

Carta Mastológica

Órgano Divulgatorio de la Sociedad Venezolana de Mastología

No. 3 Año 2010. Ejemplar No. 30



**Sociedad
Venezolana
de Mastología**

Prevenir es vivir...

DETECCIÓN DE MICROMETÁSTASIS
por reacción en cadena de la polimerasa en pacientes
con ganglio centinela negativo

MANEJO DE LAS MT DEL GANGLIO CENTINELA (GC)
en cancer de mamas. Cambiando Paradigmas

EL SENO Y LA SENOLOGÍA O MASTOLOGÍA

Patricinado por



Oli Med

Humanizando La Salud
+30665280-9



Editorial



Dra. Josepmilly Peña Colmenares

Bibliotecaria de la Sociedad Venezolana de Mastología

Junta Directiva 2009 - 2011

Presidente
Dr. Jorge Uribe

Vicepresidente
Dr. Ricardo Ravelo Pagés

Secretario
Dr. 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-prevención 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 12 y con no menos de 2,5 cm de margen en 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 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 publicación 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.

Evolución es el conjunto de transformaciones o cambios a través del tiempo que ha originado la diversidad de formas de vida que existen sobre la Tierra a partir de un antepasado común. Ese sería el término de evolución biológica, entonces será adecuado hablar de evolución quirúrgica? Yo creo que sí. El archivo médico más remoto proviene del ANTIGUO EGIPTO, en donde se han encontrado varios papiros, uno de los que más información contienen en lo que a enfermedades de la mama se refiere, es el Papiro de Edwing Smith, encontrado en Tebas en 1862. Data de unos 1600 años A.c., siendo el nº 45 tal vez el registro más antiguo de Cáncer de mama y está titulado como INSTRUCCIONES EN TORNO A TUMORES SOBRE LAS MAMAS, e informa al explorador de que una mama con una tumoración caliente al tacto, es un caso que no tiene tratamiento; y es así como se describe en la antigüedad, en la Grecia clásica, en el periodo greco-romano, medioevo; renacimiento, los múltiples procedimientos que fueron variando desde, quemar la lesión con fuego hasta extirparla mediante instrumentos cortantes, permaneciendo estos, vigentes por más de 2000 años.

En el año 1900, la técnica de Halsted es considerada el método primario de tratamiento de los cánceres operables, permaneciendo durante más de 80 años, no obstante con la Radioterapia, Quimioterapia y Hormonoterapia, llegamos a la época de la Preservación de la mama y posteriormente de la axila, y con ello el advenimiento de la técnica del **Ganglio Centinela**, si a eso añadimos los avances de biología molecular, pareciera que los factores pronósticos probados del cáncer de mama fueran a ser desplazados, y es cuando comenzamos a estudiar con detenimiento ese único ganglio abocándonos a su estudio histopatológico, pues una de las grandes interrogantes de la última década fue ¿qué hacer con una micrometástasis? Sin tener todavía una respuesta concreta de ello, surge gran cantidad de nomogramas para tratar de predecir su comportamiento y quedamos gratamente sorprendidos cuando Giuliano presenta en el ASCO 2010 el informe de los resultados del Z0011, mediante el cual informa que dependiendo de determinados factores, quizás en un futuro no haga falta hacer disección axilar en una macro metástasis de un ganglio centinela.

Sin darnos cuenta pareciera paradójico, que lo que inicio Halsted basado en el concepto anatómico de enfermedad, como una cirugía que actualmente nos parece agresiva, un siglo después retornamos, al mismo concepto anatómico propuesto por Virchow y Halsted, a través del ganglio centinela, lo que nos lleva a preguntarnos ¿evolucionamos con un mismo principio?, o citando la frase de un conocido escritor "... regresamos al punto de partida sin saber que volvemos a la meta". Todavía falta mucho que precisar sobre el ganglio centinela, y el papel de este en pacientes con quimioterapia, por lo que, nuestra meta debe circunscribirse a desarrollar una visión amplia en el estudio del ganglio centinela, en virtud de las nuevas opciones que progresivamente se presentan en esta época donde la tecnología juega un papel fundamental.

La Sociedad Venezolana de Mastología a través de su Junta Directiva, invita a todos sus miembros a la revisión de la página Web (www.svmastologia.org), donde encontrarán información de interés, aprovechando la oportunidad para desearles una Feliz Navidad y un año lleno de éxitos en la consecución de nuevos proyectos.

Dra. Josepmilly Peña Colmenares



DETECCION DE MICROMETÁSTASIS POR REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN PACIENTES CON GANGLIO CENTINELA NEGATIVO

AUTORES:

A. MORENO, J.M. ROMAN, I. CAMPOS, M.J. MERCHAN, JUANA BRENES,
M. MAESTRO, M. VEGANZONES, J. CARDONA, L. FORGE, V. FURIO, J.A. VIDART.

CENTRO: HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA. UNIDAD DE PATOLOGIA MAMARIA. SERVICIO DE GINECOLOGIA. SERVICIO DE BIOLOGIA MOLECULAR. SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR. SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha incluido tradicionalmente la disección axilar para la detección de metástasis axilares, ya que este es el factor predictivo más importante de que disponemos. Sin embargo, existe otra forma de obtener los mismos resultados sin añadir a la paciente la morbilidad que ocasiona la disección axilar completa: se trata de la biopsia del ganglio centinela, técnica que ha revolucionado el tratamiento del cáncer de mama en la última década¹.

La técnica del ganglio centinela en el carcinoma de mama estadios I y II, es ya una técnica definitiva: solo en el caso de que el ganglio centinela resulte positivo para tumor, se realiza la disección axilar, lo que la reduce a un 30% aproximadamente en estos estadios².

La principal tarea para el anatomopatólogo es investigar posibles metástasis en el ganglio centinela. Esta investigación debe ser realizada aún con más atención de la usual, puesto que un falso negativo puede hacer que se omita la disección axilar y por lo tanto no lograr un buen control loco regional, objetivo primordial de la cirugía. Hasta hace algún tiempo, el estudio de todos los ganglios disecados comprendía 2 ó 3 secciones de cada ganglio, que se teñían con Hematoxilina-eosina siendo muy difícil realizar estudios exhaustivos de todos ellos, ó dirigir el esfuerzo diagnóstico a uno ó dos ganglios específicos³.

Hoy en día esto es posible localizando el ganglio centinela, primer ganglio de drenaje de la mama en una paciente específica en un momento dado, con una máxima fiabilidad y mínima morbilidad.

El estudio del ganglio centinela utilizando inmunohistoquímica constituye un indudable avance en el diagnóstico de metástasis axilares, que incrementa el porcentaje (hasta en un 10-20%) de detección frente al estudio rutinario con hematoxilina-eosina. Su estudio ha desembocado en la nueva clasificación de tumores TNM en que se incluye la categoría iqm+ indicando que la metástasis hallada lo ha sido por métodos de inmunohistoquímica².

El estudio del ganglio centinela utilizando análisis molecular: Se trata de una técnica de elevada sensibilidad (incremento de un 84% a un 93%), fiabilidad (incremento de un 95% a un 98%), bajo porcentaje de falsos negativos (7,2%) y adecuado coste/beneficio que se ha reflejado en la nueva estadificación (AJCC) como categoría mol+; sin embargo, no conocemos la relevancia de su impacto como factor predictivo del comportamiento tumoral⁴. La técnica de PCR, consiste en detectar micro metástasis ampliando

mRNA que se expresa en las células tumorales, mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Estas moléculas de mRNA deben ser específicas de células tumorales, no deben existir en células propias del ganglio⁵. Para intentar determinar la relación de la detección de micro metástasis por PCR con otros factores pronóstico tumorales, se ha diseñado un estudio prospectivo, de cohortes, incluyendo 240 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama precoz.

MATERIAL Y METODOS

I. SUJETOS DE ESTUDIO. SELECCIÓN DE LAS PACIENTES

Se incluyeron 240 pacientes diagnosticadas de carcinoma invasor mamario en el período 2004-2009, incluyendo el carcinoma micro invasor, menor de 30 mm en el momento de la cirugía, y sin enfermedad clínica axilar. También se incluyeron casos de carcinoma localmente avanzado con respuesta parcial ó completa a la neoadyuvancia en la mama y completa en la axila. La clasificación de las pacientes según su estadio se basó en el sistema del AJCC (American Joint Committee on Cancer ,2003.) (Tabla 1: criterios de inclusión).

II. TECNICA.

a. MEDICINA NUCLEAR

El día previo a la intervención quirúrgica se realizaron la inyección de Tecnecio 99 m por el Servicio de Medicina Nuclear.

b. CIRUGIA

Inyección de Azul de Metileno: Se inyectaron 4 cc de azul de metileno en el cuadrante súpero-externo de la mama afectada en los casos con migración del tecnecio no satisfactoria, según la técnica posteriormente establecida en el documento de Consenso de la Sociedad Española de Senología, 2006. Tras la resección del ganglio centinela, este se remitió al servicio de anatomía patológica para su estudio intra operatorio en todos los casos, y se actuó según el resultado: en los casos en que se objetivó la presencia de enfermedad a nivel axilar se realizó linfadenectomía axilar clásica.

c. ANATOMIA PATOLOGICA. ESTUDIO DIFERIDO

La porción restante de cada ganglio seccionó en 3 partes, y cada una identificada para el análisis posterior:

1. Estudio diferido del ganglio centinela: Hematoxilina-Eosina
2. Estudio diferido del ganglio centinela : Inmunohistoquímica



d. GENÉTICA MOLECULAR. ESTUDIO DIFERIDO

Se realizaron 10 estudios de control sobre ganglios linfáticos normales de pacientes sanas. Tras la validación de la técnica esta se aplicó a las 240 pacientes que son sujetos del presente estudio.

Técnica: extracción de RNA:

La extracción del RNA de cada una de las muestras se realizó siguiendo las indicaciones del RNAasy Mini Kit (Qiagen). Solo las muestras que presentaban las bandas 28S y 18S del RNA ribosómico eran usadas en las técnicas de RT-PCR.

Determinación de mama globina y CR-19.

Para la determinación de mama globina y CK-19 se emplearon 5 µl de B51 de RNA. Los primeros empleados en la RT-PCR fueron: Sense 5'CAA ACG GAT GAA ACT CTG AGC AAT GTT GA y AntiSense 5'TCT GTG AGC CAA AGG TCT TGC AGA en el caso de la mama globina y Sense: 5'AGA TGA GCA GGT CCG AGG TTA y AntiSense 5' CCT GAT TCT GCC GCT CAC TAT CA en la determinación de la CK-d e cada uno de los primeros. Se realizó la retro transcripción y la amplificación en una sola reacción. El análisis de los productos amplificados se realizó en un gel de poliacrilamida al 12 %.

RESULTADOS

I. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACION ESTUDIADA

la. Variables cuantitativas no agrupadas

En la tabla 2 se analizan los datos del estudio descriptivo. La edad media de la población estudiada fue de 55,8 años con DS 11,9, y rango de 25 a 82 años. El tamaño medio de las lesiones fue de 15,62 mm. Con DS7,34 y rango 5-45 mm. El seguimiento medio tras la intervención fue de 24,20 meses, con DS8,81 y rango de 11-52 meses, con supervivencia libre de enfermedad del 98,8% al final del estudio.

lb. Variables cualitativas (tabla 3)

El estudio de PCR fue positivo (1) en 30 (12,5%)... En general, se estableció la categoría (1) para los resultados positivos para cada variable, objetivando pacientes sin resultado para la variable BCL2 (85,8%), y no observándose para las demás variables.

TABLA 1: CRITERIOS DE INCLUSION EN EL ESTUDIO

1. Pacientes diagnosticadas de cancer invasor de mama
2. Pacientes diagnosticadas y tratadas en HCSC.
3. Período de reclutamiento: 2004 – 2008
4. Tamaño del tumor menor o igual a 30 mm.
5. Tamaño menor ó igual a 30 mm tras neoadyuvancia.
6. N clínico negativo (N0)
7. Ecografía axilar normal
8. Técnica de ganglio centinela.
9. Biopsia diferida del ganglio centinela tras parafina, negativa.
10. Migración satisfactoria de radioisótopo

II. SENSIBILIDAD DEL ANALISIS MOLECULAR DEL GANGLIO CENTINELA (fig.3)

El estudio de PCR incrementó la sensibilidad del estudio de 89% a 93,5% ($p=0,021$) y la fiabilidad diagnóstica mejoró del 95,5% al 98,7% ($p=0,031$). Se produjo un aumento en el diagnóstico de metástasis axilares del 0% (hematoxilina-eosina) al 12,5% (PCR) siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0023$). (Fig.3). El porcentaje de pacientes diagnosticadas de enfermedad axilar aumentó en un 12,5%. (fig.3).

III. RELACION DE LOS FACTORES CLINICOPATOLOGICOS CON LA DETECCION DE MEÁSTASIS EN GANGLIO CENTINELA POR REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (fig.4-7)

En las gráficas siguientes se determinan las relaciones que se han observado entre el resultado de la PCR y los diferentes factores anatomopatológicos y clínicos clásicos.

Se objetivó una clara relación entre el Ki67 tumoral y la determinación de PCR. Siendo llamativo, que el 91% de las pacientes con Ki67<25% presentaron PCR en el ganglio centinela negativa. ($p=0$), (Fig4)

No se objetivó relación estadísticamente significativa con otros factores tumorales, como el estado de los receptores hormonales, el Bcl2, ó el *cerb2neu*.

Sin embargo, se estableció una relación clara con el grado de malignidad, de forma que el 34,4% de las pacientes grado III presentaron afectación del ganglio centinela. Esto es muy interesante por el reducido grupo que constituye el grupo de pacientes grado 3; en este estudio se detectó un 8,6% de pacientes grado II con metástasis axilares por PCR.

Esto es de indudable aplicación clínica, ya que la mayor parte de las pacientes son clasificadas como grado II, por lo tanto formando parte de una grupo indeterminado de pacientes; en este caso, la detección de PCR en el ganglio centinela determinaría el grupo de riesgo (un 8,6% de pacientes, $p=0$) de afectación a distancia con mayor exactitud. (Fig. 5).

Aunque el tamaño tumoral estudiado como variable cuantitativa se relacionó con la detección de metástasis axilares por PCR, no se corroboró en el estudio del tamaño tumoral como variable cualitativa. Lo mismo se observó con la edad de la paciente en el momento del diagnóstico. En cuanto a la multifocalidad, se objetivó un incremento de detección de enfermedad axilar en estas pacientes (29,2% vs. 10,6%, $p=0,018$). Esta relación no se pudo establecer con la multicentricidad. (Fig. 6).

IV. CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO

Las pacientes que recibieron neoadyuvancia se desglosan por separado en la tabla 5 (N=16). Estas pacientes se sometieron a linfadenectomía tras la biopsia del ganglio centinela. La detección del ganglio centinela presentó en esta muestra un índice de falsos negativos del 5,5%. Se observó una mejoría en este resultado en la aplicación de la técnica de PCR, ya que disminuyó este índice hasta 2,6%, al corresponder un 62% de estas pacientes a casos en los que se objetivó enfermedad residual en la linfadenectomía, con ganglio centinela negativo para malignidad y positivo para PCR.

DISCUSION DE RESULTADOS

El primer objetivo de la estadificación en cáncer es clasificar las pacientes en cuanto a la biología tumoral en grupos en relación con la agresividad del tumor y su extensión, para facilitar el tratamiento y valorar el pronóstico de la paciente¹¹. En el caso del cáncer de mama es la afectación a nivel axilar el factor más determinante. Dado que la biopsia del ganglio centinela ha desplazado a la linfadenectomía, se trata de obtener la máxima información de dicho ganglio centinela¹². El estudio inmunohistoquímico consiguió aumentar el porcentaje de pacientes con diagnóstico afectación axilar, pero el estudio molecular fue claramente más eficaz. En este estudio se ha enfocado la atención en las pacientes en las que no se había detectado afectación axilar por métodos clásicos, demostrando que dichos métodos son inexactos y claramente insuficientes, y que la información aportada por la determinación de micro metástasis en el ganglio centinela por PCR no se puede obtener estudiando otros factores anatomopatológicos tumorales clásicos. El estudio biomolecular permite la detección de micro metástasis mediante una técnica más fiable que las aportadas por la anatomía patológica, y los resultados que presentamos son similares a otros en la literatura¹⁰, aunque en este trabajo el tamaño poblacional es mayor.

Los resultados presentados en este estudio demuestran que en un porcentaje no desdeñable de pacientes (12%) existen metástasis axilares que no han sido detectadas por otros métodos. Ello evidencia una existencia de enfermedad que debería conocerse de forma que estas pacientes se beneficiasen de tratamientos alternativos. Hay estudios que han demostrado el aumento de recidiva local en pacientes con micro metástasis¹¹, e incluso la posterior detección de enfermedad en ganglios no centinela, lo que plantearía de indicación de linfadenectomía en estos casos^{12,13}.

Sin embargo, el significado pronóstico de las pacientes sin metástasis en el estudio por hematoxilina-eosina, y con micro metástasis por técnicas moleculares es desconocido, y su manejo es muy controvertido¹², ya que algunos casos se han comunicado como posibles falsos positivos por contaminación de la muestra¹⁴⁻¹⁶. El problema al que nos enfrentamos es la posible indicación de plantear tratamientos agresivos a estas pacientes. Primero sería necesario conocer su capacidad predictiva del riesgo de recidiva y muerte, y su correlación con otros factores pronóstico conocidos¹⁷. De la misma forma es particularmente interesante la falta de correlación de la aparición de metástasis axilares en el estudio molecular con la detección de micro metástasis por otros métodos como la inmunohistoquímica¹⁸, y con factores de mal pronóstico en el tumor primario^{19,20} es decir, la presencia de enfermedad axilar no es previsible mediante el estudio de factores tumorales, sólo la determinación por PCR puede señalar a estas pacientes en la mayor parte de los casos. La relación del resultado de la cuantificación de PCR y la de Ki67 es excepcional, ya que el Ki67 mide la aneuploidía tumoral y esto parece estar en relación con una mayor agresividad tumoral por lo tanto, también se observaría para la detección de PCR en el ganglio centinela negativo de malignidad por otros métodos. Así mismo se

**TABLA 2: MATERIAL Y METODOS:
AGRUPACION DE VARIABLES CUANTITATIVAS**

VARIABLES	GRUPOS	CATEGORIAS	RESULTADOS
EDAD	1	0-35 años	
	2	36-65 años	
	3	66-100 años	
TAMAÑO TUMOR	1 (T1a)	0-5 mm	
	2 (T1b)	6-10 mm	
	3 (T1c)	11-19 mm	
	4 (T2)	20-29 mm	
	5 (T2)	39-49 mm	

objetivó un incremento de detección de enfermedad axilar en pacientes con multifocalidad (29,2% vs. 10,6%, $p=0,018$). Esta relación no se pudo establecer con la multicentricidad, y por lo tanto, sería interesante seguir con el estudio para determinar el potencial de la multifocalidad como factor de mal pronóstico tumoral. No se han encontrado estudios que investiguen esta correlación. Para conseguir que esta población fuera representativa de la población general desde un punto de vista demográfico, se incluyeron 16 casos de carcinoma localmente avanzado de la mama, que correspondería a un 6,6% del total de la población. En estos casos concretamente, a pesar de las ya planteadas limitaciones del estudio de biopsia del ganglio centinela en los carcinomas localmente avanzados, la sensibilidad, la fiabilidad y el valor predictivo negativo han resultado similares a los conocidos en la literatura.²¹ En cuanto al grupo de pacientes con carcinoma localmente avanzado, la mejora observada para detectar enfermedad residual en el ganglio centinela, y por lo tanto para demostrar enfermedad residual tras la quimioterapia, es un dato esperanzador. Por ello, es de indudable interés científico aumentar la muestra de pacientes de este grupo, así como su seguimiento.

TABLA 3. RESULTADOS: ESTUDIO DESCRIPTIVO. VARIABLES CUALITATIVAS

Variables	N	%
Estudio de biología molecular PCRRT	30	12,5
Características radiológicas		
- Micro calcificaciones	32	13,3
- Nódulo	208	86,7
- Multicentricidad	20	8,3
- Multifocalidad	24	10,0
Tipo de cirugía		
- Mastectomía radical modificada	44	18,3
- Cirugía conservadora	196	81,7
- Neoadyuvancia	16	6,7
Tipo tumoral		
- Lobulillar	10	4,2
- Tubular	1	,4
Grado de malignidad		
- Grado1	57	23,8
- Grado2	151	62,9
- Grado3	32	13,3
Inmunohistoquímica		
- Cerb (2+ ó 3+)	92	38,3
- Bcl2 (+)	15	6,3
- Ki (>25%)	30	12,5
- Receptor de progesterona (>50%)	168	70,0
- Receptor estrogénico (>50%)	157	65,4
Seguimiento		
- Libre de enfermedad	237	98,8
- Metastasis a distancia	3	1,3

Bibliografía del artículo en la página siguiente ▶



Bibliografía del Artículo Anterior

1. Kujit, A.C. Voogd, L.V. van de Poll-Franse, L.J.E.E. Scheijmans, M.W.P.M. van Beek and R.M.H. Roumen The prognostic significance of axillary lymph-node micro metastases in breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology* 2005, V31, 5: 500-505.
2. Aisha Rivers and Nora Hansen Axillary Management After Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients *Surgical Clinics of North America*, 2007; V87, 2: 365-377.
3. Mark C. Kelley, Nora Hansen and Kelley M. McMasters Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *The American Journal of Surgery*, 2004; V188, 1: 49-61
4. B. A. Gusterson. The new TNM classification and micrometastases *The Breast*, 2003, V12, 6:387-390
5. Estado actual de la técnica de biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama A Moreno Elola. P Gasca. J M Román. F Sánchez-Alonso. A Aguilar. M Escudero. *Toko Gin Pract.* 2001;60:387-93.
6. Taback B, Hashimoto K, Kuo CT, Chan A, Giuliano AE, Hoon DSAm J Pathol Molecular lymphatic mapping of the sentinel lymph node. 2002;161:1153-61
7. Sakaguchi M, Virmani A, Dudak MW, Peters GN, Leitch AM, Saboorian H, Gazdar AF, Euhus DMAnn Clinical relevance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Surg Oncol* 2003;10:117-25
8. Samir Hidar, Mohamed Bibi, Hédi Khairi Sentinel node biopsy in breast cancer: Time has come to systematically perform it before planned axillary clearance *The Breast*, 2010 V19 :;65-66
9. Baker M, Gillanders WE, Mikhitarian K, Mitas M, Cole DJAm The molecular detection of micrometastatic breast cancer. *J Surg* 2003 Oct 186:351-8
10. Backus J, Laughlin T, Wang Y et al. Identification and characterization of optimal gene expression markers for detection of breast cancer metastasis. *J Mol Diagn* 2005; 7:327-336.
11. C.S.E. Bulte, M. van der Heiden-van der Loo, A. Hennipman . Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2009, V35, Issue (1):25-31.
12. G.H. Sakorafas, J. Geraghty and G. Pavlikis The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer *European Journal of Surgical Oncology*, 2004; V30, 8: 807-816.
13. T.H.K. Leidenius, J.H. Viromen, M.S. Riihelä, L.A. Krogerus, T.S. Toivonen, K.A.J. von Smitten and P.S. Heikkilä. The prevalence of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with sentinel node micrometastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2005;V31, 1: 13-18M.
14. Bostick PJ, Huynh KT, Sarantou T, Turner RR, Qi K, Giuliano AE, Hoon DSInt Detection of metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer patients by multiple-marker RT-PCR. *J Cancer* 1998; 79:645-51.
15. Schulze R, Schulze M, Wisnick A, et al. Tumor cell contamination of peripheral blood stem cell transplants and bone marrow in high-risk breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:1223-8.
16. Vannucchi AM, Bosi A, Glinz S, et al. Evaluation of breast tumour cell contamination in the bone marrow and leukapheresis collections by RT-PCR for cytokeratin-19 mRNA. *Br Haematol* 1998;103:610-7.
17. Aisha Rivers and Nora Hansen. Axillary Management After Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients *Surgical Clinics of North America*. 2007. V87, (2): 365-37.
18. Gerber B, Krause A, Muller H, et al. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other J Clin Oncol 2001;19:1468-75.prognostic factors. *J Clin Oncol* 2001;19:960-71.
19. Peter Blumenkrantz, Pat W. Whitworth, Kenneth Deck, Anne Rosenberg, Douglas Reintgen, Peter Beitsch, Anees Chaggar, Thomas Julian, Sukamal Saha, Eleftherios Mamounas, Armando Giuliano and Rache Simmons Sentinel node staging for breast cancer: intraoperative molecular pathology overcomes conventional histologic sampling errors. *The American Journal of Surgery*. 2007; V194(4): 426-432
20. Gipponi, G. Canavese, R. Lionetto, A. Catturich, C. Vecchio, A. Sapino, D. Friedman and F. Caffero The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases. *European Journal of Surgical Oncology*, 2006; V32(2):143-147M
21. Carolien H.M. van Deurzen, Birgit E.P.J. Vriens, Vivianne C.G. Tjan-Heijnen, Elske van der Wall, Mirjam Albrechts, Richard van Hilligersberg, Evelyn M. Monnikhof, Paul J. van Diest. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review *European Journal of Cancer*, 2009, V45,(18): 3124-3130

MANEJO DEL LAS MT DEL GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA CAMBIANDO PARADIGMAS

Dr. Jorge Uribe. Cirujano Oncólogo-Mastólogo. Presidente de la Sociedad Venezolana de Mastología.



Hace apenas dos meses finalizó la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y en ella se reportaron las conclusiones de dos de los trabajos (ACOSOG) más esperados por la comunidad médica, que trata de manejar de manera adecuada la situación del cáncer de mama. La primera información importante esta resumida en el Abstrac Z0010, presentado por R Cote y A Giuliano. El objetivo del trabajo fue evaluar el pronostico de las micro metástasis a GC y Medula Ósea (MO), detectadas por IMH y cuya valoración inicial por HE fue negativa. Fueron 5.539 pacientes con Ca de mama T1-T2 N0M0. Los resultados mostraron micro metástasis en un 10,5% de los GC y 3.0% de las MO.

Cuando analizaron estos resultados de acuerdo a la Sobrevida General, solo las micro metástasis de la MO, tuvo un impacto negativo, no así las de los ganglios centinelas. La conclusión del trabajo es que no hay indicación alguna de realizar IMH para detectar micro metástasis en pacientes con GC negativo por HE y que las micro metástasis de MO tiene un afecto adverso en cancer de mama. El segundo trabajo, el Z0011 fue presentado por Armando Giuliano, como sabemos Giuliano fue el introductor desde hace mas de 12 años, de la técnica del ganglio centinela usando un colorante, esto ha representado una de las modificaciones en las técnicas quirúrgicas de mas rápida y universal aceptación en el manejo de la axila, al evitar la morbilidad ocasionada por la disección axilar convencional cuando los ganglios eran reportados como negativos en la biopsia per-operatoria o definitiva. Sin embargo la Disección Axilar, continua siendo el Gold Estándar de las pacientes con GC positivos, tiene un adecuado control local pero su efecto sobre la sobrevida general no está claramente definido. El estudio Z0011, tiene como objetivo comparar el comportamiento de las pacientes con metástasis identificadas por HE a GC con o sin DA y sin agregar RT. Cabe destacar que no fueron pacientes con micro metástasis.

Fueron 891 pts. con Ca de mama T1-T2NoMo, con 1 o 2 GC positivo a quienes se realizo Lumpectomia y RT tangencial solo a la mama.

El resultado del estudio mostro que no había ninguna diferencia en la sobrevida general entre los 2 grupos. Giuliano manifestó que en ese estudio no se había podido demostrar beneficio en la realización de una DA en pacientes con enfermedad ganglionar limitada a no más de 2 GC positivos por HE. En el grupo de no disección axilar hubo un discreto incremento en la recurrencia axilar, la cual luego de ser tratada, tampoco tuvo impacto en la sobrevida general de las pacientes. La mastología moderna, impone una revisión constante del manejo de la axila. Es necesario actualizarnos en los métodos de identificación y evaluación de los ganglios axilares y sus potenciales metástasis, así como el verdadero significado de estas.

La exploración ecográfica de la axila y la paff eco guiada, la utilización de métodos alternativos a los tradicionales de radiofármaco y colorante para la identificación de GC, la información que la genética del tumor proporcione sobre la posibilidad de Mt axilar, la utilización de Nomogramas, que nos ayuden a identificar las pacientes con mayor riesgo de más de 3 ganglios axilares enfermos, son y serán eventos de manejo diario en nuestras pacientes, si se quiere mejorar el nivel mastológico con que interactuamos con ellas.

Lo que definitivamente no puede continuar en la práctica diaria de las pacientes con cancer de mama, es la realización de una disección axilar a todas, sin la identificación adecuada y actualizada de un Ganglio Centinela.



EL SENO Y LA SENOLOGIA O MASTOLOGIA

Dr. Julio Cesar Lacruz Uzcátegui.

Servicio de Ginecología. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

EL SENO

¿Qué es el seno?

Para la Real Academia de la Lengua Española el seno es la mama de la mujer. En el diccionario de ciencias médicas, seno es una cavidad, depresión o espacio hueco. Para Ramón Gómez de la Senna, en su libro "Senos", es un "bouquet" de lilas.

LA MAMA

¿Qué es la mama?

En el diccionario de ciencias médicas, la mama es un órgano par y simétrico de la mujer, formado por las glándulas mamarias y los tejidos blandos que la recubren.

Si los mamíferos se caracterizan por tener mamas y los hombres somos mamíferos, ¿por qué esta diferenciación entre senos y mamas?, si el principio parecen órganos con idénticas funciones. Seno es sinónimo de mama?. Podemos comparar los riñones, el hígado, el corazón o los pulmones de los animales y del hombre, pero no podemos comparar las mamas de los animales con los senos humanos. Esto es lo que voy a intentar demostrar. Las mamas de los animales están formadas por un sistema productor: los alvéolos; unas áreas de almacenamiento de la leche, las cisternas, y una estructura de soporte que son los ligamentos (que permiten a los animales transportar hasta 40 litros de leche almacenada). La anatomía animal diferencia 2 zonas: la de producción y la de entrega. La primera formada por los alvéolos glandulares y la segunda por las cisternas, el canal y el pezón.

Senos y feminidad

Los senos son el máximo exponente de la feminidad desde las culturas prehistóricas en los pueblos primitivos, en las antiguas civilizaciones como la cretense (que se maquillaban los senos, las aréolas y los pezones) o la grecorromana, pasando por todas las épocas artísticas, hasta las obras más representativas de nuestros contemporáneos; la representación más real o más figurativa de los senos es la muestra indiscutible que aquello que tenemos en frente es o quiere representar a una mujer.

Los senos y mitología

El seno está unido a la mitología, gracias al amamantamiento por la diosa Isis del pequeño dios Horus; esté podía vencer cada amanecer a las tinieblas de la noche. La vía Láctea, camino de conexión entre los dioses del Olimpo y los hombres, se formó con la leche derramada del seno de la diosa Hera cuando Heracles se la mordió. También el amamantamiento de parte de un animal al hombre, (amamantamiento de una loba a dos niños "Rómulo y Remo") de donde nació el significado etimológico de "La ciudad de los Ruma" hoy conocida como Roma. Este mismo simbolismo lo encontramos en la religión cristiana. Desde épocas muy tempranas del arte cristiano hay representaciones pictóricas y escultóricas de la Virgen amamantando al

Niño Jesús y de la leche saliendo del seno de la Virgen como fuente de gracia para las almas y los santos.

Senos y fertilidad

¿Porque este simbolismo del seno se ha relegado al aparato genital? Me es propio decir que la representación, la imagen, el sentido, y visión femenina es importante para la mujer y su entorno social en general, predominando para ella por su exteriorización del seno sobre el útero.

Frente a esto, el seno es externo, próximo al corazón, órgano tradicionalmente noble, localizado estratégicamente. Me atrevería a decir que está en el lugar exacto para atraer nuestro campo visual y posteriormente sigue la parte sexual culminando con la fertilidad.

MASTOLOGÍA

Realizando este repaso del valor y significado de los senos, de su diferenciación con la mama y con la teta, hablaré de la mastología, que por definición semántica es el estudio de la mama en toda su amplitud: anatómica, psicológica, maternal, mística, mitológica, social, entre otras. Así tenemos que el estudio de la patología mamaria es muy antiguo; existen documentos egipcios sobre esta materia; el documento médico más antiguo que se conoce, el papiro de Edwin Smith, descubierto en 1862 en Tebas, Egipto, se considera que data de los años 3000-2500 a.c. El libro de cirugía de Abul' Qasim Halaf, de la segunda mitad del siglo X, aporta descripciones y dibujos relacionados al diagnóstico y tratamiento de la patología de la mama. Martín Martínez describe la patología mamaria del hombre y su posible suplantación nutricional. Todos conocemos los trabajos de Pablo Reclus, a finales del siglo XIX, que describió en 6 casos iniciales, que posteriormente elevó a 11, la enfermedad que lleva su nombre. Coetáneo de Reclus fue Williams Halsted, primer cirujano que tuvo el John Hopkins Hospital de la Universidad de Baltimore, que prácticamente eclipsó a Meyer que quizás fue el primero en creer en una base inmunológica para el cáncer de mama. Sin embargo a Halsted se le acredita el mérito original de la mastectomía radical, en vista de su meticolosa y diligente correlación de la fisiopatología del carcinoma de mama con un tratamiento quirúrgico adecuado. Ambos publicaron en 1894 la técnica y los resultados de la mastectomía radical para el tratamiento del cáncer de mama, tratamiento estándar durante muchos años. Me atrevería a decir que está época, se cierra con el cirujano del Columbia de Nueva York a Cushman Haagensen, el último halsteriano hasta que dejó de operar a sus 75 años de edad. Fue una época de aptitudes perfectamente definidas, cartesianas basadas en: inspección, palpación, estudios, anatomopatológicos, tomando solo en cuenta el cáncer como patología mamaria.

A partir de los años sesenta comienza una nueva época. Yo la calificaría como la época de cambios en la mastología. Ch. M. Gross publicó en 1963

su libro "Les Maladies Du Sein". El epílogo presenta su neologismo: senología, palabra que dice tomada del latín y del español. Otro importante personaje es Julio Uriburu, artífice, alma, maestro y primer director de la primera escuela oficial de Patología Mamaria para médicos. Su libro "La Mama", en 2 tomos, dedica el primero a las exploraciones de patología no maligna y plásticas mamarias.

La vieja praxis: inspección, palpación, biopsia, anatomía patológica se enriquece con la introducción de nuevas exploraciones que revolucionan de forma gigantesca y casi diaria nuestros conocimientos: la citología, la ecografía, la termografía, la mamografía y otras exploraciones que en la actualidad están de aplicación selectiva. Hoy en día, existen otras tecnologías que se van implantando progresivamente como la ecografía-Doppler y la Resonancia Magnética (RM), como técnicas complementarias de la mamografía. La introducción de la estereotaxia y la punción guiada por estereotaxia o RM son muy importantes en el diagnóstico de los casos con lesiones no palpables, lo que nos permite mejorar el diagnóstico precoz. A las nuevas exploraciones se unieron los nuevos tratamientos que rompieron con aquella frase tantas veces oída a Spitalier **"No podemos utilizar diagnósticos del siglo XXI y seguir con tratamientos del siglo XIX... '85"**, propiciando esto una mayor utilización de la cirugía mínimamente invasivas como la oncoplastia en base a diagnósticos más frecuentes y precoces. La ejecución de programas de pesquisa o de cribado o screening realizadas y publicadas por varias instituciones de Estados Unidos y el viejo continente, demostraron beneficios a las mujeres, en donde se comenzó a captar mujeres aparentemente asintomáticas.

Todo esto nos ha llevado a que la consulta de mastología no sea sinónimo de consulta de oncología mamaria. Tenemos que comprender que hay una patología aparentemente no maligna que debemos aprender a tratar y diagnosticar correctamente esta enfermedad, esa es la mejor forma de tranquilizar a nuestras pacientes. Tampoco hay que olvidar que éstas patologías (benignas ó malignas) no son exclusivas del sexo femenino. En el hombre la ginecomastia es un padecimiento poco frecuente y puede presentarse en nuestro medio y hay que tenerlo muy en cuenta.

Hoy en día, el cáncer de mama es un problema de salud pública ya que ocupa el segundo lugar como causa de muerte por cáncer en las mujeres venezolanas con una tasa del 8,8 x 100.000 mujeres, con un comportamiento bimonal y se presenta a partir de los 30 años y alcanzan la mayor proporción entre los 45 a 59 años.

Los senos tienen su papel sexual en ambos sexos; como órganos y zonas erógenas tienen su protagonismo. Desde hace muchos años se ha producido unas modificaciones en el comportamiento sexual de las personas por todos bien conocidas. Como consecuencia de esto nos estamos encontrando con consultas hasta ahora prácticamente ausentes: problemas de sensibilidad a nivel de la aréola-pezones, telorragias secundarias a actividades sexuales, mastitis sin lactancia, ginecomastias iatrogénicas y otras. Este comportamiento y este papel sexual del seno nos obliga también a considerarlo ante nuestras actuaciones médico - quirúrgicas.

Con todo lo expuesto tenemos que abrimos y romper paradigmas y visionar a la senología y/o mastología, en donde la Sociedad Venezolana de Mastología se une a ellos definiendo como: "Rama de la medicina para el estudio global e integrador de la mama humana sana y enferma". Y al Mastólogo: "Persona que profesa la mastología".

Reunimos, a mi juicio, todos los requisitos enunciados por Lain Entrago para considerar que ha surgido una nueva especialidad:

- „«Un saber técnico y biológico capaz de deslindar los cuadros morbosos.
- „«Una acumulación de pacientes con magnitud suficiente.
- „«Un nivel que permita sustentar a los médicos dedicados a ella.
- „«Una sensibilidad especial de la sociedad hacia esas enfermedades.

Ni ética ni moralmente se puede negar nuestra especialidad. Hoy en día reconocida por la Federación Médica Venezolana. Para concluir estas líneas, copiaré unas frases celebres que han hecho historia:

- *Para comprender una ciencia es necesario conocer su historia.* Augusto Comte (1798-1857)
- *No apartemos sin cuidado las cosas que pertenecen al pasado, pues sólo con el pasado podemos tejer la tela del futuro.* Anatole France (1844 - 1924)
- *Los que no pueden recordar el pasado están condenados a repetirlo.* George Santayana (1863 - 1952)



Filgrastima



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