

C. Vázquez Albadalejo,
M. Prats Esteve,
G. M. Hortobagyi,
G. Zornoza Celaya,
A. Biete Solá,
F. Rivera Fillat,
E. Verger Fransoy

Cáncer de mama: Estadio IV* (1.ª parte)

Breast cancer: Stage IV (1st part)

Este trabajo, solicitado por la revista que tiene en sus manos, llega tarde desde que fuera expuesto en el XI Congreso de la Sociedad Española de Senología. No obstante hay 2 circunstancias que aminoran este impacto negativo. Por un lado, la gran dificultad que supone la transcripción de cintas de vídeo, con lenguaje coloquial y gráficos proyectados, a una publicación, con las sucesivas correcciones. Por otro, que el tema tratado, estadio IV, tiene todavía, y por desgracia, las mismas connotaciones y son muy escasos los cambios de actitud, en el orden clínico y terapéutico, que se han producido.

INTRODUCCION

M. Prats Esteve

En el IX Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria celebrado en Gijón tuve la ocasión de moderar una mesa sobre estadio IV. Gracias a los esfuerzos del doctor Carlos Vázquez Albadalejo se ven publicados los trabajos de la misma. En aquella ocasión, tras agradecer al presidente de la Sociedad, doctor Eduardo Basilio, y al del Congreso, doctor J. M. Suárez Cueva, su gentileza, recordaba cómo el dualismo está presente en muchos actos de nuestra vida, como sucede con el esfuerzo de organizar y moderar una sesión que se acompaña del honor y la alegría de hacerlo cuando se obtiene un buen resultado. El estadio IV, por una parte, es lo peor que tenemos en senología, es aquella situación que todos nuestros esfuerzos tienden a evitar. Su planteamiento conlleva grandes dificultades en la teoría y en la práctica, pero su estudio es una ocasión de poner al día nuestros conocimientos, de estimular nuestras inquietudes y sobre todo tiene una cosa positiva, que es demostrar, una vez más, la necesidad de la multidisciplinaridad de nuestra senología.

Esta mesa se ha programado siguiendo un orden teórico que permita la comprensión necesaria antes de pasar a la práctica.

Definido el estadio IV, es importante tener una idea de lo que es la metastización a la luz de los conocimientos actuales. Se había podido creer que la aparición de metástasis es como una especie de lotería en la que las células van al azar y dependiendo un poco de la suerte o de la mala suerte colonizan, de una u otra manera, en diferentes órganos y sistemas. Se solicitó a la doctora Francisca Rivera Fillate, jefa del Laboratorio Hormonal del Hospital Clínic de Barcelona, que nos hiciera una puesta al día sobre este proceso en que constantemente se hacen nuevas aportaciones. Seguramente el conocimiento del mecanismo íntimo del proceso metastásico abrirá las puertas a la solución de la incurabilidad del cáncer.

Al profesor Gerardo Zornoza Celaya, director de la Unidad de Senología de la Clínica Universitaria de Pamplona, se le encargó una revisión sobre las manifestaciones clínicas y los medios de diagnóstico de que disponemos para catalogar la enfermedad metastásica.

Al profesor Hortobagyi, jefe de Mama del Departamento de Oncología Médica del M. D. Anderson Hospital de Houston, una de las personas con mayor experiencia en el mundo de la oncología senológica, planteará el problema de las metástasis óseas y del tratamiento en general del paciente metastásico.

Desde el punto de vista práctico es importante conocer las posibilidades que la cirugía tiene en el manejo del estadio IV, siendo tratado este tema por el doctor Carlos Vázquez Albadalejo, jefe del Departamento de Cirugía del Instituto Valenciano de Oncología.

* Mesa redonda celebrada en el XI Congreso Nacional de Senología.

gía, y que también ha **tenido el mérito** de recopilar estos trabajos.

El papel de la radioterapia en este estadio lo concretará el doctor **Albert Biete Solá**, profesor titular de Radiología y Radioterapia, jefe del Servicio de Radioterapia Oncológica del Hospital Clínico de Barcelona, que tiene una dedicación especial a la patología mamaria dentro de su especialidad.

En último lugar es evidente la necesidad de estudiar y reflexionar sobre los problemas que plantean las pacientes en los estadios avanzados de la enfermedad y en este sentido se ha encargado a la doctora Eugenia Verger Fransoy un capítulo sobre el enfoque paliativo o los cuidados médicos de los pacientes sin esperanza terapéutica.

Espero que la publicación de estos trabajos sea de utilidad para el lector y le sirva de guía para seguir los avances que tanto en terreno experimental como en el clínico y terapéutico se están produciendo en los últimos tiempos.

METASTASIS: PROCESOS GENERALES

F. Rivera Fillat

Sin duda un paso crucial dentro de la evolución de la enfermedad neoplásica es la aparición, supervivencia y crecimiento en un sitio y medio diferente al de donde se produjo su desarrollo original. En el proceso metastásico tiene lugar una secuencia de pasos a través de los cuales las células del tumor primitivo son capaces de invadir los tejidos adyacentes, entrar a la circulación linfática o sanguínea y detenerse en una red vascular distal, extravasarse en el intersticio y parénquima de un tejido secundario y crecer en él. En este proceso están involucrados múltiples interrelaciones tumor/huésped, de forma que a pesar de la frecuencia en la aparición de metástasis, las células neoplásicas que escapan del tumor original sufren durante todo este proceso un conjunto de condiciones adversas para su supervivencia e implantación. Así Fildler ha estimado que aún en un tumor con alto poder metastatizante, sólo en 10.000 células que entran a la circulación tiene éxito en establecer la implantación o metástasis.

Durante la progresión del tumor las células neoplásicas acumulan alteraciones o mutaciones genéticas. Entre los elementos que contribuyen al desarrollo de

la metástasis se puede destacar una serie de procesos que contribuyen a dar a la célula un fenotipo particular propicio para la metástasis y algunas características propias de las células neoplásicas, tales como la inestabilidad celular, diversificación y progresión. Junto a estos eventos intrínsecos a la célula tumoral, otros epifenómenos modulan la interacción entre la célula y el tejido huésped en la que ella se aposenta.

1. Propiedades de las células tumorales metastásicas

a) Heterogeneidad e inestabilidad de las células tumorales

Entre las propiedades de las células neoplásicas malignas se debe destacar su heterogeneidad, inestabilidad celular y su progresión hacia formas más indiferenciadas. Las neoplasias malignas están compuestas de diversas poblaciones celulares que son heterogéneas en una amplia variedad de características: histológicas, biológicas, genéticas, inmunológicas, bioquímicas. Dentro de su heterogeneidad es importante destacar la habilidad de una subpoblación celular de influenciar sobre las propiedades de otras subpoblaciones. Tales interacciones célula a célula pueden modificar el crecimiento celular, la expresión de caracteres fenotípicos, la respuesta inmunológica, la sensibilidad a fármacos y su capacidad de metástasis.

La heterogeneidad celular en el tumor neoplásico no está en contradicción con la hipótesis clonal, la neoplasia inducida o natural se desarrolla de una sola célula transformada o clona, sin embargo, en la evolución de estas células se caracteriza por progresar a través de una serie permanente de cambios reversibles. Así las células neoplásicas de los tumores de mama cambian gradual e independientemente, ganando autonomía del huésped, tales como la regulación hormonal del crecimiento celular y el control tisular de la diferenciación celular. En esta «teoría de selección clonal», el primer paso en el proceso de metastatización, suponía que en la masa de células del tumor primitivo exista o se genere un subgrupo de células que puedan separarse del resto, penetrar en el estroma subyacente y entrar a un sistema de circulación general, linfático o sanguíneo.

Este subgrupo o subgrupos de células pueden aparecer por rutas distintas. Conocemos la intrínseca varia-

bilidad genética encontrada en los tumores primarios, reflejada por la heterogeneidad celular del tumor. El estudio de estas subpoblaciones ha demostrado que algunas de las diferentes poblaciones clonales difieren por su potencial metastatizante, capacidad que puede ser permanente o transitoria. Se han demostrado diferencias estables en los tumores con capacidad metastatizante creciente. Entre ellas la expresión de glicoproteínas asociadas a la subfase celular, síntesis de factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular. La propia inestabilidad genética examinada por las mutaciones espontáneas a nivel de los defectos en la reparación del DNA, replicación y mantenimiento de genes, amplificación de regiones de DNA, translocación de genes, relación oncogenes/genes supresores, que pueden modificar la tasa de proliferación celular.

Se debe remarcar, sin embargo, que la tasa de crecimiento tumoral y la capacidad de metastización pueden ser propiedades independientes. Hay tumores con crecimiento rápido, con metástasis, y tumores de crecimiento lento con y sin potencial de diseminación. Aunque la mayor tasa de crecimiento presupone una mayor división celular y velocidad del ciclo celular, se aumenta la posibilidad de aparición de mutaciones. Expresión de la relación inversa, que se observa en general en la clínica, entre la latencia del tumor y la aparición de la metástasis.

b) *Invasión de los tejidos adyacentes*

La invasión tumoral de estructuras vecinas, en especial la matriz extracelular, parece tener un papel crucial durante la progresión de la invasión de los tumores y la diseminación hematológica. Las interacciones normales entre las células y la matriz pueden estar alteradas en la neoplasia, y esto puede influir en la proliferación e invasión del tumor. Se han propuesto un modelo en 3 pasos para describir la secuencia de eventos bioquímicos durante la invasión tumoral de la matriz extracelular (fig. 1).

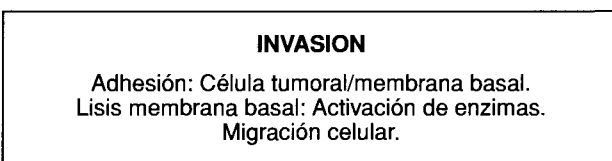


Fig. 1.

En los primeros pasos, las células tumorales unidas vía receptores de la subface celular, a componentes específicos de la matriz, tales como laminina (de la membrana basal) y fibroectinas (del estroma), secretan enzimas, especialmente el sistema plasmina/activador del plasminógeno y metaloproteinasas, que inducen a las células del huésped a secretarlas, las cuales localmente rompen la matriz, incluyendo la degradación de los componentes de unión. La lisis de la matriz tiene lugar probablemente en un región altamente localizada de la subface de la célula tumoral. El tercer paso es la locomoción de las células tumorales en la región de la matriz modificada por la proteólisis. La invasión continua de aquélla puede tener lugar por repeticiones cíclicas de estos 3 pasos.

c) *Adhesión y motilidad de las células metastatizantes*

La generación de las células potencialmente progenitoras de las células de la metástasis se asocia a cambios en las propiedades de adhesión y de motilidad. Estos cambios si bien comportan el descenso en las adhesiones intercelulares en el tumor primitivo, posteriormente inducen en la formación de agregados de células tumorales que influyen en el éxito del establecimiento de la metástasis.

La comunicación intercelular puede originarse por 2 mecanismos conocidos en ausencia de conexiones abiertas entre sus citoplasmas. Una interconexión directa por unión de un ligando localizado en la membrana de una de las células al receptor específico transmembrana de la otra, unión que activa eventos citoplasmáticos. El segundo mecanismo es indirecto y envuelve la estimulación de la secreción de los factores de crecimiento por una de las células al espacio intercelular donde las 2 células contactan. Los componentes solubles secretados se unen a receptores específicos de la subface de la otra célula, que a su vez activa los receptores. Este segundo mecanismo requiere frecuentemente la inducción de la síntesis de componentes secretantes apropiados no presentes en la primera célula antes de su contacto con la segunda.

Tienen un interés especial la valoración de los mecanismos de las interacciones transcelulares directas. Un sistema de interacción celular ha sido

demostrado entre el TGF α y su receptor REGF. Este factor existe en 2 formas: la molécula precursora (pro-TGF α) de gran tamaño con localización transmembrana y la proteína madura (TGF α) que se forma por proteólisis específica del pro-TGF α . La actividad de la enzima o enzimas que catalizan la conversión de la prohormona en TGF α , parece estar limitado en ciertas células, transformadas las cuales liberan y acumulan en el medio formas intermedias de TGF α biológicamente activas. Estas formas moleculares son las predominantes en el TGF α liberado por células derivadas de tumores humanos, fundamentando la hipótesis que estas enzimas constituyen un punto limitante regulador en la formación del polipéptido maduro. A falta de esta proteasa, el precursor TGF α puede quedar retenido en la membrana y no liberarse al medio. La permanencia en la localización transmembrana es importante, ya que el precursor no procesado es capaz de interrelacionar con el REGF y por esta vía jugar un papel en la comunicación célula a célula, fundamental en el crecimiento tumoral, ya que en muchos sus células se ha descrito como deficientes ante estas enzimas proteolíticas específicas y no se puede detectar TGF α secretado en ninguna de sus formas.

Es de interés, asimismo, estudiar las bases moleculares de la adhesión entre las células neoplásicas y la matriz extracelular, examinando los factores que modifican la adhesión intercelular. Entre las moléculas que median la adhesión celular se incluyen los receptores de la adhesión en la subface-celular y los componentes de las estructuras de la matriz extracelular. La expresión funcional de ambas clases de moléculas es uno de los mayores sitios de acción del TGF β , a través de los cuales este factor puede ejercer muchos de sus efectos sobre la morfología y fenotipo celular. El TGF β controla la expresión de integrinas, un grupo de glicoproteínas de la subface-celular, que median la adhesión celular al actuar como receptores de fibronectinas, colágeno, laminina, vitreonectina y otras moléculas de la matriz extracelular. Además, el TGF β controla la concentración y composición de estos componentes de la matriz extracelular al elevar la expresión de fibronectina, colágenos y proteoglicanos, así como la expresión e inhibidores de proteasas extracelulares degradadoras de la matriz.

2. Angiogénesis

La angiogénesis es requerida para el crecimiento del tumor primitivo, imprescindible para el aporte de nutrientes y oxígeno. Además, los vasos sanguíneos que penetran en el tumor pueden permitir la entrada de las células tumorales a la circulación sanguínea, ya que los vasos sanguíneos neoformados son más permeables. La angiogénesis es también necesaria para la expansión de la colonia metastásica en el segundo punto de asentamiento.

Varios autores han revalidado el concepto que los tumores pueden inducir angiogénesis a través de varios factores solubles, las citoquinas TNF α interleucina o TGF β y factores de crecimiento TGF α y FGF. Un hecho común de muchos agentes que estimulan la angiogénesis es la estimulación de las células endoteliales capilares. La proliferación endotelial permite la expansión de los túbulos microvasculares formando una red vascular. En la conexión entre red neoformada y el tumor pueden intervenir los mismos factores que influyen sobre el desarrollo de tejido endotelial. En modelos de células tumorales humanas las citoquinas TNF, IL-1, INF-gamma inducen la adhesión al endotelio de las células tumorales, en contraste el TGF β inhibe la unión.

3. Factores del huésped que modifican la viabilidad de las células neoplásicas

Una vez en la circulación, las células metastatizantes son particularmente vulnerables a la destrucción por el sistema inmune del huésped. Los procesos de citotoxicidad natural, tales como los mediados por «natural killer cells» (NK) y los macrófagos, parecen ser uno de los más importantes medios de eliminar las células del tumor. Aunque las células NK son consideradas inespecíficas, en su heterogeneidad las células del tumor difieren ampliamente en su sensibilidad a su acción citotóxica. Las reacciones inmunes contra antígenos específicos tumorales generan células T citotóxicas célula-específica y dirigen la producción de linfoquinas, que a su vez promueven reacciones citotóxicas adicionales por las células «lymphokine-activated killer» (LAK).

La supervivencia de las células en la circulación está limitada por la tendencia de las células a formar émbolos y por rápido arrastre de estos émbolos ha-

cia redes microvasculares. Las células tumorales tienen también la capacidad de evadir la actividad inmunológica, aunque las bases moleculares de este proceso son poco conocidas, oncogenes tales como N-myc pueden inducir a la célula a modular los antígenos de histocompatibilidad de clase 1, atenuándolos, de forma que estas células pierden los elementos de la superficie celular que son vitales para el reconocimiento de ciertos tipos de leucocitos. Este escape de reconocimiento puede a su vez permitir el mayor crecimiento de las células tumorales.

4. Detección y adhesión de las células tumorales al endotelio vascular

Se han propuesto 2 modelos distintos de localización de las células tumorales: la que se puede predecir por las consideraciones anatómicas o fisiológicas y las que están basadas en la selectividad por un microambiente específico. En el primer modelo claramente las células que entran a la circulación venosa encontrarán una barrera inicial en el pulmón. Las células que entran por las vías linfáticas serán secuestradas por los nódulos linfáticos y a continuación entrarán a la circulación portal y al hígado. Las estructuras adyacentes al tumor primitivo tendrán pues una clara importancia en la primera vía de metastatización. Así no es sorprendente que los tumores mamarios metastaticen primeramente en los nódulos linfáticos.

Por otro lado, la predilección definitiva en la distribución de las metástasis requiere otras explicaciones alternativas. Así, pues, son preguntas críticas: ¿Por qué son raras las metástasis en el intestino que, sin embargo, contiene el 10% del flujo sanguíneo? ¿Por qué las células metastatizan en el piel mientras que los hepatomas no?

Entre los factores que explicarían estas diferencias debemos considerar:

- a) La adhesión selectiva de las células tumorales a las células endoteliales vasculares. La adhesividad endotelial refleja un paso necesario para la metástasis, esto es el contacto entre las células cancerosas circulantes y el endotelio vascular en una parte distal del cuerpo.
- b) La extravasación y desarrollo de las metástasis. Los pasos finales en el proceso de metástasis son la extravasación y la subsiguiente

ADHESION CELULAS TUMORALES/ENDOTELIO MICROVASCULAR

Estimulación: Citoquinas TNF

IL-1

IFN- γ

Inhibición: TGF- β

Fig. 2.

proliferación en el nuevo sitio. Las células tumorales saldrán de la circulación por adhesión al endotelio en los capilares o vénulas postcapilares. La posterior adhesión selectiva de las células tumorales a diferentes órganos ha sido vista con frecuencia relacionada con los orígenes en el desarrollo embriogénico de ambos tipos de tejidos, el del tumor original y del sitio de metástasis. Que podría explicarse por la presencia en el segundo asentamiento de componentes extracelulares, factores de crecimiento específicos e inhibidores del crecimiento similares al de sitio primitivo o útiles para el desarrollo de la célula tumoral específica (fig. 2).

En este aspecto es de interés una reciente publicación en la que los autores muestran que la subpoblación de células que metastatiza en el nódulo linfático tiene propiedades distintas que las células que metastatizan en sitios viscerales. La capacidad de adhesión *in vitro* de las células procedentes de metástasis pulmonar es mayor que las procedentes de ganglios linfáticos peritumorales.

Estudios experimentales y clínicos muestran que un tumor determinado metastatiza preferentemente en uno o más órganos específicos, sugiriendo que esta selectividad es mediada por interacciones de adhesividad específicas, entre las células tumorales circulantes y el órgano huésped particular. Incluso el sitio de metastatización selectiva puede estar marcado por unas características fenotípicas determinadas de las células tumorales. Así es ampliamente conocido que el sitio anatómico de las metástasis a distancia de cáncer de mama en los tumores RE positivos es el sistema óseo, mientras que los negativos metastatizan principalmente en órganos viscerales. Que por otra parte este hecho conlleva una clara relación con la respuesta al tratamiento endocrinológico y con la supervivencia. Las metástasis con localización

ósea responden mejor a esta terapia que las metástasis viscerales. Aunque no ha podido encontrarse una relación entre la presencia y concentración de RE en la lesión primitiva y la incidencia total de aparición de metástasis a distancia, sí hay relación entre el sitio donde esta aparece la metástasis y el estatus RE.

5. Oncogenes y metástasis

La complejidad del proceso metastásico sugiere que el control genético de las metástasis es ejercido por múltiples vías de activación o desactivación de genes específicos, ya que en experimentación animal la progresión del fenotipo metastásico puede ir acompañado del incremento o disminución de la expresión de diferentes oncogenes. Por ello uno de los mayores intereses en este campo es definir el papel de la expresión de oncogenes en la producción de células con una propensión incrementada por la metástasis.

Entre ellos hay amplias descripciones de relación entre la expresión del gene c-K-ras y el poder metastatizante de la célula. La importancia de la sobreexpresión de este oncogene o de su proteína p21 en la aparición o mantenimiento de la metástasis se ha basado en la observación en un modelo experimental. Lippman et al. muestran que la transfección de la línea hormonodependiente MCF-7 con el oncogene c-ras se asocia con una transformación celular caracterizada por el crecimiento celular independiente de la presencia de E2 o de factores de crecimiento, TGF- α e IGT-I, inducidos por los estrógenos, es decir, se convierten en una línea de estrógeno-independiente. Además este nuevo tipo celular, una vez transplantado *in vivo* a ratones atímicos ovariectomizados no sólo daba lugar a la formación de nuevos tumores, sino que alteraba el crecimiento tumoral de otras células MCF-7 tipo salvaje implantadas en un sitio anatómicamente distante en el mismo animal, al parecer a través de ciertos factores tumorogénicos difusibles secretados por aquéllas. Sin embargo *in vitro*, la inserción de los oncogenes c-ras a DNA celular, por transfección experimental, da lugar a la adquisición del fenotipo metastatizante, encontrándose en el tumor de mama primitivo sobreexpresión de la proteína p21. Esto es probable por la gran variabilidad existente entre los distintos tumores, ya que con frecuencia las metástasis mostraban niveles muy bajos

o indetectables de p21. Parece, pues, poco probable que el incremento de expresión de este oncogene, *per se*, fuera un determinante directo de fenotipo metastásico.

De forma similar a los estudios de factores inhibidores del crecimiento celular o «antioncogenes» podemos considerar lo que podríamos llamar «antimetastatizantes». Steeg y Liotta en 1988 identifican el gene nm23 sobre la base de su expresión diferencial en las líneas celulares de melanoma murino con potencial metastásico variable. Los niveles de mRNA de nm23 encontrados eran 10 veces más altos en las líneas con bajo potencial de metástasis que en las 5 con un relativo más alto potencial de metástasis. Mediante técnicas de hibridación *in situ* demostraron que estas diferencias eran uniformes célula a célula y no eran debidas a la presencia de una subpoblación con mayores niveles de nm23. El gene nm23 representaba el primer gene identificado, cuya expresión estaba reducida en el proceso de metástasis. La conformación de la disminución de la expresión del gene nm23 en las metástasis tumorales se obtuvo al examinar los niveles relativos de mRNA de nm23 en otros modelos sistémicos de metástasis y en tumores humanos. Los niveles de mRNA de nm23 eran más altos en tumores mamarios de rata primarios, inducidos por nitrometilurea (NMU), no metastásicos que los que presentaban metástasis pulmonar.

Estos autores han estudiado los niveles de mRNA de nm23 en biopsias de neoplasia de mama, por carcinoma ductal infiltrante, de pacientes con metástasis ganglionares en el momento de la cirugía, así como una pequeña proporción de pacientes sin evidencia de metástasis. Todos los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos contenían niveles de mRNA de nm23 extramadamente bajos. Entre los tumores sin invasión de los ganglios linfáticos el 75% tenían niveles altos de mRNA de nm23, el 25% restante contenían niveles significativamente más bajos de mRNA de nm23. En estos últimos la disminución de la expresión de nm23 se acompaña de otros indicadores de mayor potencial metastásico, bajo contenido de preceptores de estrógenos y del grado de diferenciación histológica. Estos datos indicaban la posibilidad que los niveles de nm23 pueden ser un indicador pronóstico en el cáncer de mama humano.

Han sido estudiados otros genes o productos de estos genes que afectan la metastatización, actuan-

do a través de: a) Modificar la susceptibilidad celular a ser atacables por mecanismos propios del sistema inmunológico. b) Alterando la actividad de las enzimas proteicas secretadas, que las células neoplásicas necesitan para escapar del tumor y migrar a un nuevo sitio, o actuando extracelularmente, inhibir la acción de enzimas disolventes de proteínas. c) Influir en la regulación intracelular como este gen supresor.

Aunque todos estos trabajos claramente describen modificaciones de los oncogenes o de su expresión, que están asociados con la metastatización de algunos tumores, es aún difícil concluir qué cambios son requeridos para la progresión y el mantenimiento del fenotipo metastásico.

DIAGNOSTICO DE LAS METASTASIS

G. Zornoza Celaya

Ya se ha definido el concepto de estadio IV y las implicaciones que este diagnóstico tiene para las enfermas, tanto desde el punto de vista pronóstico y evolutivo como del terapéutico, al implicar modificaciones sustanciales en la pauta a emplear en estas pacientes.

Hay múltiples referencias en la bibliografía sobre la incidencia y localización de las metástasis en el curso del seguimiento de una mujer portadora de un cáncer de mama, son menos frecuentes las que hacen referencia a los hallazgos en estudio de autopsia en mujeres fallecidas por esta causa, y son excepcionales las citas en las que se refiere a la incidencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial. Estas últimas dependen de las características del centro o servicio receptor de las pacientes (cirugía, radioterapia, oncología médica), estando en íntima relación con el tipo de pacientes atendidas.

La incidencia referida por Davis-1985 en el momento del diagnóstico inicial es de un 6% de afectación metastásica pleuropulmonar, un 4% óseo y un 1% hepática. En la revisión de la casuística correspondiente a nuestro servicio de cirugía durante los 2 últimos años y sobre un total de 225 pacientes atendidas, 10 tenían metástasis en el momento del diagnóstico inicial (9 de localización ósea y 1 pleuropulmonar).

El estudio presentado por Berthoux-1990, correspondiente a una serie del Instituto Curie de más de

2.000 mastectomías seguidas durante 15-20 años, recoge el momento de aparición de las metástasis tras el tratamiento inicial. Llama la atención que existe un 7% de pacientes en las que en el curso del primer año de seguimiento evidenciaron la presencia de metástasis, no observadas en el momento del diagnóstico inicial. La justificación para este hallazgo inquietante puede encontrarse en que los medios complementarios para el diagnóstico precoz de la metástasis no han sido suficientemente sensibles.

Así pues, para el diagnóstico de estadio IV, al igual que para en el curso de seguimiento de las mujeres tratadas por cáncer de mama, poder detectar la presencia de diseminación a distancia, se hace preciso recordar estas localizaciones preferenciales de las metástasis y en función de las mismas elegir los medios diagnósticos complementarios más adecuados.

La primera localización en frecuencia se sitúa en las metástasis óseas. Aun cuando pueden asentar en cualquier hueso, lo hacen preferentemente en aquellos más ricos en médula ósea. En una serie de Hortobagyi-1984 y sobre 50 pacientes portadores de metástasis óseas secundarias a un cáncer de mama, se resume la localización preferencial de las mismas, confirmando su máxima incidencia en las localizadas en el eje vertebral y preferentemente a nivel de la transición dorsolumbar.

Estas lesiones óseas metastásicas pueden ser solitarias, pero preferentemente se muestran como focos múltiples. En la mayoría se produce simultáneamente un proceso de formación de hueso (osteoblástica) y otro de destrucción (osteolíticas): ambos fenómenos pueden darse combinados; en virtud del predominio de uno de ellos, las imágenes radiológicas serán de tipo osteoblástico u osteolítico, predominando en general estas últimas en el caso del cáncer mamario.

Las bases para el diagnóstico de afectación ósea metastásica, como las de cualquier otra localización, se inician con una búsqueda de sintomatología dolorosa referida a esa localización más específica, que se caracteriza por un dolor crónico, persistente, progresivo, que se intensifica con el ejercicio a lo largo del día y no cede con los analgésicos habituales.

Para el diagnóstico de afectación ósea metastásica contamos con exploraciones como radiología simple, la llamada serie ósea, que ha sido la exploración fundamental durante años, y que incluía las localizaciones más habituales de las metástasis en el esqueleto (radiografía de cráneo, columna, pelvis y tórax).

Esta radiología simple, apoyada en datos clínicos, puede verse mejorada en el diagnóstico con la práctica de cortes tomográficos convencionales y sin duda con la práctica de una tomografía axial computarizada (TAC), selectivo del área sospechosa. No obstante, hay que reseñar que es preciso un cambio en la densidad ósea del 30-40% del mineral óseo para hacerse evidente la alteración. Esto justifica que con frecuencia pueda verse retrasado el diagnóstico semanas e incluso meses respecto de otras exploraciones, principalmente la escintigrafía ósea.

Sin duda la exploración de elección para el diagnóstico temprano de afectación ósea es el rastreo óseo isotópico mediante tecnecio (Tc-99). Esta técnica se ha generalizado por su alta sensibilidad, aunque debe señalarse la baja especificidad, dado que los radioisótopos se fijan en aquellas zonas del esqueleto donde existan áreas de formación-destrucción ósea (focos traumáticos, artríticos, degenerativos artrósicos) capaces de generar en última instancia falsos positivos. Es necesario por ello, ante ciertas localizaciones de los focos patológicos, hacer un diagnóstico diferencial clínico antes de juzgar como metástasis ciertas imágenes gammagráficas.

Es necesario mejorar la sensibilidad, pero más la especificidad de la gammagrafía ósea. Esto puede lograrse mediante la utilización complementaria de otras exploraciones como la TAC o la resonancia magnética (RM) y es posible, con una técnica de exploración, hoy en fase de estudio y de utilización muy limitada, como es la tomografía por emisión de positrones (PET).

La TAC se ha mostrado como una exploración de gran utilidad en el análisis de imágenes radiológicas o gammagráficas no concluyentes o de difícil valoración por ser únicas o asentar en áreas topográficas en las que son frecuentes fenómenos artrósicos, osteoporóticos, etc.

La RM ha demostrado también una alta sensibilidad en el diagnóstico de metástasis óseas, practicada siempre como complementaria de la gammagrafía y radiología simple en aquellos casos en que se sospeche un «falso positivo». Con unos niveles de sensibilidad y especificidad similares al TAC, la RM es la exploración de elección para el análisis de focos sospechosos a nivel de columna vertebral o que presentan sintomatología neurológica. Las determinaciones de laboratorio son de escasa utilidad dada su baja sensibilidad y menor especificidad en el diagnóstico de las metástasis óseas.

Puede concluirse que la gammagrafía ósea es el método exploratorio más efectivo para el diagnóstico de afectación ósea metastásica, si bien una imagen positiva, especialmente si este foco de captación es único o atípico en su localización, requiere una conformación primero radiológica y en última instancia si persisten las dudas, complementada con TAC o RM, e incluso en ocasiones mediante la práctica de una biopsia ósea dirigida.

La segunda localización preferencial de las metástasis óseas es la pleuropulmonar, que en la serie de ya señalada de Davis se presentaba en el 6% de los casos y en el 0,5% en nuestra serie. También aquí, una anamnesis dirigida y una exploración física correctas siguen teniendo valor, ya que con frecuencia la paciente referirá sintomatología de afectación pleuropulmonar: tos irritativa, no productiva y afebril, en ocasiones disnea, dolor torácico, etc., sugestivos todos ellos de esta afectación.

Sin duda la exploración fundamental es la radiografía simple de tórax, con sus proyecciones posteroanterior y lateral.

Las imágenes de diseminación metastásica a este nivel pueden seguir 2 patrones clínico-radiológicos bien diferentes. Por una lado, la formación de nódulos tumorales, tanto a nivel pleural como pulmonar (redondeados, únicos o múltiples; otras veces micronodulares diseminados), y de otro lado el patrón linfangítico (edema intersticial, con trabeculación hiliofugaz), no siendo infrecuente la presencia de formas mixtas. Las primeras, patrón nodular, son características de la diseminación por vía hematógena, y las segundas más propias de la vía linfática. Uno y otro patrón, especialmente el linfangítico, puede acompañarse de la presencia de derrame pleural, que también puede ser uni o bilateral.

La presencia de nódulos múltiples (imagen en suelta de globos) o de patrón linfangítico uni o bilateral, acompañados de derrame pleural, hacen fácil el diagnóstico; más dificultad se plantea cuando la radiología simple de tórax muestra la presencia de una imagen nodular única, sobre la que entrará en consideración el diagnóstico diferencial de todo nódulo solitario pulmonar. En estos casos es la gran utilidad la TAC que mejora la sensibilidad y especificidad de la radiología simple. Con frecuencia ocurre que tras la realización de la TAC se pone en evidencia otros nódulos que habían pasado inadvertidos en la radiología simple; no obstante, si persisten dudas diagnósti-

cas sobre la naturaleza de un nódulo, deberá aclararse mediante citología por punción dirigida bajo control de TAC.

Finalmente la tercera localización en frecuencia de las metástasis en el cáncer de mama son las metástasis hepáticas. Es una localización infrecuente en el momento del diagnóstico inicial del cáncer mamario y va seguida de un mal pronóstico a corto plazo. Las bases para su diagnóstico son menos sólidas a nivel de la anamnesis y exploración física porque la sintomatología es muy escasa y poco significativa. Cuando se evidencia claramente (dolor en hipocondrio derecho, anorexia, adelgazamiento, hepatomegalia, etc.) expresa una grave afectación hepática.

Las pruebas de función hepática están habitualmente poco o nada alteradas, por lo menos en las lesiones iniciales, y cuando se alteran muestran las características de una colostasis. Las más utilizadas son la fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa y 5-nucleotidasa. De cualquier forma todas ellas tienen una baja sensibilidad y una más baja especificidad, no superior al 30-50% en los casos de afectación hepática metastásica, a la vez que hay que reseñar que algunas, como la fosfatasa alcalina, además de un origen hepático, también lo tienen a nivel renal, intestinal y óseo.

La radiología simple no aporta datos de interés, ya que es excepcional que la afectación metastásica del hígado por un cáncer de mama se presente con calcificación, siendo la presencia de éstas habitualmente secundarias a lesiones quísticas parasitarias, angiomas y excepcionalmente también a metástasis de carcinomas mucinosos de colon.

La gammagrafía hepática se abandonó dada su mínima sensibilidad en el diagnóstico de pequeñas lesiones nodulares hepáticas.

En la actualidad, sin duda, la exploración de elección en el diagnóstico de lesiones metastásicas hepáticas es la ecografía. Los ultrasonidos y la localización topográfica del hígado hace esta exploración de gran utilidad para su estudio. Las metástasis hepáticas generalmente aparecen como nódulos hipoecogénicos, siendo posible detectar lesiones de 1 cm si son superficiales y más difícilmente cuando éstas asientan en la profundidad del hígado. La sensibilidad de esta exploración está en íntima relación con la experiencia del técnico que la realiza, y en ocasiones (lesiones nodulares solitarias, afectación difusa no nodular) deberá ser complementado con la prácti-

ca de una TAC, preferentemente con contraste, con lo que se aumenta en estos casos la sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Finalmente en aquellos casos en que persista la duda diagnóstica será necesario recurrir a la citología o biopsia por punción, practicada bajo control ecográfico o de TAC. De esta forma la sensibilidad y especificidad alcanza valores próximos al 100%.

Puede concluirse que la ecografía es la exploración rutinaria de elección para el diagnóstico de las metástasis hepáticas, estando especialmente indicada en los casos en que se observa elevación de parámetros enzimáticos y especialmente de los marcadores tumorales.

MANEJO ACTUAL DE LAS METASTASIS OSEAS DEL CANCER MAMARIO

G. N. Hortobagyi

Una vez sentadas las bases teóricas del proceso metastásico y los procedimientos diagnósticos para las metástasis óseas, estudiaremos su tratamiento.

Son la causa más frecuente, más común y más seria de la morbilidad del cáncer mamario, y como las metástasis de por sí no producen letalidad, estas pacientes viven por un tiempo más prolongado que pacientes con otras localizaciones metastásicas y sufren sus síntomas de las metástasis óseas. La importancia reside en el hecho de que aunque las metástasis óseas no tienen de por sí un potencial letal, sus complicaciones pueden ser fatales.

Representan entre un 40 y un 50% de las metástasis como primera recidiva, y en series de autopsias llegan hasta el 90%, aunque un número más común es un 75-80%. Las series de autopsia varían en cuanto a la frecuencia designada, en parte porque depende de la técnica de la autopsia con qué frecuencia se diagnostiquen metástasis óseas. Una autopsia detallada va a revelar metástasis óseas en la gran mayoría de pacientes, probablemente la totalidad si se utilizan técnicas de histoquímica o técnicas modernas con anticuerpos monoclonales. Son más frecuentes en tumores bien diferenciados en pacientes postmenopáusicas, en tumores hormonodependientes y en carcinomas lobuláres. Las razones biológicas de estos últimos hechos no se conocen bien, pero nos impulsan a estu-

TABLA I

TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS OSEAS

Cirugía
Radioterapia.
Quimioterapia.
Terapia hormonal.
Inhibición osteoclástica.

diar mejor el proceso metastásico a localizaciones óseas.

Las localizaciones más frecuentes de las metástasis óseas incluyen la columna vertebral, la pelvis y con frecuencia descendente otras localizaciones. Son menos frecuentes en el esqueleto axial.

En nuestra serie, como en otras, las primeras localizaciones óseas se demuestran radiológicamente de carácter lítico en un 50% de pacientes, lítico y blástico combinado en un 40% y blástico puro en el resto. Esto es muy importante porque como comentaba uno de los ponentes anteriores, el comportamiento biológico de diferentes subgrupos varía. En nuestra experiencia pacientes con metástasis óseas líticas puras en su presentación inicial tienen un curso clínico más rápido, más precipitado, con más dolor, más complicaciones de tipo fractura, que pacientes cuya presentación inicial es de tipo blástico. En nuestra experiencia, pacientes que empiezan con metástasis blásticas sobreviven el doble de tiempo que pacientes que se presentan inicialmente con metástasis de tipo lítico.

En algunos casos, en los que la escintigrafía o la radiografía sugiere metástasis óseas, esto no se comprueba. En una serie en la que los depósitos o anormalidades radiológicos fueron biopsiados, tanto en presencia de anormalidades únicas o múltiples, la frecuencia de positividad que es mucho más alta en presencia de anormalidades múltiples. En pacientes con anormalidades solitarias, tanto radiográficas como escintigráficas, un buen número resultan falsos positivos, o sea, que la biopsia resulta ser de tipo benigno. En mi servicio biopsiamos siempre metástasis únicas de cualquier órgano, porque muchas veces las anormalidades únicas, tanto a nivel hepático, pulmonar u óseo, son de tipo benigno, y se cometería un error no solamente diagnóstico, sino en forma más importante, terapéutico, si no se caracteriza la lesión.

Se utilizan varios tratamientos para metástasis óseas. Utilizamos los tratamientos sistémicos con

TABLA II

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LAS METASTASIS OSEAS

Fracturas patológicas

- Estabilización interna.
- Movilización temprana.
- Dependiendo de la condición general.
- Supervivencia esperada > 6 semanas.

Fractura inminente

- Metástasis en estructuras de soporte.
- Lesiones líticas > 2 cm.
- Destrucción cortical de > 50%.

Compresión medular

- Déficit neurológico.
 - Tumor radiorresistente.
 - Inestabilidad por erosión ósea.
-

gran frecuencia, pero los tratamientos locoregionales tienen una importancia mayor en la prevención y corrección de complicaciones de metástasis óseas (tabla I). Al final mencionaré algunos tratamientos de desarrollo reciente por medio de inhibición del osteoclasto, porque sin su activación probablemente no se pueden formar las metástasis a nivel óseo.

El papel de la cirugía en las metástasis óseas es de tipo preventivo o de tipo correctivo (tabla II). Para las fracturas patológicas indicamos la cirugía siempre y cuando se espere que, basado en las condiciones generales de la paciente, la supervivencia sea por lo menos de 6 semanas (otros dirían que 6 meses), puesto que una paciente en estado terminal no tiene mucho sentido atravesar un período de morbilidad quirúrgica mayor cuando las condiciones generales no lo justifican. Es importante reestablecer la estabilidad del hueso fracturado y una movilización temprana para evitar complicaciones postoperatorias bien conocidas de las intervenciones ortopédicas. En cuanto a tratamientos preventivos, utilizamos a veces la estabilización interna profiláctica en huesos largos (fémur y ocasionalmente huesos largos del miembro superior) en áreas donde el soporte del peso corporal aumenta el riesgo de fracturas patológicas que resultarían de la inmovilización de la paciente. En presencia de metástasis líticas grandes del cuello femoral, los ortopedistas intervienen para estabilizar el hueso antes de que ocurra la fractura. Aunque existe una controversia entre los conservadores y los agresivos en este campo, la intervención profiláctica se está haciendo con más frecuencia hoy día, porque

TABLA III
ALIVIO DEL DOLOR DESPUES DE RADIOTERAPIA
PARA METASTASIS OSEAS

Autor	N.º de pacientes	Dosis GY	N.º de fracciones	Porcentaje aliviado alguno	Porcentaje aliviado total
Tong	613	13-30	5-10	89	53
Price	21	4	1	43	5
Karstens ..	21	4	1	45	18

evita la inmovilización y las complicaciones consecuentes. Esta conducta se indica en presencia de lesiones líticas de mayor tamaño o con destrucción cortical del área de más de un 50%. Existe también controversia acerca del uso de radioterapia con la cirugía correctiva o preventiva. Intuitivamente la combinación sería lógica, pero no existen estudios controlados para confirmar o refutar esta hipótesis.

Radioterapia

En muchas lesiones la administración de radioterapia (RT) controla la progresión de la enfermedad y del dolor. Es mucho más frecuente obtener analgesia por medio de la radioterapia que control de la progresión de la lesión local. En estudios abiertos, o sea, sin controles simultáneos, el porcentaje de pacientes que refieren su alivio del dolor, ya sea parcial o completo, varía mucho (tabla III).

Eso seguramente está basado en la selección de pacientes, en la dosis y el esquema de fraccionamiento. Sin embargo, el alivio completo se reporta entre un 5 hasta un 60%.

Los estudios randomizados son difíciles de interpretar, porque a pesar de que se han utilizado esquemas de tratamiento más controlados, distintas dosis y fraccionamientos, los resultados en cuanto a alivio completo del dolor son muy similares.

En general la mitad de las pacientes con metástasis óseas dolorosas pueden obtener un alivio completo con RT, por lo menos inicialmente. Ahora la decisión de utilizar RT o terapias sistémicas primero, depende un poco del estadio durante el seguimiento. Sin tratamientos previos, probablemente las terapias sistémicas tengan una efectividad algo mayor, pero cuando se usó quimioterapia (QT) u hormonoterapia (HT) como primera línea, la RT puede tener una efectividad mayor (tabla IV).

TABLA IV
ANALGESIA DESPUES DE RADIOTERAPIA PARA
METASTASIS OSEAS. ESTUDIOS RANDOMIZADOS

Autor	N.º de pacientes	Dosis GY	N.º de fracciones	Porcentaje aliviado alguno	Porcentaje aliviado total
Tong	72	20	5	90	53
	74	40	15	92	61
Madsen ...	27	20	2	48	—
	30	24	6	47	—
Price	140	8	1	85	27
	148	30	10	85	27
Okawa	27	20	10 x 2	75	37
	36	22,5	5	78	42
	29	30	15	76	41
Cole	16	8	1	100	—
	13	24	6	100	—

Existen otras formas de RT que incluyen isótopos radiactivos, como el estroncio. En estudios que han utilizado este tratamiento producen un alivio parcial o completo del dolor en la mayoría de los casos, aunque el alivio parcial parece ser menos frecuente que con el uso de la RT externa.

Estudios adicionales exploran otros esquemas de tratamiento con estroncio y con otras sustancias radiactivas. La desventaja de este tipo de RT sistémica es el efecto que tiene sobre la médula ósea y el compromiso de cuando se utiliza de forma simultánea o anterior a tratamientos citotóxicos.

La QT para metástasis óseas es un área controversial. En series que han reportado o han incluido pacientes con metástasis óseas, aunque la respuesta objetiva total es alrededor de un 50-70%, las respuestas en localizaciones óseas son una minoría. Hay una diferencia sustancial en algunos estudios entre la respuesta global y la respuesta en localizaciones óseas.

Sin embargo, esto no es universal, y varios estudios indican que la respuesta en localizaciones óseas es idéntica a la respuesta global de las pacientes. En parte esto ocurre porque la forma como se evalúa la respuesta en las metástasis óseas varía de instituto a instituto y se define en forma diferente. Uno de los errores más comunes es utilizar la gammagrafía ósea para evaluar dicha respuesta. La gammagrafía ósea es totalmente inútil, por lo menos en la evaluación inicial de la respuesta. Es un arma muy útil para detectar depósitos en el esqueleto, pero no es muy útil y tiene poca especificidad para detectar respuesta. La

TABLA V
**SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CANCER
 MAMARIO Y METASTASIS OSEAS**

Autor	N.º de pacientes	Supervivencia mediana desde el tratamiento	Supervivencia mediana desde el diagnóstico
Swenwerton	59	25	28
Scheid	180	28	35
Sherry	86	—	48
	15	33	33
Pérez	77	28	—
Leone	25	52	52

radiografía simple es más efectiva para la detección de respuestas o la progresión de la enfermedad a nivel óseo. En forma más reciente la tomografía computarizada ha mejorado nuestra habilidad para evaluar respuestas óseas, por tanto, una de las razones para esa discrepancia entre respuestas globales y respuestas a nivel óseo, tanto a la quimioterapia como a la hormonoterapia, es la definición de respuesta o metodología para evaluar las respuestas a nivel de estas metástasis. La utilización de datos clínicos, especialmente la anamnesis, la evolución de los síntomas, en combinación con datos radiográficos y marcadores tumorales, le permiten a uno la evaluación de respuestas a nivel de metástasis óseas en la gran mayoría de pacientes.

Por tanto, el mejor método es la inspección de radiografías simples secuenciales, periódicas desde antes de la iniciación del tratamiento sistémico, durante y hasta después, en combinación con marcadores y anamnesis.

La aparición de una fractura patológica no necesariamente representa progresión de la enfermedad. En un hueso debilitado ya por la metástasis, un episodio traumático, aún menor, puede producir esta fractura, incluso en presencia de una respuesta objetiva al tratamiento, ya sea radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia.

El pronóstico de pacientes con metástasis óseas es mejor que el pronóstico de pacientes con otras localizaciones metastásicas (tabla V).

En la tabla V se resumen varias series publicadas, en las que se informaba el pronóstico de pacientes con metástasis óseas únicamente, sin metástasis en hígado, en sistema pleuropulmonar o en partes blandas. Mientras que en general la supervivencia media desde el momento del tratamiento en pacientes con

cáncer de mama metastásico oscila entre 15-22 meses, en pacientes con metástasis óseas únicamente es más prolongado y en algunas ocasiones más del doble de lo que uno esperaría para cáncer metastásico. Esto es importante porque si uno no trata bien estas pacientes, la morbilidad y la sintomatología destructiva de las metástasis óseas continúan sucediendo por 2, 3, 4 y hasta 5 años.

Las fracturas patológicas representan la morbilidad más común, después del dolor, de las metástasis óseas. En nuestra experiencia las fracturas patológicas más comunes ocurren a nivel de costilla, después es el cuello de fémur y con menos frecuencia las localizaciones a nivel de columna.

La morbilidad en un grupo de 180 pacientes con metástasis óseas únicamente, ocurrió tanto antes de la instauración de la terapia sistémica como después, fue más frecuente en las costillas y después en la columna, y hubo fracturas múltiples en un 15% de pacientes. Básicamente toda fractura conlleva dolor y en muchas ocasiones es causa de inmovilización total o parcial de la paciente.

Los resultados del tratamiento de las fracturas patológicas no son buenos. Es poco frecuente encontrar reportes en la literatura; los reportes del doctor Galasco muestran que a nivel de fémur y tibia, después de cirugía correctiva, a los 3 meses hubo control de la fractura en una tercera parte de pacientes y únicamente una cuarta parte de pacientes desarrollaron un callo con la suficiente solidez para considerarla corregida. Estos resultados fueron similares al tratamiento conservador. A nivel del húmero, puesto que no existe el problema de peso, y los problemas relacionados a las estructuras de soporte, los resultados son mejores. Pero aún aquí el número de fracturas consolidadas no llega a un 50%, y esto es muy similar a los tratamientos no quirúrgicos. Ahora, si esto ocurre después de una fijación interna, la movilidad de la paciente se reinstaura de forma mucho más rápida, y probablemente de forma más completa, que después de tratamientos conservadores.

La hipercalcemia es otro tipo de morbilidad bastante común. Entre un 10 hasta un 50% de pacientes con metástasis de cáncer de mama desarrollan hipercalcemia durante su curso clínico. La compresión de estructuras neurológicas también es importante y puede ser una complicación devastadora si no se diagnostica de forma precoz y si no se trata de forma agresiva. La única forma de diagnosticar la compresión

sión medular en forma precoz es de mantenerla presente, y estar preparado en pacientes con dolor a nivel de columna, de estudiarles en forma agresiva, en forma rápida y tratarlas en forma decisiva.

Con diagnóstico precoz uno puede prevenir complicaciones catastróficas de tipo parálisis en un buen porcentaje de pacientes. Si se diagnostica esta complicación en presencia de parálisis establecida el porcentaje de recuperación es de menos de un 30%.

Estos varios tipos de morbilidad ósea ocurren en etapas de la evolución clínica diferentes; la fractura ocurre en forma más precoz, la hipercalcemia es un poco más tardía y la compresión medular ocurre aún más tarde, como parte de un episodio terminal.

Los pasos necesarios para la ocurrencia de una metástasis incluyen el depósito de una célula maligna con capacidad metastásica, lógicamente en el endotelio de un hueso. Hoy se cree que esto ocurre únicamente en presencia de receptores específicos a nivel del endotelio (integrinas) y que en la ausencia de integrinas las metástasis óseas no ocurre. El segundo paso importante es la activación de osteoclastos. Células tumorales mamarias tienen capacidad de producir sustancias que activan el osteoclasto, la célula responsable para la remodelación ósea en condiciones normales. Si el osteoclasto no se activa, no ocurre el depósito metastásico óseo. Hasta hace

unos años esta era información interesante, pero inútil desde el punto de vista práctico. Hoy tenemos sustancias químicas que inhiben en forma específica el osteoclasto, los bifosfonatos y los compuestos del platino. Ambos grupos representan el tratamiento de elección para el control de la hipercalcemia maligna y los resultados preliminares son prometedores para el control de las metástasis óseas. Si podemos comprobar que la adición de terapia antiosteoclástica reduce la velocidad de progresión o previene el establecimiento de metástasis óseas adicionales, es posible que podamos utilizar estas terapias aún en forma adyuvante, aún antes de que aparezcan metástasis óseas abiertas.

Un segundo paso sería aprovechar la presencia de integrinas y desarrollar procedimientos de tipo inmunológico dirigidas a las integrinas consideradas como receptores para inhibir el acoplamiento de la célula maligna a estos receptores, y por tanto, prevenir la ocurrencia de metástasis. Ahora si la ocurrencia de metástasis a nivel óseo no es un suceso accidental, sino es parte de un plan definido, sería posible imaginar que la inhibición del establecimiento de estas metástasis podría inhibir el desarrollo de metástasis en forma completa para algunos pacientes, y sin tener actividad antitumoral primaria, podría ser un tratamiento curativo.