

## CONGRESO VENEZOLANO DE MASTOLOGIA

### CURSO DE LA ESCUELA LATINOAMERICANA DE MASTOLOGIA



*Dr. José Russo*

### Hacia la Mastología del Nuevo Milenio

Casi todas las esperanzas que BRCA 1 y BRCA 2 brindaron en cuanto a disponer de una terapia genética útil para la mayoría de la población, han sido descartadas, pues lo único que se ha logrado efectivamente con estos genes es la realización un diagnóstico para el establecimiento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, mientras que las soluciones, son pocas, por ejemplo, la mastectomía profiláctica, el seguimiento mamográfico o cierta prevención.

Ante esto el Dr. José Russo, Director del Laboratorio de Investigación de Cáncer de Mama del Fox Chase Cancer Center en Filadelfia, Pensilvania-Estados Unidos, planteó ayer que se requiere encontrar nuevos genes que afecten al 95% de los cánceres de mama y no sólo al 5% de las mujeres, que son aquellas con historia familiar. "En nuestro laboratorio tenemos aislado un gen, localizado en el cromosoma 17, el cual podría tener una gran importancia para desarrollar una terapia genética en el futuro. Los datos que tenemos tanto a nivel biológico como molecular, demuestran que se podría revertir el proceso de la carcinogénesis".

Por lo tanto, esto podría constituir la nueva forma de abordaje del cáncer en el próximo milenio y en ello continúa trabajando el Dr. Russo y su equipo.

#### **Estrógenos y Cáncer de Mama**

Se ha demostrado que cuando se administran en gran cantidad o por un período muy largo de tiempo, los estrógenos son carcinogénicos. El Dr. Russo presentó evidencias biológicas al respecto. "En pruebas 'in vitro' tratamos células con estrógenos y observamos que

ocurre una transformación celular y daño genético, lo cual explicaría por qué cierto porcentaje de mujeres que reciben estrógenos por largo tiempo, presentan mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama".

El estrógeno produce una alteración en los genes de los cromosomas 9 y 13, lo que indicaría que hay un daño genético directo. El cromosoma 9 regula la proliferación celular y al ser alterado podría causar una serie de procesos de proliferación y alteración en la glándula mamaria de la mujer, lo cual conlleva a desarrollar un cáncer en un futuro.

Sin embargo, el Dr. Russo planteó que sí existen esperanzas al respecto, pues nuevos datos sugieren que la metabolización de los estrógenos es diferente, dependiendo de ciertas características de la mujer. "Por lo tanto estamos buscando marcadores genéticos que ayuden a diferenciar cómo se metabolizan los estrógenos individualmente, con la finalidad de encontrar la tendencia a desarrollar o no el cáncer. De esta forma, en lugar de jugar a la ruleta rusa, respecto a quien debe o no recibir estrógenos luego de la menopausia, podríamos contar con marcadores que determinen cuál sería la mujer que será afectada y cuál no".

#### **Prevención de Cáncer de Mama**

El Dr. Russo está involucrado profundamente en los proyectos que conformarán la Medicina del siglo XXI, basados en una gran cantidad de conocimientos actuales. "Hemos desarrollado una serie de modelos con los cuales podríamos llegar a prevenir el cáncer de mama en forma total, mimetizando la preñez sin preñez".

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGIA

**Junta Directiva  
1997-1999**

### Presidente

Dr. Pedro Martínez Latuff

### Vice-Presidente

Dr. Eduardo Undreiner

### Secretario

Dr. Ricardo Paredes

### Sub-Secretario

Dra. María Aguilera

### Tesorero

Dr. Alvaro Gómez

### Bibliotecario

Dr. Nelson Hamana

### Vocal

Dra. Mariela Salazar

### Comité Científico

Dr. Luis Betancourt

Dra. Anelisa Careddu

Dra. Urmila Dos Ramos

Dr. Dimas Hernandez

Dra. Morella Rebolledo

Dr. Alberto Urdaneta

Dr. Jorge Pérez

Dr. Augusto Tejada

Dr. José R. Troconis

## TIPS

*Organo Divulgativo Oficial del  
VI Congreso Venezolano de  
Mastología*

### Editor:

TIPS Servicios Informativos, C.A.

*Dirección General y Redacción :*

María Ximena Sánchez Aquique

*Diseño Gráfico:*

María Cristina Rico

TIPS Servicios Informativos, C.A.

Tlfs.: (02) 992.76.72 / 993.28.37

Fax: (02) 992.62.71

Se prohíbe la reproducción total o parcial  
de este material sin la debida autorización  
del editor.

Se ha demostrado que las mujeres con embarazos tempranos, antes de los 24 años de edad, están protegidas de por vida contra el cáncer de mama. "Hemos descubierto una serie de factores hormonales que al ser administrados en forma temprana en modelos experimentales, reducen dramáticamente el proceso de la carcinogénesis".

Este concepto se basa en que la preñez temprana produce una diferenciación de la glándula mamaria y elimina las células susceptibles a la carcinogénesis. "Estamos creando un proceso para diferenciar las células de la glándula mamaria, eliminar las inmaduras y transformar la mama en una glándula madura diferenciada, de tal manera de que quede protegida de por vida." explicó el Dr. Russo.

En la actualidad, están comenzando a realizarse protocolos clínicos en mujeres, con la finalidad de determinar qué efectos tendrá este método en mujeres con cáncer y con metástasis. El objetivo es que en un futuro esto podría aplicarse en mujeres jóvenes.

### Política y Cáncer Mama

La última intervención del Dr. Russo durante la mañana de ayer versó sobre Política y Cáncer de Mama, pues en los últimos 30 años, la intervención de la mujer en Estados Unidos ha logrado cambiar la Cancerología en ese país.

Presentó una revisión respecto a cómo la mujer estadounidense ha influenciado directamente en cuanto a cómo se debe abordar y cómo se deben manejar los fondos para el tratamiento del cáncer de mama.

"A través de un activismo político, las mujeres han conseguido dinero, están canalizando la resolución de ciertos problemas y el Gobierno ha respondido" comentó el Dr. Russo, al poner como ejemplo que en ciertas áreas de Estados Unidos hay una alta incidencia de cáncer de mama y las mujeres han intervenido para que el Gobierno invierta dinero en detectar las razones para dicha incidencia. Es decir, la mujer ha tomado el comando de ciertas situaciones que antes estaban completamente fuera de su alcance.

Probablemente, en Latinoamérica no es posible aplicar las mismas acciones que se han llevado a cabo en Estados Unidos, pero hay mucho que aprender de estas experiencias. "La mujer debe tener una participación más activa respecto a cómo debe protegerse contra el cáncer, cómo hacerse un diagnóstico precoz, tiene que participar en la decisión del tratamiento que se le haga y estar consciente de los problemas epidemiológicos existentes", concluyó el Dr. Russo.

**RP RHÔNE-POULENC**

Rhône-Poulenc Rorer



*Invita el Sábado 16 de Octubre a las conferencias*

*9:40 am. Avances en adyuvancia. Hormono y quimioterapia.*

*11:40 am. Taxanos como tratamiento coadyuvante en pacientes ganglios positivos.*

*Dictados por el Doctor Jean Marc Nabholz, Ph. D.  
Cross Cancer Institute - Canadá.*

*Dr. Román Rostagno*  
**Manejo de Lesiones No Palpables.  
 ¿Biopsias? ¿Seguimiento?**

La mamografía y los métodos convencionales de estudio de la mama para detectar lesiones no palpables son muy sensibles, pero les falta especificidad y confiabilidad. Es decir, su valor predictivo positivo es muy bajo.

Debido a esto, en muchas ocasiones se indica cirugía en lesiones benignas. "Por lo tanto, nuestro objetivo es lograr mayor precisión diagnóstica, para lo cual requerimos de un consenso entre cirujanos, oncólogos, ginecólogos y patólogos, con la finalidad de definir los pasos diagnósticos más adecuados". Así lo expresó ayer el Dr. Román Rostagno, radiólogo argentino responsable de la Fundación Diagnóstico Médico, centro donde se realizan 220 mamografías diarias.

En muchas oportunidades la ecografía permite realizar un mejor diagnóstico, pero se requiere de más herramientas para estudiar lesiones de baja o mediana sospecha de cáncer, para lo cual es posible utilizar punciones diagnósticas con aguja fina o gruesa.

Según el Dr. Rostagno, ante una lesión sospechosa, lo primero que debe hacerse es categorizarla según sus características en bajo, mediano o alto riesgo. "En muchos casos ni siquiera se trata de lesiones, son sólo imágenes radiológicas distintas a las esperables y, por tanto, requieren una mejor evaluación".

En segundo término, en las lesiones de baja sospecha podrían realizarse controles periódicos cada 6 meses y, de no ser posible, debido a ansiedad, angustia o imposibilidad de la paciente, puede hacerse punciones diagnósticas, dependiendo de la lesión y de las herramientas disponibles para ello.

"Si se trata de un nódulo, reconocible ecográficamente, es posible hacer una punción citológica, la cual tiene buena precisión diagnóstica en un 95% de los casos. Si no se cuenta con especialistas entrenados o no está disponible el patólogo, es válido hacer una 'CORE-biopsia' o punción histológica. Si hay

microcalcificaciones es factible realizar punciones por vía esterotáxica, procedimiento radiológico que, con una precisión de un milímetro, permite retirar el material necesario" explicó el Dr. Rostagno, al acotar que estas muestras histológicas brindan una precisión comparable a las biopsias quirúrgicas.

Es importante aclarar que la "CORE-biopsia" tiene un mecanismo distinto al de la mamotomía. La "CORE-biopsia" se realiza agujereando la lesión y es muy útil por vía ecográfica; mientras que en la mamotomía se absorbe material de la lesión. Entonces, para el diagnóstico de nódulos puede utilizarse "CORE-biopsia" y para microcalcificaciones lo adecuado es la mamotomía, y si no está disponible, la solución es realizar una COR-biopsia por vía esterotáxica.

En cuanto a la aguja fina, por vía ecográfica, el Dr. Rostagno sugirió que debería utilizarse como primer método, cuando se trata de un nódulo con características, desde benignas hasta mediamente sospechosas, y debe hacerse conjuntamente con un citopatólogo para evitar tomar muestras insuficientes y/o no representativas.

"Estos métodos se realizan con tanta precisión que nos permiten afirmar que el tumor es benigno y determinar su clase, y no limitarnos a decir sólo que no es maligno. Por lo tanto, en lesiones no palpables, benignas, de baja o mediana sospecha, realizar un punción diagnóstica, disminuye la necesidad de biopsias quirúrgicas" expresó el Dr. Rostagno.

Por último, en las lesiones de alta sospecha, las punciones diagnósticas pueden aportar una gran ayuda al cirujano, en la planificación de la intervención terapéutica. "Por supuesto que, como señalé al principio, las conclusiones respecto a este tema debemos obtenerlas de un consenso con los otros especialistas mastólogos de las distintas procedencias, como patólogos, oncólogos, cirujanos y ginecólogos. Y con todo esto la gran beneficiada será la paciente" concluyó el Dr. Rostagno.

## Dr. Krishna Clough Cáncer de Mama diagnosticado por Microcalcificaciones

El 50% del Instituto Curie de París, Francia, está dedicado al cáncer de mama y el Dr. Krishna Clough, Jefe de Cirugía de dicho centro, compartió ayer su experiencia al respecto.

Cuenta con una de las series más grandes de microcalcificaciones positivas. De 800 pacientes, el 66% tiene calcificación positiva, es decir, presenta un carcinoma intraductal o microinvasivo. La sobrevida es del 92% a los 10 años, y al considerar el carcinoma intraductal la probabilidad aumenta a un 98% a los 10 años. "Esto demuestra que el despistaje de cáncer de mama es útil para salvar vidas, pues se detecta el cáncer en una fase muy precoz" afirmó el Dr. Clough.

Explicó que con el método diagnóstico de las microcalcificaciones se evita la intervención de todo tipo de pacientes, pues con una micro o macro biopsia ambulatoria y si se detectan las calcificaciones, entonces se procede a la operación. "Se trata de un procedimiento ambulatorio, con anestesia local que previene que un gran número de pacientes tengan que ir a cirugía sin una verdadera justificación" señaló el Dr. Clough, al indicar que se está demostrando la ventaja de diagnosticar precozmente el cáncer de mama, con la posibilidad de hacer tratamiento conservador de estos pacientes con radioterapia después de cirugía.

## Dr. Antonio Ribeiro Cáncer de Mama en Embarazo y Lactancia Materna

El pasado miércoles, en el marco del curso de la Escuela Latinoamericana de Mastología, el Dr. Antonio Ribeiro, de Brasil, presentó sus consideraciones respecto al cáncer de mama en embarazo y lactancia. A continuación, el resumen de su conferencia.

"En el período de Enero de 1976 a Abril de 1997, fueron analizadas 46 pacientes portadoras de cáncer de mama asociado a preñez y lactancia. 24 pacientes estaban embarazadas y 22 en período de lactancia.

La media de edad fue 34 años. 17 pacientes tenían historia de cáncer familiar, de las cuales 7 presentaron antecedentes de cáncer de mama. Se presentó una demora en el diagnóstico de 5 meses o más, en el 50% de las pacientes. Un 63,15% (38 pacientes) presentó cáncer en los estadios III y IV. Solamente 9 pacientes presentaban tumores de 3 cm como máximo. Clínicamente, 76% reportó enfermedad axilar positivas.

Solamente 23 pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico con disección axilar. El 52,17% presentó metástasis. El más frecuente tipo histológico fue el carcinoma ductal infiltrante, el cual se presentó en 43 pacientes; una paciente reportó Angiosarcoma, una tuvo Fibrosarcoma y la otra un tumor filodio maligno.

El promedio de sobrevida media fue de 42,4 meses; en 5 años 26,08% y en 10 años 13,04%. Contamos con un "follow-up" del 70% de nuestras pacientes.

Los autores concluyeron que la gravidez y el período de lactancia, en si mismas no son las responsables de un pronóstico peor. Por lo tanto, es muy difícil realizar un diagnóstico con esta asociación.

Frecuentemente, el diagnóstico se realiza en fases avanzadas del cáncer, por lo cual hay un retraso significativo en el inicio del tratamiento.



*El nuevo standard de oro en cáncer de  
mama metastásico.*

*Dr. Adrian Senderowicz*  
**Nuevas Estrategias Terapéuticas en Cáncer de Mama**

El Dr. Adrian Senderowicz, Jefe del Programa de Desarrollo Terapéutico de Nuevas Drogas del Instituto Nacional de Cáncer de Bethesda, Maryland-Estados Unidos, presentó ayer las nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer de mama.

En los últimos 4-6 años se han descubierto nuevas drogas útiles para el tratamiento del cáncer de mama, entre ellas, los Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel), las análogas a la Doxirubicina, Trastuzumab y Capecitabine. "Por lo tanto, actualmente contamos con más opciones para tratar el cáncer de mama. Todavía estamos investigando cuán importante es el aumento de la sobrevida con estos fármacos. Hay evidencias preliminares que sugieren un aumento significativo y se están realizando estudios, a fin de determinar si en terapia combinada se incrementa aún más la sobrevida, por supuesto, tomando en cuenta también la calidad de vida" señaló el Dr. Senderowicz.

Comentó que, particularmente, con Capecitabine, gracias a que es un fármaco de administración por vía oral, no requiere que la paciente sea hospitalizada y, por ende, mejora la calidad de vida per se. "Se trata de una quimioterapia por vía oral, cuyos efectos secundarios son bastante manejables. Además, muchas pacientes con cáncer metastásico presentan problemas para la administración de quimioterapia por vía intravenosa, por lo tanto, Capecitabine representa una alternativa ideal". Respecto a las pacientes en quienes está indicada la administración de este fármaco, el Dr. Senderowicz

señaló que en Estados Unidos está aprobado el Capecitabine en individuos que, previamente, hayan recibido Doxirubicina o un Taxano, sin respuesta satisfactoria. "Pueden presentarse situaciones particulares, en las cuales es posible administrar Capecitabine antes de un Taxano, por ejemplo, pacientes en quienes el intervalo entre el tratamiento previo y la recurrencia es más de un año, en ausencia de enfermedad hepática o en pacientes con pocos síntomas, es decir, pacientes con buen pronóstico".

Por otra parte, el Capecitabine ha demostrado su utilidad en cáncer de colon, siendo que es igual o mejor que el 5-fluorouracilo y Leucovorina, requiriéndose menos hospitalizaciones, aumentando la sobrevida en forma significativa y con menores efectos adversos.

"Entonces, existen nuevas drogas para el tratamiento del cáncer metastásico, como el Capecitabine que aumenta la sobrevida, tiene muy bajo nivel de toxicidad y disminuye la morbilidad del cáncer de mama y de tumores en otras zonas del organismo. Es importante acotar que los trasplantes de médula ósea no son útiles en el cáncer de mama y que en un futuro el manejo de este tipo de pacientes cambiará mucho respecto a las modalidades actuales, pues nos vamos a basar más en el nivel molecular y bioquímico del tumor, gracias a lo cual lograremos un abordaje más individualizado de la paciente", concluyó el Dr. Senderowicz

*Dr. Marco Grecco*

## Márgenes Quirúrgicos en Cáncer de Mama

El Dr. Marco Grecco, Director de la Unidad de Mastología del Instituto de Tumores de Milan-Italia, intervino ayer con la finalidad de exponer su experiencia respecto a los márgenes quirúrgicos en cáncer de mama.

Explicó que el problema de la cirugía conservadora radica en el porcentaje de recidivas, el cual es muy variable (del 2% al 50%), dependiendo del tipo de tratamiento, la clase de tumor y del tiempo de observación de la paciente operada.

“Ante esta situación, se considera que para reducir el porcentaje de recidivas, es útil el examen de márgenes quirúrgicos, a través de un criterio de valoraciones. Sin embargo, dicho criterio no está científicamente comprobado y ha reportado muchos resultados contrastantes. Considero que este problema se debe más a la biología del tumor que a su multicentricidad, sus dimensiones o a la corrección del tratamiento aplicado” señaló el Dr. Grecco.

Entonces, el estudio de márgenes quirúrgicos no representa un indicativo suficiente del estado de la enfermedad. “Es decir, cuando los márgenes son positivos es indispensable la intervención quirúrgica, pero cuando los mismos son negativos, ello no significa que se ha erradicado completamente el cáncer.

Por lo tanto, cuando la paciente no responda al tratamiento, es mucho más efectivo estudiar la biología del tumor que evaluar los márgenes quirúrgicos negativos o positivos”, concluyó el Dr. Grecco.

*Dr. Mark Pegram*

## El Rol Emergente del Anticuerpo Monoclonal Humanizado anti HER-2 en el Manejo del Cáncer de Mama

Desde 1992, el Dr. Mark Pegram, de la Universidad de California, Los Angeles - Estados Unidos, ha estado trabajando en la investigación del receptor HER-2, participando en los estudios clínicos desde las fases I, II y III.

El gen HER-2 está involucrado en la patogénesis del cáncer de mama, haciendo que el tumor crezca de una forma más agresiva. Una vez que los investigadores comprendieron la biología de este gen, determinaron la causa del crecimiento acelerado del cáncer. A partir de este conocimiento fue más fácil construir una terapia que atacase este gen y así interrumpir el desarrollo de las células cancerosas.

“Trastuzumab constituye la novedosa terapia que interfiere con el HER-2. Se trata de una nueva clase de droga, pues es un anticuerpo monoclonal. Hay que

 **TAXOTERE**<sup>®</sup>  
docetaxel

+ Doxorubicina

*La mejor  
asociación en  
cáncer de mama.*

recordar que los anticuerpos normalmente nos ayudan a combatir infecciones, pero en este caso en lugar de luchar contra una enfermedad viral, el anticuerpo ha sido modificado para combatir el cáncer de mama. La belleza de este sistema es que no es quimioterapia, no tiene ninguno de los efectos secundarios de la misma, no produce náuseas, vómitos ni alopecias. Es muy fácil de administrar y asimilar porque es un anticuerpo natural” explicó el Dr. Pegram.

Esta buena respuesta se debe a que el organismo está acostumbrado a tener estos anticuerpos. Trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo humanizado, completamente humano, sin partes de genes de ratas, caballos o cabras, como ocurría en el pasado. De allí, su baja tasa de efectos secundarios, pues no se trata de un agente extraño al organismo.

“Como terapia única, Trastuzumab (Herceptin) beneficia aproximadamente a un tercio de las pacientes, pues se calcula que este grupo tiene alteración del gen HER-2, las cuales tendrán una reducción significativa de más del 50% y prolongarán su sobrevida en 6 meses aproximadamente. En cuanto a su utilidad en combinación con quimioterapia, incrementa la duración de las respuestas y aumenta la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, lo cual es un gran avance, pues muy pocas drogas en la historia, han probado su capacidad de aumentar la sobrevida en cáncer metastásico” comentó el Dr. Pegram.

Este incremento en la sobrevida, causado por Trastuzumab (Herceptin), al ser combinado con quimioterapia, se debe a la quimiosensibilidad mediada por receptores. Normalmente, la molécula de ADN es dañada por la quimioterapia, a fin de poder matar la célula, pero en muchos casos el propio ADN se auto-repara antes de que se muera la célula, por ende, se hace resistente a la quimioterapia. Trastuzumab (Herceptin) bloquea el sistema de auto-reparación de las células tumorales. “Esto afecta directamente a las células del cáncer de mama que tienen el receptor HER-2, es decir, las células normales no son afectadas por el agente. Gracias a ello, disminuyen los efectos adversos” acotó el Dr. Pegram.

Aclaró que sólo existe una excepción a esta regla, pues se ha determinado que la administración de Trastuzumab con Doxirubicina incrementa los daños al miocardio, por lo tanto no es recomendable utilizar estas dos drogas en forma concomitante. Es preferible utilizar Herceptin con Taxanos.

“Deseo enfatizar que es posible examinar a los pacientes, con la finalidad de detectar la presencia de HER-2 y así comprobar quienes se pueden beneficiarse de Herceptin. Aproximadamente el 25% a 30% de las pacientes de cáncer de mama pueden tener la alteración en este gen” concluyó el Dr. Pegram.



**Herceptin<sup>®</sup>**

**Trastuzumab**

anti-HER<sup>2</sup> monoclonal antibody

**Primer Anticuerpo  
Monoclonal  
Humanizado dirigido  
específicamente  
a los tumores que  
sobre-expresan  
la proteína HER <sup>2</sup>**



**PRODUCTOS ROCHE, S.A.**

Edificio Roche, Av Diego Cisneros, Los Ruices

Caracas 1071 - Venezuela

Teléfono: 02 239.51.11, Fax 235.14.18

Producto de Servicio