

Casos Clínicos

Metástasis óseas múltiples de cáncer de mama. Papel del CA 15.3 y respuesta a la hormonoterapia

Nayara López C.¹, Natividad Ramón G.², José Ignacio Sánchez M.², Javier De Santiago G.¹

¹Servicio de Ginecología, ²Sección de Patología Mamaria, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

RESUMEN

Las metástasis óseas suponen el 65-75% de casos de cáncer de mama avanzado. Los marcadores tumorales (CA 15.3, CEA) son útiles en el seguimiento de las pacientes y en la valoración de la respuesta al tratamiento. En el cáncer de mama metastásico de bajo grado, el tratamiento hormonal es la opción terapéutica más acertada debido a la baja toxicidad y alta probabilidad de respuesta generalmente de larga duración a la que se asocia. Se presenta el caso de una paciente con cáncer de mama tratado con cirugía, quimioterapia y radioterapia, asintomática durante el seguimiento y en la que metástasis óseas múltiples son detectadas a partir de una elevación del marcador CA 15.3. La hormonoterapia es el tratamiento pautado inicialmente con buena respuesta y tolerancia. Dicho tratamiento logra estabilizar las lesiones óseas durante 7 años y es precisamente al suspenderlo cuando aparecen nuevas lesiones también a nivel óseo detectadas de nuevo ante un incremento del marcador CA 15.3. La terapia hormonal pautada de nuevo vuelve a conseguir estabilizar las lesiones.

PALABRAS CLAVE: **Cáncer de mama, metástasis óseas, marcador tumoral CA 15.3, hormonoterapia**

SUMMARY

Bone metastases are involved in a 65-75% of advanced metastatic breast cancer cases. Tumoral markers (CEA, CA 15.3) are useful in the follow-up and evaluation of response to treatment. Hormonal therapy is the optimal treatment option in low grade metastatic breast cancer due to low toxicity and general long term good response. We present a breast cancer case treated with surgery, chemotherapy and radiotherapy. The patient was asymptomatic during the follow-up and multiple bone metastases were diagnosed as a result of an increased CA 15.3 marker found. Hormone therapy was the recommended initial treatment with good response and tolerance. Bone lesions remained stabilized for 7 years but after treatment suspension new bone lesions appeared. CA 15.3 marker had increased again. Reintroduction of hormonal therapy achieved again the stabilization of the lesions.

KEY WORDS: **Breast carcinoma, bone metastasis, CA 15.3 tumoral marker, hormonal therapy**

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 90% de los pacientes con cáncer mueren de metástasis (1). El hueso es el tejido diana de metástasis en el 65-75% de los casos de cáncer de mama, en los cuales la mediana de supervivencia se estima de 24 a 36 meses (2). Las metástasis óseas pueden ser osteolíticas u osteoblásticas siendo más prevalentes las primeras y presentando a veces ambas características. Las consecuencias de las metástasis óseas incluyen dolores refractarios a analgésicos convencionales, osteólisis que puede conllevar compresión medular, fracturas patológicas y trastornos metabólicos.

Por un lado, esta avidéz por el tejido óseo se explica por la irrigación propia de los huesos donde resulta fácil que las células queden retenidas en los sinusoides vasculares (3), y por otro lado, los huesos albergan gran variedad de tipos celulares y un medio rico en factores de crecimiento, citoquinas y quimoquinas que, además de la atracción que ejercen sobre las células, constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular (4). El propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento como IGF-1, FGF, PDGF y TGF- β (5). Determinadas citoquinas (MCP-1, MIG, VEGF) pueden manipular el microambiente óseo para facilitar la colonización celular cancerígena (6).

Las pruebas de imagen empleadas en el diagnóstico de metástasis óseas incluyen radiografías simples, gammagrafía ósea, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computarizada (TAC) y tomografía por emisión de positrones (PET). La gammagrafía presenta la ventaja de conseguir una imagen esquelética total, pero se ve limitada por la frecuencia de falsos positivos debidos a la activación de áreas osteoblásticas inducidas por diversas enfermedades benignas. La RMN, TAC o PET, por su elevado coste, se utilizan ante dudas en el diagnóstico.

La hormonoterapia, los bifosfonatos, la radioterapia y la cirugía son las herramientas terapéuticas más relevantes en el abordaje de las metástasis óseas. En el cáncer de mama metastásico de bajo grado, el tratamiento hormonal es la opción terapéutica más acertada debido a la baja toxicidad y a la alta probabilidad de respuesta generalmente de larga duración a la que se asocia. La radioterapia y la cirugía ortopédica-traumatológica presentan beneficios en la disminución de los síntomas y en la mejora de la calidad de vida.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 44

años que acude a consultas de patología mamaria tras palparse un nódulo en la mama izquierda 3 años atrás. No refiere ningún antecedente personal ni familiar de interés. En la exploración, se aprecia un tumor de 3,0 x 3,5 cm en cuadrante infero externo de la mama izquierda que provoca retracción cutánea, palpándose una adenopatía axilar homolateral de 1 cm, sin otros hallazgos relevantes.

Se realiza cuadrantectomía más linfadenectomía axilar como tratamiento inicial. El resultado anatomopatológico es de carcinoma de mama pobremente diferenciado con infiltración perineural y permeación vascular. Los receptores de estrógenos y progesterona son positivos. Existe metástasis en 9 de los 10 ganglios axilares aislados. Ante estos resultados, se completa el tratamiento con radioterapia y quimioterapia con 6 ciclos de Ciclofosfamida-Metotrexate-Fluorouracilo, finalizando el mismo a los 6 meses de la cirugía.

En la Unidad de Patología Mamaria se realiza seguimiento semestral los cinco primeros años con anamnesis, exploración física y analítica (hemograma, coagulación, bioquímica y marcadores tumorales CEA y CA 15.3), mamografía anual y densitometría ósea bianual en caso de hormonoterapia con inhibidores de la aromatasa. Posteriormente, el control se efectúa anualmente con las mismas medidas.

En esta paciente, durante 5 años los controles posteriores permanecen sin evidencia de enfermedad, con el marcador CA 15.3 y CEA en límites normales. Sólo destaca en la exploración un nódulo de 0,5 x 1 cm en la mama izquierda a los 2 años. La PAAF (punción aspiración con aguja fina) de dicha lesión informa de tejido fibroadiposo y se mantiene estable en exploraciones posteriores. Siete años después de la cirugía se detecta una elevación del marcador CA 15.3 de 32,4 UI/ml (0-28,00 UI/ml). El estudio de extensión con gammagrafía ósea y RMN posterior muestra metástasis óseas en calota, clavícula derecha, acromion derecho y columna cervico-dorsal.

Tras revisión ginecológica sin hallazgos y comprobación de estado hormonal premenopaúsico, se pauta tratamiento con Tamoxifeno 20 mg diarios, permaneciendo clínicamente asintomática en el seguimiento posterior. La gammagrafía ósea presenta, 2 años después del inicio de la hormonoterapia, una hipercaptación patológica en escápula izquierda y articulación sacroilíaca derecha compatible con posible proceso infiltrativo óseo (Figura 1). Estas lesiones se mantienen estables, con ligera mejoría esporádica, en las revisiones anuales durante 6 años (Figura 2).

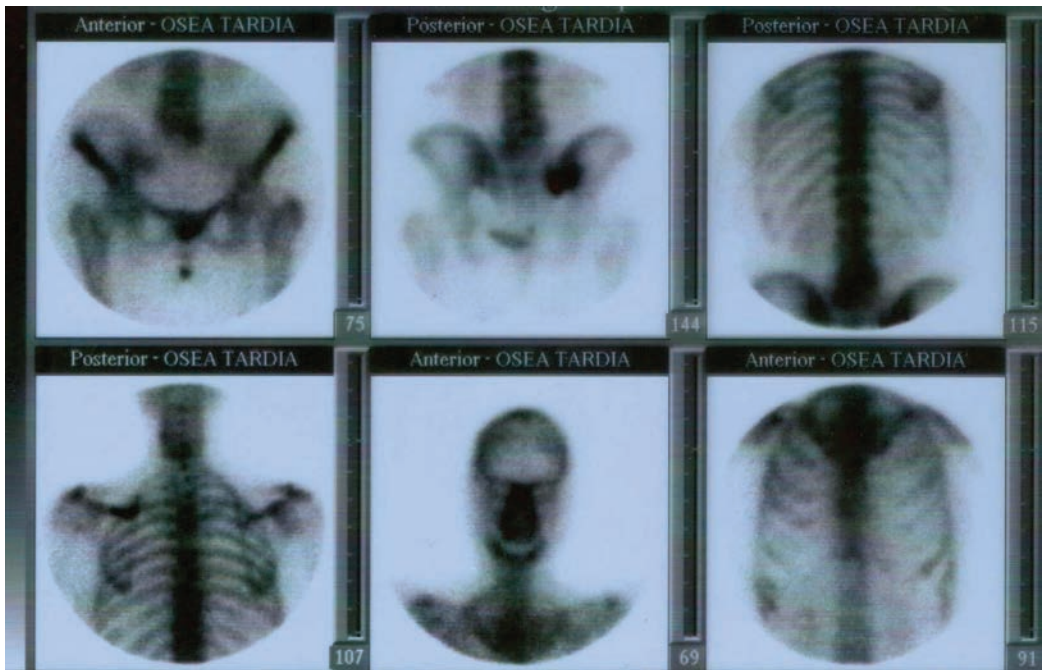


Figura 1. Gammagrafía ósea. Hipercaptación patológica en escápula izquierda y articulación sacroilíaca derecha compatibles con proceso infiltrativo óseo. Distribución irregular del trazador en raquis en probable relación con cambios degenerativos.

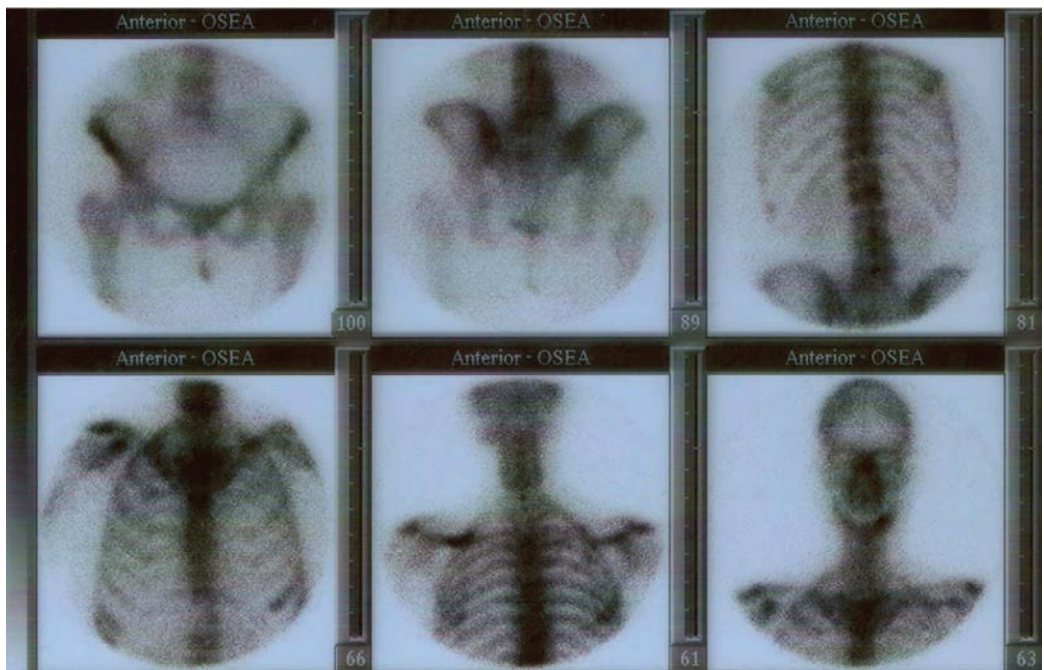


Figura 2. Gammagrafía ósea. Captación en escápula izquierda, a nivel de la cresta ilíaca y de dudosa valoración en raquis, que impresionan de infiltración ósea. Discreta mejoría respecto a exploración previa desde el punto de vista gammagráfico.

Tras 7 años de estabilización, se decide suspender la hormonoterapia a la vista de la evolución clínica y analítica favorable y ante una RMN sin hallazgos sugerentes de metástasis. Un año después de la suspensión de la terapia hormonal, siguiendo la paciente asintomática, se detecta nueva elevación de CA 15.3 (37,8 UI/ml). El estudio de extensión sólo muestra cambios degenerativos en columna. El seguimiento sucesivo muestra un ascenso progresivo del marcador hasta 45,6 UI/ml. Al año aparecen en la RMN imágenes sugestivas de metástasis tratadas y lesiones blásticas en D8 y S1 sugestivas de metástasis de nueva aparición (Figura 3 y 4). La biopsia ósea confirma el diagnóstico de metástasis de cáncer de mama.

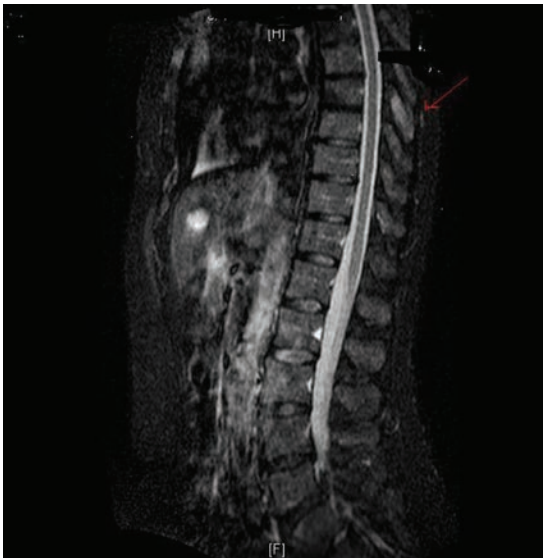


Figura 3. Secuencia STIR. Imagen de lesión blástica, hiperintensa en apófisis espinosa de D8.

Ante tales hallazgos, se pauta de nuevo hormonoterapia con Letrozol 2,5 mg diarios y ácido Zoledrónico 4 mg en perfusión intravenosa durante 15 minutos (diluido con 100 ml de NaCl 0,9% o glucosado al 5%) cada 3-4 semanas. La paciente se encuentra clínicamente estable en el momento actual. Los marcadores tumorales se han normalizado y las pruebas de imagen muestran estabilidad.

DISCUSIÓN

Los avances alcanzados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en los últimos 10-15 años han sido exponenciales. Actualmente, los inhibidores de la aromatasa son el tratamiento



Figura 4. Aparecen en RMN imágenes sugestivas de metástasis tratadas (señal heterogénea con infiltración grasa en algunas vértebras) y lesiones blásticas hipointensas en T1, a nivel de S1.

de primera línea en el cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos (7). El incremento en la supervivencia libre de enfermedad que aportan estos fármacos los convierten en un tratamiento adyuvante clave en mujeres con cáncer de mama y receptores hormonales positivos. Si además se trata de una paciente con metástasis óseas múltiples, con el impacto en el pronóstico que ello supone, su perfil de escasa toxicidad los convierte en la mejor opción terapéutica en estas pacientes (7,8).

Este es el caso de la paciente descrita, que presenta un tumor con receptores hormonales positivos, y en la que han aparecido metástasis sólo de tipo óseo, aunque múltiples, pasados los dos primeros años desde el diagnóstico. Al tratarse de una paciente que ha permanecido asintomática, tratamientos como la radioterapia o la cirugía ortopédica carecen de sentido. Además el caso descrito había experimentado muy buena respuesta a la primera línea de hormonoterapia, lo que supone un valor predictivo favorable a la repetición de dicha terapia. Es destacable el hecho de que la hormonoterapia logre estabilizar las lesiones óseas durante 7 años en el caso presentado, siendo precisamente al suspenderlo cuando aparecen nuevas lesiones también a nivel óseo.

Los marcadores tumorales más empleados en el cáncer de mama son el CEA y el CA 15.3 (antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato

15.3). El marcador CA 15.3 es más específico a nivel ginecológico y puede elevarse de forma significativa en carcinomas de mama y ovario, aunque puede también incrementarse por otras patologías (insuficiencia renal o hepatopatías crónicas). La utilidad de dichos marcadores está en el seguimiento de las pacientes y en la valoración de la respuesta al tratamiento. Elevaciones por encima del rango considerado normal por el laboratorio pueden correlacionarse con la aparición de diseminación de la enfermedad y obliga a realizar un estudio de extensión. La combinación de CEA y CA 15.3 permite diagnosticar precozmente hasta el 65% de las recidivas tumorales de 3 a 12 meses antes de la aparición de síntomas (9).

En la paciente del caso descrito, fueron los incrementos en el CA 15.3 los que sembraron la alerta pues permaneció asintomática durante todo el seguimiento. La elevación de los marcadores ocurrió después de suspender la hormonoterapia y la posterior estabilización de los mismos refleja la adecuada respuesta al tratamiento.

El ácido Zoledrónico se pautó en esta paciente ante la evidencia de que puede retrasar y reducir los eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (disminución del dolor y de la hipercalcemia, menor necesidad de radioterapia y cirugía sobre futuras fracturas), tanto por mecanismo de acción común con los bifosfonatos como por efecto citolítico (10,11). Existen estudios con resultados contradictorios sobre el efecto del ácido Zoledrónico adyuvante en el pronóstico del cáncer de mama, pero varios estudios recientes revelan un efecto potencial beneficioso en la supervivencia libre de enfermedad en postmenopáusicas (12,13).

Basado en los efectos probados de protección ósea, las nuevas guías de tratamiento recomiendan el uso rutinario de bifosfonatos para prevenir la pérdida ósea durante la terapia endocrina adyuvante (14).

CONCLUSIÓN

Los inhibidores de la aromatasa son un tratamiento clave en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas gracias a su buena respuesta y escasa toxicidad. Los marcadores tumorales tienen utilidad tanto en el seguimiento como en la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005;5:591-602.
2. Mohla S, Weibacher KN, Cher ML, Oyajobi BO, Poznak CV, Clohisy DR. Third north american symposium on skeletal complications of malignancy: summary of the scientific sessions. *Cancer* 2003;97:719-25.
3. Kahn D, Weiner GJ, Ben-Haim S, Ponto II, Madsen MT, Bushnell DL, et al. Positron emission tomographic measurement of bone marrow blood flow to the pelvis and lumbar vertebrae in young normal adults. *Blood* 1994;83:958-63.
4. Mundy GR, Chen D, Zhao M, Dallas S, Xu C, Harris S. Growth regulatory factors and bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:105-15.
5. Hauschka PV, Chen TL, Mavrakos AE. Polypeptide growth factors in bone matrix. *Ciba Found Symp* 1988;136:207-25.
6. Sosnoski DM, Krishnan V, Kraemer WJ, Dunn-Lewis C, Mastro AM. Changes in cytokines of the bone microenvironment during breast cancer metastasis. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:160265.
7. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrón R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal woman with advanced breast cancer: results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
8. Bonnetere J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-57.
9. Uehara M, Kinoshita T, Hojo T, et al. Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in breast cancer. *Int J Clin Oncol*. Oct 2008; 13(5): 447-51.
10. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3314-21.
11. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-44.
12. Yan T, Yin W, Zhou Q, Zhou L, Jiang Y, Du Y, Shao Z, Lu J. The efficacy of zoledronic acid in breast cancer adjuvant therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2012;48:187-95.
13. Gnant M. Intravenous bisphosphonates for breast cancer: Impact on patient outcomes and scientific concepts. *Breast Dis* 2011;33:71-81.
14. Gnant M, Dubsy P, Hadji P. Bisphosphonates: prevention of bone metastases in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2012;192:65-91.