que codifica una glucoproteína de transmembrana con actividad tirosinquinasa. La amplificación del gen 17q da como resultado la sobreexpresión de la proteína p18 HER-2 que funciona como un receptor semejante al de los factores de crecimiento^{24, 25}. La forma alterada tiene una mutación en la región de transmembrana que incrementa la propiedad del receptor monomérico para formar dímeros²⁶.

Está considerado como un importante factor pronóstico en los estadios tempranos del cáncer de mama y diversos estudios indican que puede ser utilizado también como un marcador predictivo con respecto a la respuesta a la quimioterapia y a la terapia con antiestrógenos²⁷. Se relaciona con un pronóstico desfavorable, presencia de ganglios positivos, expresión alterada de p53

y aumento de la proliferación celular. Su amplificación es una de las alteraciones genéticas más comunes asociadas con el cáncer de mama dando lugar a la aparición de resistencia a drogas quimioterapéuticas y a conductas clínico-patológicas más agresivas²⁸.

La sobreexpresión de este gen, que se observa frecuentemente en carcinoma *in situ*, aumenta el potencial invasor de las células cancerosas y parece ser más importante en el inicio de la enfermedad que en su evolución.

En la actualidad se están utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína expresada por HER2/neu, con resultados alentadores. En experimentos en fase III en pacientes con cáncer de mama que presentan sobreexpresión de este gen, se ha demostrado que la administración sistémica de anticuerpos anti-HER2/neu (Herceptin) solo o en combinación con quimioterapia, amplía el período libre de enfermedad y la sobrevida en casos de tumores con metástasis²⁹.

Proteína 53 (p53): Los datos indican que la pérdida de la función normal de p53 es la alteración genética más común en todo tipo de cáncer. La p53 ha probado ser una proteína central en tumorigénesis por sus propiedades reguladoras del ciclo celular y la apoptosis. Actúa como factor de transcripción nuclear, uniéndose al ADN para regular la transcripción de determinados genes. Monitorea la integridad del ADN impidiendo la división de células genéticamente dañadas³⁰.

Más del 50% de todos los tumores contiene mutaciones de este gen. La pérdida homocigótica del mismo aparece prácticamente en todos los tipos de cáncer. En el cáncer de mama la mutación del gen con acumulación de la proteína en los núcleos de las células neoplásicas, que puede detectarse por IHQ, se asocia a mal pronóstico. Se correlaciona con falta de receptores hormonales, presencia de receptor para Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y tumores más agresivos³¹.

Invasión vascular y angiogénesis: Es un proceso que lleva a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la red vascular preexistente. La neovascularización tiene un doble efecto en el crecimiento tumoral: aporta elementos nutritivos y oxígeno por una parte y, por otra parte, las células endoteliales recién formadas estimulan el crecimiento de las células tumorales a través de la secreción de factores de crecimiento. La angiogénesis es necesaria para que el tumor pueda metastatizar, ya que si las células neoplásicas no tuvieran acceso a los vasos sanguíneos, no podrían migrar. Se encontró una correlación significativa entre la magnitud de la angiogénesis, medida a través de la densidad de microvasculatura y la aparición de metástasis. Por otro lado, la inhibición de la angiogénesis limita el crecimiento del tumor, al elevar el índice de apoptosis.

La medición de la densidad de los capilares, aunque sea un método de evaluación no muy riguroso, continúa

utilizándose para determinar la angiogénesis de los tumores malignos^{32, 33}.

La técnica para identificar la neovascularización se basa en el conteo de microvasos con inmunotinción del endotelio (CD31, factor VIII)^{34, 35}. Datos experimentales y clínicos indican que el carcinoma de mama es un tumor angiogénico-dependiente, y que el estado hormonal no se correlaciona con la angiogénesis^{36, 37}.

Ki 67 (mib 1): Es una proteína nuclear, no histona, que se encuentra en todas las fases del ciclo celular salvo en G0. Su valor pronóstico es independiente de la edad, compromiso ganglionar o estado hormonal y está inversamente correlacionado con los receptores de estrógeno. Puede encontrarse una relación directa entre la fracción celular en fase S, calculada por citometría de flujo, el conteo mitótico y la marcación de Ki 67, siendo este último parámetro el más exacto, ya que brinda índices de positividad más confiables y muestra mejor la heterogeneidad de las distintas zonas del tumor³⁰.

Síntesis de ADN: Esta característica tiene la ventaja de ser cuantificable y objetiva. Puede ser evaluada por medio del marcado con Timidina Tritiada o por el análisis de ADN utilizando citómetro de flujo. Otra de las técnicas de medición de la síntesis de ADN es la marcación por medio de IHQ, del Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (PCNA). Es una proteína nuclear, no histona, de 36 KDa que funciona como accesoria de la ADN polimerasa δ y está relacionada con la síntesis de ADN y la proliferación celular. La proteína se detecta en la fase G1 tardía del ciclo celular, inmediatamente antes del comienzo de la fase S, donde se encuentra su máximo valor, declinando durante G2 y M. El antígeno está ampliamente distribuido en tejidos normales³⁸.

La medición de PCNA en tumores sólidos, se correlaciona con la actividad mitótica, la determinación de fase S por citometría de flujo y el grado histológico del tumor. Se encontró PCNA defectivo en el 100% de las células provenientes de tumores de mama, pero no en células no tumorales³⁹.

Categoría III

Ploidía de ADN: Junto con la determinación de la fracción S, el análisis de ADN sirve para identificar tumores con perfiles alterados (aneuploidía). El grado de anormalidad de ADN está dado por un índice que se obtiene de la relación entre la ubicación del pico G0-G1 de las células tumorales, con respecto al de células normales. Hasta ahora este parámetro no ha sido considerado como un marcador pronóstico independiente y se considera en fase de investigación.

Factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF): En la actualidad el dosaje del VEGF circulante, proporciona un análisis menos subjetivo que la IHQ. El VEGF es un importante regulador de la angiogénesis y de la

permeabilidad vascular y es considerado el mitógeno más potente para células endoteliales. En el cáncer de mama se utiliza como indicador de pronóstico desfavorable ya que se asocia con recidivas. Dado que la angiogénesis es esencial para el crecimiento y progresión tumoral, se está prestando gran atención al uso de inhibidores de la misma como coadyuvante de otras terapéuticas. Se ha observado que las pacientes con metástasis tienen títulos muy elevados del VEGF en plasma y podrían beneficiarse con el tratamiento con anti-VEGF⁴⁰.

Receptor para factor de crecimiento epidérmico (EGFr): El receptor erbB1 posee actividad de tirosinquinasa interviniendo en la división de células epiteliales y fibroblastos, inducida por EGF. Se encuentra sobreexpresado en el 30% de los cánceres de mama.

Está asociado a un período libre de enfermedad más corto y a disminución de la sobrevida, mostrando una relación inversa con la presencia de RcE, altamente significativa. Por lo tanto la respuesta a la terapéutica hormonal en su presencia, se ve reducida³⁰.

Bcl-2: Es miembro de una familia de genes cuya función es regular la apoptosis. El producto de estos genes puede tener una acción proapoptótica (bax, bad, bclxs) o antiapoptótica (bcl-2, bclxl) mediante la formación de homodímeros o heterodímeros, siendo la proporción entre los diferentes miembros la determinante del resultado final: sobrevida o muerte celular. La proteína bcl-2 se localiza principalmente en el retículo endoplásmico, membrana nuclear y capa externa de la membrana mitocondrial, donde regularía la permeabilidad de la membrana de dicha organela⁴¹.

Se expresa frecuentemente en cáncer de mama y está relacionado con una baja tasa de proliferación, alto grado de diferenciación, baja expresión de catepsina D en la estroma, diploidía del ADN y presencia de RcE.

La presencia de Bcl-2 es más frecuente en el cáncer de mama de tipo lobulillar que en el ductal. Se ignora la razón de esta diferencia, pero podría reflejar el diferente origen histológico de ambos tipos de tumores.

Se considera que el cáncer de mama que expresa esta proteína tiene un curso más favorable y una buena respuesta al Tamoxifeno⁴².

pS2: Es una proteína rica en cisteína de 6Kda producto de un ARNm inducido por estrógenos. Ha sido aislada originalmente en líneas celulares de cáncer de mama. Muestra algunas similitudes con los factores de crecimiento, aunque sus funciones permanecen ignoradas. La proteína está claramente asociada con la presencia de RcE, RcPg y con tumores hormono-dependientes de buen pronóstico⁴³. Las pacientes que la expresan tienen sobrevida más prolongada, con menos recidivas⁴⁴.

La fuerte correlación con RcE indicaría que la pS2 es indicadora del funcionamiento de los RcE, no siempre detectable por ensayos bioquímicos. Desde un pun-

to de vista clínico, la determinación por inmohistoquímica de esta proteína, fácilmente realizable, puede representar un método alternativo para la predicción de la respuesta hormonal del cáncer de mama.

Catepsina D: Es una aspartilproteasa lisosomal inducida por estrógeno⁴³. La forma activa funciona normalmente en los lisosomas a pH ácido y tiene actividad proteolítica y promotora del crecimiento. Se ha observado que la Catepsina D se expresa menos en el carcinoma *in situ* que en el invasor y estaría relacionada con el carácter invasivo del cáncer. Es la proteasa más comunmente secretada por células tumorales que degrada la matriz extracelular, favoreciendo la invasión tumoral.

Los estudios en cáncer de mama muestran una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de Catepsina D y la extensión del tumor. Cuando se analizan cortes seriados de ganglios axilares que drenan tumores con elevada expresión de Catepsina D, se pueden detectar micrometástasis que escapan a los procedimientos histológicos de rutina.

Marcadores tumorales no incluidos en la categorización

Antígeno Carcino Embrionario (CEA): Familia de glucoproteínas fetales compuestas por aminoácidos y glucosa en concentraciones variables. Está presente en tejidos embrionarios y en algunos tumores epiteliales, particularmente en los malignos. En la vida embrionaria es sintetizada por el páncreas y el tracto gastrointestinal. Sus valores disminuyen drásticamente en la vida adulta, pero pueden aumentar en diferentes carcinomas como el de mama, de ovario, bronquial, de esófago, de estómago, de colon, de recto, de páncreas y de hígado. Debe tenerse en cuenta fundamentalmente que el CEA por sí solo no puede ser utilizado con fines diagnósticos de carcinoma, ya que existen procesos benignos como hepatitis, colitis ulcerosa, infecciones del tracto gastrointestinal, etc. en los que los niveles pueden aumentar. Sin embargo, su utilidad clínica en el cáncer de mama, reside en el monitoreo de la recidiva y del tratamiento de la enfermedad metastásica e inclusive en la detección de la presencia de un segundo tumor en pacientes inmunodeprimidos⁴⁵.

Mucinas: Las mucinas son glucoproteínas de alto peso molecular con un contenido de hidratos de carbono del 50 al 90% de su peso. Se expresan en células epiteliales normales y neoplásicas. Una de las más estudiadas, la MUC1 es una glucoproteína de transmembrana que se extiende hacia la luz de los conductos y de las glándulas. Esta mucina cuando está asociada a cáncer es una molécula glucosilada en forma incompleta, con la cadena carbohidratada trunca; tiene expuesta la unidad in-

terna de azúcares y no la secuencia peptídica, que es fundamental para la molécula normal¹⁷.

Las mucinas cumplen numerosas y disímiles funciones: intervienen en la morfogénesis del epitelio, en la remodelación del citoesqueleto y en la regulación en baja de la actividad de otras moléculas como las moléculas de adhesión. El incremento de expresión de MUC1 por las células tumorales puede facilitar la separación de las mismas de la masa tumoral original y de la matriz celular. Durante el proceso de metástasis en sangre, puede proteger a las células tumorales de la destrucción por natural killer y por otras células del sistema inmune⁴⁶.

La MUC1, comunmente detectada en sangre como CA 15.3 o CA 27.29, se utiliza como complemento en el diagnóstico de las metástasis, en el monitoreo de la respuesta a la terapéutica endocrina o a la quimioterapia en la enfermedad avanzada. La CA 15.3 no es específica para cáncer de mama ya que una proporción de pacientes con neoplasia de próstata, ovario y páncreas también presentan elevación en los niveles de esta mucina. El 50% de las pacientes de cáncer de mama en estadio IV y entre el 10 y 20% en estadio II, presentan valores elevados⁴⁷.

La CA27.29 es similar a CA15.3 pero es más específica. Ambas mucinas son consideradas clínicamente necesarias como adyuvantes en el seguimiento y manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico, las cuales tienen elevados los niveles de estos marcadores. También son utilizadas para realizar muestreos en la población asintomática. Los niveles elevados de MUC1 están asociados a un pronóstico desfavorable y progresión en varios tipos de cánceres⁴⁸.

Breast cancer 1 y 2 (BRCA-1 y BRCA-2): Alrededor del 5 al 10% de los cánceres de mama están asociados a una predisposición hereditaria y de éstos el 80% se asocia a mutaciones de dos genes supresores: BRCA-1 y BRCA-2. Estos genes codifican fosfoproteínas nucleares que interactúan con múltiples procesos biológicos incluyendo fundamentalmente reparación del ADN dañado, regulación de la transcripción, duplicación del centrosoma y regulación negativa del ciclo celular. Por lo tanto funcionan como activos inhibidores de la progresión neoplásica. En los cánceres de mama espontáneos las mutaciones de estos genes son raras. El gen que codifica BCRA1 se aisló en el cromosoma 17 y el que codifica la proteína BRCA-2 se aisló en el cromosoma 13⁴⁹.

No todas las mujeres que presentan estos genes supresores alterados, desarrollarán cáncer de mama⁵⁰.

Se han descrito numerosas mutaciones en ambos genes. Las mutaciones de BRCA-1 están asociadas a aparición de cáncer de mama en mujeres entre 40 y 50 años y también con el riesgo de padecer otros tumores, por ejemplo de ovario. Las mutaciones de BRCA-2 es-

tán asociadas a la aparición de cáncer a edades más avanzadas, entre 60 y 70 años, y en la población en general con la predisposición de padecer cáncer de mama masculino, de ovario, vejiga, próstata y páncreas⁵¹.

BRCA-1 no inicia directamente la tumorigénesis, pero causa inestabilidad genética que origina alteraciones posteriores incluyendo la inactivación de p53. Cuando se asocia la mutación del p53 y del BRCA-1 aumenta considerablemente el riesgo de padecer cáncer de mama⁵².

Ciclinas: Las ciclinas comprenden una familia de subunidades proteicas que forman complejos con quinasas para activarlas y estimular la progresión del ciclo celular.

El gen CCND1 que codifica la ciclina D1, se encuentra amplificado en el 20% de los carcinomas mamarios y su proteína está sobreexpresada en alrededor de 50% de los casos. Estas circunstancias han llevado a investigar si esta ciclina tiene alguna implicancia como marcador en cáncer de mama. Paradójicamente, se considera que la sobreexpresión de esta ciclina está asociada a una evolución más favorable de la enfermedad, ya que se la vincula a la presencia de receptores para estrógenos y a tumores más diferenciados, lo que hace posible el tratamiento hormonal.

La proteína p27 es inhibidora de ciclinas y puede actuar como un gen supresor de tumor. La reducción de su expresión produce un incremento de la proliferación celular. En cáncer de mama, la falta de expresión de p27 está asociada con grados más avanzados de la enfermedad y ausencia de receptor para estrógenos. Es un marcador de pronóstico, ya que altos niveles de p27 están asociados a una mejor evolución⁵³.

Factor de crecimiento transformante α (TGF α): Es un polipéptido con un 35% de homología con EGF y compete con él por el mismo receptor. Las células tumorales producen TGF α , que puede estimular la angiogénesis y la proliferación celular. Se encuentra sobreexpresado en cáncer de mama y en menores concentraciones en la mama lactante. En general, la expresión de TGF α se asocia con la presencia de ganglios positivos y la aparición de resistencia a la terapéutica hormonal así como al tratamiento convencional⁵⁴.

TGF β : Es un factor de crecimiento multifuncional que interactúa con dos receptores independientes con actividad de serina-treonina-kinasa. En la mama normal es un regulador del crecimiento e involución de las células epiteliales ya que induce apoptosis en la glándula mamaria postlactante. En el cáncer de mama, se observa una sobreexpresión de TGF β producido por las células malignas. Promueve la angiogénesis e invasión tumoral al mismo tiempo que actúa como un potente supresor del sistema inmune. Debido a estas características su presencia se asocia con la progresión de la enfermedad²³.

Proteasas: Una de las propiedades de las células malignas es su capacidad de invadir y metastatizar. Para ello, los subclones de células cancerosas se separan del resto de la masa tumoral, atraviesan la membrana basal, se fijan a los componentes de la matriz a la cual degradan, para luego traspasar la membrana basal vascular y alcanzar la circulación. Varias familias de proteasas están implicadas en estos pasos: urokinasa activadora de plasminógeno, catepsinas B, D y L y varias metalloproteinasas.

Estas sustancias catalizan la degradación de la matriz extracelular y de la membrana basal. Así las células malignas invaden localmente y metastatizan a distancia.

En el cáncer de mama, hay una correlación estrecha entre los niveles elevados de proteasas con un pronóstico desfavorable de la enfermedad⁵⁵.

Oncogenes y genes supresores de tumor:

- *(c-myc):* Es un gen que codifica una fosfoproteína nuclear que actúa como reguladora del ciclo celular. En células normales aumenta en la fase G1 pero en células transformadas se expresa continuamente durante el ciclo. Se la relaciona con disminución de la supervivencia y recidiva de la enfermedad⁵⁰.

- *Rb:* La familia de genes del retinoblastoma, que es uno de los genes supresores de tumor mejor estudiado, se compone de tres miembros: el producto del gen (pRb) y dos proteínas relacionadas: pRb2/130 y p107, que son estructural y funcionalmente similares a pRb. Los tres muestran propiedades inhibitorias del crecimiento celular. Las proteínas se complementan entre sí y no son plenamente funcionales cuando se encuentran en forma aislada. La pRb2/130 es un posible blanco para ser utilizado en terapia génica⁵⁶. La proteína E2F-1, es un factor de transcripción nuclear cuya actividad está regulada por la proteína Rb. Su aumento se correlaciona con otros marcadores pronósticos como grado del tumor, metástasis, receptores de estrógeno y progesterona y p53. Por lo tanto podría ser utilizado como marcador pronóstico⁵⁷.

Proteínas del shock térmico (Hsps): En la mama normal se expresa constitutivamente una pequeña molécula de esta familia, la Hsp 27. En las lesiones malignas es frecuente encontrar sobreexpresión de esta molécula. Numerosos autores encuentran correlación entre la sobreexpresión, la presencia de receptores de estrógeno, ganglios con metástasis e invasión vascular. De acuerdo a estos parámetros la proteína podría ser un marcador de agresividad del tumor^{58, 59}.

Ciocca y sus colaboradores en cambio, relacionan la presencia de Hsp27 con una disminución de la proliferación celular e incremento de la diferenciación. Esta circunstancia es avalada por la presencia de receptores

de estrógeno, que inducen la expresión de la proteína, haciendo que la célula que ha proliferado se diferencie⁶⁰. Otros estudios indican que la sobreexpresión está involucrada en la regulación negativa de la proliferación de líneas celulares provenientes de cáncer de mama⁶¹. Estos resultados contradictorios hacen que la presencia incrementada de esta proteína no pueda ser utilizada como único marcador en cáncer de mama. Por otra parte, se ha observado que las Hsp27 inducen resistencia a la quimioterapia. La modulación de los niveles de expresión de Hsp podría ser utilizada en la aplicación clínica a fin de revertir la resistencia a drogas y controlar el crecimiento tumoral⁶².

En experimentos realizados en nuestro laboratorio⁶³, hemos demostrado que existe correlación significativa entre la ausencia de expresión de Hsp 27 por las células tumorales de cáncer de mama y la presencia de metástasis en ganglios axilares. Su mayor expresión se correlaciona con estadios tempranos del cáncer mamario.

LEA.135 (Antígeno de epitelio luminal): Es una glucoproteína de superficie, distinta de las mucinas, queratinas y receptores de EGF que se detecta principalmente en la zona apical de la membrana plasmática de células epiteliales mamarias normales y neoplásicas. Es un marcador pronóstico independiente y en pacientes con tumor primario es índice de pronóstico favorable. La ausencia de expresión está asociada a mayor agresividad, mientras que su presencia se asocia con un aumento de la supervivencia y menor recurrencia del tumor. Es un factor independiente del tamaño, grado del tumor y edad de la paciente^{64, 65}.

DNA topoisomerasa II- α : Es el blanco molecular de la doxorubicina, droga activamente utilizada en la terapia de cáncer de mama. En tejidos normales es un marcador de proliferación. En cáncer de mama presenta estrecha asociación con otros factores predictivos como índice de proliferación y erb B-2^{66, 67}. Los niveles elevados de esta enzima se correlacionan con alta sensibilidad a la doxorubicina⁶⁸. No se correlaciona con tamaño del tumor, grado, receptores hormonales o recurrencia de la enfermedad.

Glycodelina: Es una glucoproteína de 28 kDa particularmente expresada en tejidos sensibles a los esteroides en la mujer. Se detecta en tejidos normales y en diversos tipos de carcinomas de mama. En los carcinomas lobulillares, se encuentra en vacuolas paranucleares⁶⁹.

Conclusiones

Durante décadas el estadio clínico (TNM) basado en el tamaño tumoral, el estado de los ganglios linfáticos y la metástasis a distancia, ha sido el factor pronóstico de supervivencia más útil y más ampliamente utilizado y difundido. El estado de los ganglios linfáticos continúa siendo

hasta hoy, el parámetro más importante que decide la terapéutica a seguir. Sin embargo, existe un grupo de pacientes (alrededor del 25-30%) sin metástasis ganglionar en el momento del diagnóstico, que a los 10 años tienen una recurrencia de la enfermedad, suscitándose un dilema terapéutico: administrar o no quimioterapia, tratamiento hormonal o radiante. De ahí la necesidad de contar con otros factores o marcadores adicionales que aporten mayor información sobre el comportamiento biológico del tumor y ayuden a seleccionar la terapéutica adecuada, a brindar a la paciente una mejor calidad de vida, predecir su sobrevida y monitorear los tratamientos.

Los avances científicos de la biología molecular, han posibilitado el estudio de los diferentes aspectos del comportamiento biológico de los tumores de mama. Con la identificación de diversas alteraciones bioquímicas, moleculares y genéticas en las células neoplásicas, se han desarrollado nuevos marcadores tumorales que, sumados a los marcadores tradicionales aún vigentes, colaboran con la selección de las estrategias terapéuticas beneficiosas para cada paciente en particular y permiten acceder a una información más exacta sobre el tiempo de sobrevida libre de enfermedad, los riesgos de metástasis y las posibles recidivas.

La jerarquización de los MT predictivos y pronósticos del cáncer de mama, consensuada en 1999 en EE UU por el Colegio de Patólogos Americanos¹¹, avala la utilización de los MT clásicos incluyéndolos en la primera categoría (marcadores cuya utilidad como factor pronóstico y de orientación terapéutica está indudablemente comprobada) y agrega el tipo histológico, el índice mitótico (por conteo), los receptores hormonales y la novedosa biopsia del ganglio centinela.

En la Categoría II (marcadores cuya importancia debe ser validada con estudios estadísticos) ubica la determinación del oncogen c-erbB 2, la expresión del p53, los marcadores de la síntesis de ADN y la invasión vascular peritumoral.

La Categoría III (marcadores aún no suficientemente estudiados como factores pronósticos) está representada por la determinación de la ploidía del ADN, evaluación de la angiogénesis intratumoral, receptor para EGF, expresión de Bcl-2, pS2 y Catepsina D.

A criterio nuestro, la determinación de la angiogénesis tumoral expresada como densidad de microvasos (número) por campo microscópico tendría que estar ubicada en la categoría II. De hecho, existen numerosos trabajos que avalan su correlación con la presencia de metástasis locales o a distancia⁷⁰ no sólo en mama sino en otros tumores malignos, por lo tanto en nuestra revisión hemos ubicado a la angiogénesis junto a invasión tumoral.

Los MT no incluidos en la Tabla 1, constituyen indicadores en etapa de experimentación y su ordena-

miento obedece a la evaluación, según nuestro criterio, de su utilidad actual.

En nuestro medio, la oncología clínica sigue utilizando la determinación del CEA sérico o sus anticuerpos, que aportan información sobre las recidivas en el cáncer de mama⁸. Por lo tanto, lo consideramos un MT suficientemente útil para incluirlo en la revisión.

En nuestro Laboratorio de Patología, los MT de rutina que se utilizan en el cáncer de mama son además de los ubicados en categoría I, el c-erbB 2, la densidad de la vascularización y el PCNA o Ki 67 (mib 1).

Con el avance de la ciencia, es lógico pensar que en un corto tiempo, estos marcadores serán incluidos en algunas de las categorías y diversos MT de las categorías II y III serán ubicados en la primera.

Bibliografía

1. Dhingra K, Hortobagyi GN. Critical evaluation of prognostic factors. *Sem Oncol* 1996; 23: 436-45.
2. Luque E, Muñoz de Toro de Luque M, Romero Acuña L, Langhi M, Romero Acuña J, Marcadores moleculares para predecir el pronóstico del cáncer de mama. *Medicina (Buenos Aires)*, 1993; 53: 151-60.
3. Puglisi F, Di Loreto C, Beltrami C. Prognostic-predictive factors and therapeutic choices in invasive carcinoma of the breast. *Ann Ital Chir* 1999; 70: 335-41.
4. Sjostrom J, Blomqvist C, Heikkila P et al. Predictive value of p53, mdm-2, p21, and mib-1 for chemotherapy response in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3103-10.
5. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 91-102.
6. Stearns V, Yamauchi H, Hayes DF. Circulating tumor markers in breast cancer: accepted utilities and novel prospects. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 239-59.
7. Agrawal B, Gendler S, Longenecker M. The biological role of mucins in cellular interactions and immune regulation: prospects for cancer immunotherapy. *Mol Med Today* 1998; 4: 397-403.
8. Haidopoulos D, Konstadoulakis MM, Antonakis PT, et al. Circulating anti-CEA antibodies in the sera of patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 742-6.
9. Fenoglio - Preiser C. Selection of appropriate cellular and molecular biologic diagnostic tests in the evaluation of cancer. *Cancer* 1992; 69: 1607-27.
10. Allred D, Harvey J, Berardo M, Clark G. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11:155-68.
11. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-78.
12. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F, et al: Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast. Detection by immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987; 55: 303-306.
13. Heimann R, Hellman S. Individual characterisation of the metastatic capacity of human breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1631-9.
14. Dupont EL, Kuhn MA, McCann C, Salud C, Spanton JL, Cox CE. The role of sentinel lymph node biopsy in women undergoing prophylactic mastectomy. *Am J Surg* 2000;

- 180: 274-7.
15. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000; 232: 81-9.
 16. Bloom HJG, Richardson WW. Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 2: 353-77.
 17. Helpap B. Nucleolar grading of breast cancer. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1989; 415: 501-8.
 18. Elis IO, Elston CW, Blamey RW. The Nottingham prognosis index (NPI) a combination of multiple prognostic factors derived from the Nottingham Tenovus primary cancer study. *Mod Pathol* 1991; 4: 11.
 19. Fisher ER, Fisher B. Lobular carcinoma of the breast: an overview. *Ann Surg* 1977; 185: 377-85.
 20. Zhu K, Bernard LJ, Levine RS, Williams SM. Estrogen receptor status of breast cancer: a marker of different stages of tumor or different entities of the disease? *Med Hypotheses* 1997; 49: 69-75.
 21. Chen X, Danes C, Lowe M, Herliczek TW, Keyomarsi K. Activation of the Estrogen-Signaling Pathway by p21 (WAF1/CIP1) in Estrogen Receptor-negative breast cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1403-13.
 22. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 227-38.
 23. Nass S, Davidson N. The biology of breast cancer. *Hematology/Oncology Clinics NA* 1999; 13: 311-27.
 24. Helal T, Nassiri M, Khalifa A. Immunohistochemical markers of tumor prognosis in breast cancer in Egypt. *Cancer Detect Prev* 1997; 21: 201-6.
 25. Sharma BK, Ray A, Kaur S, Gupta S. Immunohistochemical co-expression of c-erbB-2/Neu oncoprotein, altered tumour suppressor (p53) protein, EGF-R and EMA in histological subtypes of infiltrating duct carcinoma of the breast. *Indian J Exp Biol* 1999; 37: 223-7.
 26. Cirisano FD, Karlan BY. The role of the HER-2/neu oncogene in gynecologic cancers. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3: 99-105.
 27. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 65-77.
 28. Sahin AA. Biologic and clinical significance of HER-2/neu (c-erbB-2) in breast cancer. *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 158-66.
 29. Ross JS, Feltcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *Stem cells* 1998; 16: 413-28.
 30. Porter-Jordan K, Lippman M. Overview of the biologic markers of breast cancer. *Hematology/Oncology Clinics NA* 1994; 8: 73-100.
 31. Gentile M, Bergman Jungstrom M, Olsen K, Soderkvist P, Wingren S. p53 and survival in early onset breast cancer: analysis of gene mutations, loss of heterozygosity and protein accumulation. *Eur J Cancer* 1999; 35 (8): 1202-7.
 32. Wu J. Apoptosis and angiogenesis: two promising tumor markers in breast cancer (review). *Anticancer Res* 1996; 16: 2233-9.
 33. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995; 147: 9-19.
 34. Cruz D, Valenti C, Dias A, Seixas M, Schmitt F. Microvessel density counting in breast cancer. Slides vs. digital images. *Anal Quant Cytol Histol* 2001; 23: 15-20.
 35. Byrne G, Bundred NJ. Surrogate markers of tumoral angiogenesis. *Int J Biol Markers* 2000; 15: 334-9.
 36. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Oncologist* 2000; 5 (Suppl 1): 37-44.
 37. Callagy G, Dimitriadis E, Harmeý J, Bouchier-Hayes D, Leader M, Kay E. Immunohistochemical measurement of tumor vascular endothelial growth factor in breast cancer. A more reliable predictor of tumor stage than microvessel density or serum vascular endothelial growth factor. *Appl Immunohistochem Molecul Morphol* 2000; 8: 104-9.
 38. Betchel P, Hickey R, Schnaper L, et al. A unique form of proliferating cell nuclear antigen is present in malignant breast cells. *Cancer Res* 1998; 58: 3264-9.
 39. Sekowski J, Malkas L, Schnaper L, Bechtel P, Long B, Hickey R. Human breast cancer cells contain an error-prone DNA replication apparatus. *Cancer Res* 1998; 58: 3259-63.
 40. Adams J, Carder PJ, Downey S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res* 2000; 60: 2898-905.
 41. Gonzalez Campora R, Galera Ruiz M, Vazquez Ramirez F et al. Apoptosis in breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 167-74.
 42. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1994; 145: 1191-7.
 43. Nakopoulou L, Lazaris A, Baltas D, Giannopoulou I, Kavantzias N, Tzonou A. Prognostic evaluation of oestrogen-regulated protein immunoreactivity in ductal invasive (NOS) breast cancer. *Virchows Arch* 1995; 427: 33-40.
 44. Fulco RA, Petix M, Salimbeni V, Torre EA. Prognostic significance of the estrogen-regulated proteins, cathepsin-D and pS2 in breast cancer. *Minerva Med* 1998; 89: 5-10.
 45. Lumachi F, Brandes AA, Ermani M, Bruno G, Boccagni P. Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in breast cancer recurrences and correlation with deferent prognostic factors. *Anticancer Res* 2000; 20: 4751-5.
 46. Segal-Eiras A, Croce MV. Breast cancer associated mucin: a review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1997; 25: 176-81.
 47. Agrawal B, Krantz M, Reddish M, Longenecker B. Cancer-associated MUC1 mucin inhibits human T-cell proliferation, which is reversible by IL-2. *Nat Med* 1998; 4: 43-9.
 48. van Dalen A. Analytical requirements and standardization of CA 15-3. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 221 (Suppl): 102-4.
 49. Deng Ch, Brodie S. Roles of BCRA1 and its interacting proteins. *Bioessays* 2000; 22: 728-32.
 50. Yoshikawa K, Ogawa T, Baer R, et al. Abnormal expression of BCRA1 and BCRA2- interactive DNA- repair proteins in breast carcinomas. *Int J Cancer* 2000; 88: 28-36.
 51. Lee W, JinY, Chang T, Lin Y, Su I. Immunolocalization of BCRA1 protein in normal breast tissue and sporadic invasive ductal carcinomas: a correlation with other biological parameters. *Histopathology* 1999; 34: 106-112.
 52. Malone K, Daling J, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco L, Ostrander EA. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population. *JAMA* 1998; 279: 922-9.
 53. Barbareschi M. p27 expression, a cyclin dependent kinase inhibitor in breast carcinoma. *Adv Clin Path* 1999; 3: 119-27.
 54. Auvinen PK, Lipponen PK, Kataja VV, Johansson RT, Syrjanen KJ. Prognostic significance of TGFA expression in breast cancer. *Acta Oncológica* 1996; 35: 995-8.
 55. Duffy MJ. Proteases as prognostic markers in cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 613-8.
 56. Masciullo V, Khalili K, Giordano A. The Rb family of cell cycle regulatory factors: Clinical implications (Review). *Int J Oncol* 2000; 17: 897-902.
 57. Zhang S, Liu S, Al-Salsem L et al. E2F-1: a proliferative

- marker of breast neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 395-401.
58. Thor A, Benz C, Moore D, et al. Stress response protein (srp-27) determination in primary human breast carcinomas: clinical, histologic and prognostic correlations. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 170-8.
 59. Schneider J, Jimenez E, Marenbach K, Marx D, Meden H. Co-expression of the MDR1 Gene and Hsp27 in human ovarian cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 2967-71.
 60. Ciocca D, Oeterreich S, Chamness G, Mc Guire W, Fuqua S. Biological and clinical implications of heat shock protein 27000 (Hsp27): a review. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1558-70.
 61. Kindas-Mugge I, Micksche M, Trautinger F. Modification of growth in small heat shock (hsp 27) gene transfected breast carcinoma. *Anticancer Res* 1998;18:413-7.
 62. Coronato S, Di Girolamo W, Salas M, Spinelli O, Laguens G. Biología de las proteínas del shock térmico. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 477-86.
 63. Laguens GE, Coronato S, Spinelli O, Laguens RP, Di Girolamo W. Can breast cancer Hsp27 (Heat Shock Protein 27000) expression influence axillary lymph node status? *The Breast* 2001, 10: 179-81.
 64. Liu D, Baltayan A, Naritoku W, et al. LEA, 135 expression: its comparison with other prognostic biomarkers for patients with primary breast carcinoma. *Anticancer Res* 2000; 20: 1451-61.
 65. Imam S, Chaiwun B, Wang M et al. A sialoglycoprotein (LEA.135) associated with favourable prognosis of patients with lymph node-negative primary breast carcinoma. *Anticancer Res* 1996; 16: 3043-8.
 66. Jarvinen T, Kononen J, Pelto-Huikko M, Isola J. Expression of topoisomerase II alpha is associated with rapid cell proliferation, aneuploidy, and c-erbB2 overexpression in breast cancer. *Am J Pathol* 1966; 148: 2073-82.
 67. Depowski P, Rosenthal S, Brien T, Stylos S, Johnson R, Ross J. Topoisomerase II alpha expression in breast cancer: correlation with outcome variables. *Mod Pathol* 2000; 13: 542-7.
 68. Lynch B, Guinee D, Holden JA. Human DNA topoisomerase II- alpha: a new marker of cell proliferation in invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1997; 28: 1180-8.
 69. Kamarainen M, Halttunen M, Koistinen R, et al. Expression of glycodefin in human breast and breast cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 738- 42.
 70. Belien JA, van Diest PJ, Baak JP. Relationship between vascularization and proliferation in invasive breast cancer. *J Pathol* 1999; 189: 309-18.

- - - -

Como editores de publicaciones médicas somos conscientes de que la publicación de los resultados de investigaciones clínicas en revistas científicas con impacto constituye un factor determinante en la elección del tratamiento médico a utilizar. En el debate público sobre los resultados de seguridad y eficacia de un estudio se asume tácitamente que la recogida y tratamiento de los datos se ha realizado de forma objetiva e imparcial. El respeto de este principio es vital para la praxis científica de la medicina: la publicación de resultados influye tanto en la elección del tratamiento por parte del médico como en la política sanitaria, bien sea pública o privada. Nos preocupa especialmente que la objetividad, indispensable y valiosa, se vea amenazada por el marco intelectual en el que se conciben parte de las investigaciones clínicas actuales, por los criterios de inclusión de los participantes en los estudios y por la forma en que los datos son analizados y comunicados (o no comunicados).

Todos reconocemos que los estudios clínicos son herramientas poderosas y que, por ello, merecen ser tratados con cautela. Los estudios clínicos permiten a los investigadores comprobar en pacientes la validez de tesis biológicas, con el potencial de llevar a modificaciones del tratamiento convencional. El impacto económico de dichas modificaciones puede ser importante.

Los estudios bien realizados, publicados en revistas científicas de gran alcance, son frecuentemente utilizados para la comercialización de medicamentos e instrumental médico que resulta en beneficios sustanciales para el promotor del estudio. Por otro lado, los pacientes, en general, participan en estos estudios por razones altruistas, es decir, colaboran sin ánimo de lucro en la mejora de los tratamientos existentes. Según este hecho, la utilización de estudios clínicos con fines fundamentalmente económicos defrauda el fin propio de la investigación clínica y supone una desviación en el uso originalmente esperado de estas herramientas.

Extractado de *Financiación, autoría y responsabilidad (Editorial)* Frank Davidoff, et al.

Versión en español publicada con la autorización de *Lancet* 2001; 358: 854 por

Rev Esp Cardiol 2001; 54: 1247