



Sociedad
Venezolana
de Mastología

Prevenir es vivir...

CARTA **MASTOLÓGICA**

ORGANO DIVULGATORIO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGIA



**Marcadores
Biológicos
del Cáncer
de Mama**

**Cirugía Preservadora
en el Cáncer de Mama
Localmente Avanzado**



Editorial

LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGIA EN TIEMPO DE DIFICULTADES

Apreciados colegas, asociados y amigos de la Sociedad Venezolana de Mastología, los estatutos de nuestra sociedad imponen la necesidad de transmitir de manera actualizada a los médicos y el público en general, aspectos relevantes en relación a las enfermedades de la glándula mamaria y en particular el cáncer. Percibimos dos problemas fundamentales cuando nos enfrentamos a nuestra realidad actual sobre el problema del cáncer de mama.

El primero es de orden estadístico y se relaciona a la percepción que tenemos, aunque sin confirmación, que el cáncer de mama es la primera causa de enfermedad maligna y mortalidad, en la mujer venezolana superando al del cuello uterino. Los resultados estadísticos actuales colocan al cáncer de mama en segundo lugar, pero existe la posibilidad que estemos frente a un subregistro de la enfermedad.

Lo preocupante no es necesariamente que ocupe el primer lugar, sino que un número muy significativo de estas pacientes, sean diagnosticadas en una etapa avanzada de la enfermedad, cuando es palpable y con precarias posibilidades de curación.

La situación ideal es que el diagnóstico sea realizado en etapas tempranas, antes que se palpe el tumor; esto implica necesariamente que las técnicas imagenológicas y sus equipos, así como los médicos encargados de interpretarlas, sean los adecuados. Es este uno de los aspectos fundamentales en los cuales esta sociedad científica tendría que enfocarse.

El segundo problema es de carácter gerencial en el más amplio sentido de la palabra. El estado venezolano, el de ahora y el de siempre no ha reconocido en esta enfermedad maligna la verdadera problemática que representa y el tremendo impacto que tiene sobre muchas mujeres venezolanas y sus familias, cuando la madre es afectada por un cáncer de mama.

No se ha realizado en Venezuela en relación al cáncer de mama un programa nacional de diagnóstico y tratamiento, auspiciado por el Ministerio de salud, como se ha hecho con el cáncer de cuello uterino. Probablemente radica allí la causa de que este último haya disminuido su incidencia y causal de mortalidad en nuestras mujeres.

Las sociedades científicas relacionadas con este importante problema de salud, Mastología, Oncología, Radioterapia, Patología, etc., debemos avocarnos a estudiar estrategias de diagnóstico y tratamiento, que como un **PLAN NACIONAL CONTRA EL CÁNCER DE MAMA**, sea presentado al gobierno venezolano, quien es en definitiva el que cuenta con los recursos económicos y organización necesarios para ejecutarlo.

Como Sociedad Científica no podemos y no queremos pensar que una situación económica comprometida en nuestro país, sea la justificación para no dar las respuestas que tantas mujeres venezolanas solicitan desesperadamente. Tampoco pueden los médicos que de alguna manera y en diferentes especialidades se relacionan con la enfermedad, así como tampoco puede hacerlo la Industria Farmacéutica, las diferentes casas comerciales vinculadas al problema y las ONG que se relacionan con la enfermedad.

En concreto, hoy proponemos una idea para realizar una verdadera lucha contra el cáncer de mama en Venezuela, así como un día se propuso para el cáncer del cuello uterino.

Necesitamos un **PLAN NACIONAL CONTRA EL CÁNCER DE MAMA**.

Dr. Jorge Uribe. Presidente de la Sociedad Venezolana de Mastología.

Junta Directiva

2009-2011

Presidente

Dr. Jorge Uribe

Vicepresidente

Dr. Ricardo Ravelo Pagés

Secretario

Juan Carlos Rodríguez

Sub-secretario

Dr. Augusto Tejada

Tesorera

Dra. Jemcy Jahon

Bibliotecaria

Dra. Josepmilly Peña Colmenares

Vocal

Dr. Eduardo Undreiner

Reglamento de Publicación: Carta Mastológica es una publicación periódica auspiciada por la Sociedad Venezolana de Mastología cuyo fin es la difusión de información sobre avances recientes en el área mastológica. Para tal fin, se publica información epidemiológica-prevenición y despistaje, tratamiento quirúrgico, radiante y sistémico (quimioterapia, hormonoterapia y otros), por lo que se ha dividido esta publicación en cuatro secciones. **Normas Generales de Publicación**

1. Serán aceptados artículos originales, de revisión, epidemiológicos, análisis de temas controversiales y sobre casos clínicos de relevancia. Todos los artículos serán revisados y aprobados para publicación por un Comité de Redacción creado para tal efecto.
2. Por razones de espacio, deben ser resumidos, presentados en hojas blancas tamaño carta (no más de 4 páginas) a doble espacio, letra tamaño doce y con no menos de 2.5 cm de margen a ambos lados.
3. Los artículos originales deben seguir el siguiente orden: título, autores, resumen, introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.
4. Todos los trabajos deben tener bibliografía y en caso de más de seis referencias se deben indicar con un asterisco las 5 más importantes, las cuales aparecerán en la publicación, mencionando que existe bibliografía adicional que estará disponible para los interesados. Para las referencias bibliográficas deben seguirse las normas internacionales (ISO/R 77:1958). Deben ser numeradas de acuerdo a su aparición en el texto, y su numeración podrá ser modificada si son más de seis.
5. Las tablas deben ser sencillas, pequeñas, con líneas a doble espacio e identificadas con números romanos. Las figuras (gráficos) deberán identificarse con números arábigos. En el texto se citarán las correspondientes tablas o gráficos. En cada trabajo no debe existir más de 2 tablas y/o gráficos.
6. No se usarán abreviaturas a excepción de aquellas reconocidas internacionalmente.
7. Los productos o drogas aparecerán con su nombre genérico, evitando nombres comerciales.
8. No serán editados artículos aparecidos en otras publicaciones, y en caso de suceder esto, el comité de redacción se reserva las medidas a tomar.
9. Los trabajos serán enviados a la Sociedad Venezolana de Mastología, torre del Colegio de Médicos del Distrito Federal, Santa Fe Norte, piso 2, oficina 2.



Marcadores biológicos del cáncer de mama: su importancia en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico

Autores: Vidaurreta M; Veganzones S; Rafael S; Maestro M. L.

Marcadores tumorales tisulares en el cáncer de mama

Estos marcadores no circulan en sangre, se expresan a nivel celular. No son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico y como indicadores de una determinada terapia.

En la iniciación del cáncer desempeñan un papel fundamental dos clases de genes (protooncogenes y genes supresores) implicados en diversas funciones dentro del control normal del ciclo celular incluidas, la proliferación, la estabilidad genómica, la apoptosis y la diferenciación celular. Los protooncogenes activan el crecimiento, mientras que los genes supresores lo inhiben. Los protooncogenes, cuando sufren alteraciones, pueden convertirse en oncogenes capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Las mutaciones pueden hacer que el oncogén produzca un exceso de proteína estimuladora del crecimiento, o una forma hiperactiva de ésta. Los genes supresores de tumores, por el contrario, contribuyen al desarrollo del cáncer cuando las mutaciones lo anulan funcionalmente. La falta de proteína supresora funcional priva a la célula del freno que impide el crecimiento desmesurado (1).

Entre estos marcadores se incluyen los receptores esteroideos, p53 y c-erbB-2/neu, como los más frecuentemente estudiados.

Receptores de estrógeno y progesterona

Los receptores de estrógeno (RE) son detectables en el 50-85% de los cánceres de mama. Esta presencia se relaciona directamente con la edad de la paciente y con el estado menopáusico. Los receptores de progesterona (RP) raramente aparecen en ausencia de los RE (5% de las pacientes). Por razones que no están claras, la correlación con la edad y el estado menopáusico es débil o está ausente (2).

La presencia de RE en el cáncer de mama, y particularmente la presencia de ambos RE y RP, identifica tumores que presentan alta probabilidad de responder al tratamiento hormonal. El 60% de las pacientes con tumores RE positivos responden favorablemente a la terapia y aumenta al 70-75% cuando ambos receptores son positivos. En menos del 10% de los cánceres con RE negativos se obtiene respuesta al tratamiento. La cuantificación de los RE es el factor más importante para predecir la respuesta a la hormonoterapia.

Sin tener en cuenta la afectación ganglionar, los estudios clínicos indican que las pacientes con receptores tumorales positivos presentan una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una mayor supervivencia global (SG) (3).





Oncogén c-erbB-2/neu

El erbB-2 (también llamado HER2 o neu) es un gen localizado en el cromosoma 17q23. La oncoproteína, codificada por el oncogén c-erbB-2, presenta una estructura clásica de receptor de factor de crecimiento. La amplificación del gen y/o su sobreexpresión proteica están implicadas en la tumorigénesis del 20 al 40% de todos los cánceres de mama (4,5).

En general, los estudios que relacionan la amplificación del oncogén c-erbB-2 con peor pronóstico, lo hacen en las pacientes con cáncer de mama y afectación ganglionar. Además del valor pronóstico del marcador, investigaciones recientes han mostrado el beneficio terapéutico de un anticuerpo monoclonal, denominado trastuzumab, dirigido específicamente contra el dominio extracelular del c-erbB-2. La determinación de la alteración del oncogén identifica a las pacientes con enfermedad metastásica que se beneficiarían de un tratamiento con trastuzumab (6).

En este momento la ASCO, en su última reunión, ha acordado recomendar la determinación rutinaria del c-erbB-2 como marcador predictivo de una terapia específica y no recomienda su determinación sólo con fines pronósticos.

Gen supresor p53

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13, cuyo producto es una fosfoproteína de un peso molecular de 53 kD. El gen p53 humano tiene 20 kb y presenta 11 exones. La principal función de p53 es preservar la integridad del genoma. En las células con mutaciones en el gen p53 o en ausencia de éste, la replicación del DNA prosigue en presencia de un daño genómico y se generan clones de células genéticamente aberrantes (7).

Se han analizado diferentes mutaciones, sobre todo en la región central de la proteína p53, que confieren un pronóstico diferente de acuerdo con la localización de la mutación. De hecho, estudios recientes han asociado ciertas mutaciones específicas en p53 con un peor pronóstico en el cáncer de mama (8).

Distintos autores consideran que las alteraciones en p53 representaban un factor pronóstico independiente en las pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar (9).

BIBLIOGRAFIA

1. The neu-oncogene: signal transduction pathways, transformation mechanisms and evolving therapies. *Oncogene*, 1994; 9:2109-2123.
2. The predictive value of estrogen and progesterone receptors concentrations on the clinical behavior of breast cancer in woman. *Cancer*, 1986; 57:1171-1180.
3. Receptors. In: Harris J.R (eds.: Hellman S, Henderson I.C, Kinne D.W). *Breast Diseases*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987:210.
4. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987; 235:177-182.
5. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res.*, 1990; 50:4332-4337.
6. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1990; 8:103-112.
7. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res.*, 1994; 54:4855-4878.
8. Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. *Nat. Med.*, 1995; 1:1029-1034.
9. Validation of p53 accumulation as a predictor of distant metastasis at 10 years of follow-up in 1400 node-negative breast cancers. *Clin. Cancer Res.*, 1996; 2:2007-2013.



María Luisa Maestro de las Casas

Sección de Genómica. Reproducción Asistida Sección Análisis Clínicos Servicio Hospital Clínico San Carlos / Martín Lagos s /n 28040 Madrid. Biología Molecular.



Cirugía preservadora en el cancer de mama localmente avanzado.

Dra. Sheila Medina, Dr. Álvaro Gómez Rodríguez.

El cáncer de mama localmente avanzado representa un grupo heterogéneo de tumores que van desde los de crecimiento lento hasta los rápidamente agresivos, y son clasificados por la asociación americana del cáncer en: aquellos tumores operables en el momento de la presentación de la enfermedad, TNM (T3N0M0, T3N1M0), y aquellos con enfermedad inoperable en el momento de la presentación clínica (T3N2M0, estadios IIB, IIC Y el carcinoma inflamatorio de la mama). (1)

La cirugía preservadora no es el tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado, sobre todo por el riesgo elevado de recurrencia locoregional y posibles desventajas en la sobrevida de la paciente. (4). En recientes años ha incrementado el número de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que son tratadas con cirugía preservadora posterior a la quimioterapia neoadyuvante. (5)

En el consenso realizado en la clínica Leopoldo Aguerreverre en 1997, por un grupo multidisciplinario establecieron que se puede plantear una cirugía preservadora en pacientes con Estadio IIB, si hay una reducción en el tamaño del tumor después de la quimioterapia de inducción al igual que en algunas pacientes con enfermedad más avanzada si hay una respuesta patológica completa. (2), Sin embargo, existen series que debaten el control locoregional en estas pacientes, en vista que han atribuido la falla, a la asociación de lesiones in situ e invasivas multifocales alrededor del tumor (3).

La quimioterapia primaria presenta beneficios no sólo en aumentar la tasa de sobrevida, sino que también, puede incrementar la proporción de pacientes que pueden ser tratados con cirugía preservadora; numerosos estudios aleatorios y no aleatorios han demostrado convincentemente que la quimioterapia primaria puede hacer que, aquellas pacientes con indicación de mastectomías se les pueda realizar cirugía preservadora con un buen control locoregional (4).

La respuesta patológica completa definida como la ausencia de tumor invasivo o no en la mama y región axilar, removido en el momento de la cirugía parece ser el mayor factor de predicción de la sobrevida en estas pacientes. (6).

El estudio NSABP B-18 randomizado comparo la quimioterapia adyuvante con la neoadyuvante en 1523 pacientes divididos en dos grupos con tumores resecables estadios I a IIIA clasificados por edad, tamaño clínico e imagenológico del tumor y estado axilar antes o después de recibir 4 ciclos de adriamicina ciclofosfamida determinando el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida global, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos; si embargo en el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante hubo diferencias significativas en la realización de cirugía preservadora. (7). Por esta razón y como conclusión de la serie de estudios randomizados de importancia como el NSABP - 27 (8), European Organization for Research and treatment of cancer (EORTC) 10902 (9), Petrov Institute (10) y Roy Marsden (11), quienes compararon el uso de quimioterapia pre y postoperatoria establecieron a pesar del uso de diferentes esquemas de quimioterapia y la variación de estadios clínicos, que la administración de neoadyuvancia aumenta de manera significativa el porcentaje de cirugías preservadoras a pesar que no hubo diferencias significativas en el tiempo libre de enfermedad o sobrevida global.

Reportes previos han establecido que aproximadamente un 20 % a 25 % de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado pueden ser tratados con cirugía preservadora(12), en el Hospital Oncológico Padre Machado la cirugía preservadora se realizó en el 10 % de los casos de CMLA(13). Para la serie reportada del Instituto Oncológico Luis Razetti, de 249 pacientes tratados con cáncer de mama estadios III, entre 1988 y 1992, se realizó cirugía preservadora en el 3 % de los casos (14).



Los estudios de extensión antes y después de la quimioterapia de inducción son indispensables, y los criterios de selección de las pacientes a realizarle cirugía preservadora son los mismos que los de aquellas pacientes que no necesitan neoadyuvancia (5), estos incluyen:

- 1.- Tumor primario único de 4 centímetros o menos o dos tumores primarios en el mismo cuadrante que no superen los 4 centímetros de diámetro.
- 2.- Ausencia de microcalcificaciones múltiples o extensas.
- 3.- No invasión cutánea.
- 4.- Relación mama tumor acorde a un buen resultado estético postoperatorio.
- 5.- Estatus axilar NO o N1.
- 6.- Sin contraindicación a la radioterapia (enfermedad vascular del colágeno).

La medición de la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante se debe medir con el ultrasonido, con mayor sensibilidad si se utiliza el ultrasonido doppler, la mamografía la cual es superior al examen clínico en predecir la respuesta clínica completa aunque no es muy segura en determinar la respuesta patológica completa.(15). La resonancia magnética nuclear antes y después de la quimioterapia de inducción puede identificar dos tipos de extensión del tumor, una forma dendrítica y otra forma concéntrica, siendo útil en identificar los pacientes candidatos a cirugía preservadora. (16), sin embargo la RMN tiene baja especificidad y por lo tanto en alteraciones o distorsiones de la arquitectura o persistencia de microcalcificaciones es imperativo realizar confirmación histológica antes de decidir realizar mastectomía (17). Por lo tanto es necesario de más estudios para establecer el rol de la resonancia magnética en las pacientes que reciben neoadyuvancia. (18). Se ha utilizado el tatuaje del tumor previo a la quimioterapia neoadyuvante y en algunas series se evidencio posterior a la cirugía preservadora hasta 91% de márgenes negativos. (19).

La radioterapia postoperatoria es mandatoria en el tratamiento multidisciplinario de estas pacientes, en aquellas tratadas con cirugía preservadora se indica in boost a la mama disminuyendo las recidivas locales. (20)

En estudio realizado en el Hospital Oncologico Padre Machado la recurrencia local fue de 6,25% ;el tiempo promedio de seguimiento fue de 40,2 meses, con una tasa actuarial de sobrevida total y libre de enfermedad a los 5 años de 85 % y 73 %, respectivamente.

Podemos concluir que en pacientes seleccionadas con cáncer de mama localmente avanzado con respuesta clínica y patológica total a la neoadyuvancia, son susceptibles a realizar cirugía preservadora sin modificar su tiempo libre de enfermedad o sobrevida global.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.I. 2007.
- 2 Consenso Reunión multidisciplinaria Clínica Leopoldo Aguerreverre 11 de abril 1997.
- 3 Moneer M, Ismael S, Khaled H, El-Gantery M, Zaghloul MS, El-Didi M. A new surgical strategy for breast conservation in locally advanced breast cancer that achieves a good locoregional control rate: Preliminary report. Breast. 2001;10(3):220-224.
- 4 Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The MD Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol. 2004;22(12):2303-2312.
- 5 Mallika Tewari, Arvind Krishnamurthy, Hari S, Shukla. Breast Conservation in locally advanced breast in developing countries: Wise or Waste. Surgical Oncology 2009; 18, 3-13.
- 6 Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early stage breast cancer: opportunities to assess tumor response. Lancet Oncology 2006; 7: 869-74.



Dra. Sheila Medina. Cirujano Oncólogo. Profesora de la cátedra de anatomía I U. C .V.

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez. Cirujano Oncólogo. Ex-presidente de la Sociedad Venezolana de Mastología.



Eventos Nacionales e Internacionales

FECHA	EVENTO
14 - 15 de Mayo 2010	VI Conferencia de Mastología Ceclines www.ceclines.com
16 - 18 de Junio 2010	12th Milan breast cancer conference www.breastmilan
19 de Junio 2010	Manejo de las lesiones no palpables de la mama Hotel Melia Caracas
15-17 de Julio 2010	XXXVIII Jornada Aniversaria de la Clínica Leopoldo Aguerrevere
11 de Septiembre	Hormonas y su relación con la glándula mamaria Hotel Eurobuilding
20-22 de Octubre 2010	16th World Congress of Senologic International Society. Valencia. España. www.congresomundialsis.com
10 -13 de Noviembre 2010	XIV Congreso Venezolano de Oncología www.oncología.org.ve
9-12 de Diciembre 2010	33st San Antonio Breast Cancer Symposium www.sabcs.org

Filgrastima 300 mcg/ml

Filgrastima es una colonia de granulocitos factor estimulante (G-CSF) analógico utilizado para estimular la proliferación y diferenciación de los granulocitos. Filgrastima se produce por tecnología de ADN recombinante.



- Incrementa o recupera los contajes de neutrófilos. ⁽¹⁾
- Reduce neutropenia en pacientes con neoplasias. ⁽²⁾
- Disminuye la necesidad de antibióticos en pacientes tratados únicamente con terapia citotóxica. ⁽²⁾
- Alta seguridad y eficacia según estudios clínicos. ⁽¹⁾
- Actividad biológica similar al del G-CSF endógeno humano. ⁽¹⁾

- 1- Kim, BS et al., The randomized and active control comparative open phase III study to evaluate the effectiveness and safety of LEUKOKINE (filgrastim, rhGCSF) for the neutropenia induced by chemotherapy in advanced cancer patients Korean J.BRM 10:131-140, 2000.
- 2- Data on File.

Filgrastima 300 mcg/ml Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con Neutropenia asociada a quimioterapia citotóxica en neoplasias no mieloides.

Posología: 5 a 20mcg/kg/día vía S.C., comenzando al día siguiente de la finalización de la quimioterapia. Advertencias: No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna. No administrar concomitantemente con terapia citostática y radioterapia. Precauciones: Debe realizarse evaluaciones periódicas hematológicas. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Menores de 18 años. Reacciones Adversas: Cardiopulmonar: Hipotensión transitoria, Disnea, Derrame pleural y pericárdico, Arritmia Cardíaca. Sistema Nervioso Central: Cefalea. Hematológicas: Trombocitopenia, Anemia. Gastrointestinales: Náuseas, Vómitos, Diarrea. Piel: Rash, Reacciones Anafilácticas. Otros: Fiebre, Dolor músculo-esquelético: Citostáticos. Presentaciones: Solución inyectable. Estuche con 5 frascos-ampollas de 1 ml correspondiendo a 30 millones de inidades (300mcg) de Filgrastima. Registrado en el M.P.P.S. bajo el N° P.B. 1095

Oli Med Casa de Representación, C.A. RIF.: J-30665280-9.

Avenida Principal de Las Mercedes con Calle Mucuchies, Edificio Centro Summum, Piso 2, Ofic. 2-D. Zona Postal 1060. Caracas - Venezuela. Teléfonos: [58-212] 993.7264/6424. Fax: [58-212] 993.6412. e-mail: info@oli-med.com • www.oli-med.com

Línea Oncológica

