

# UTILIDAD DE LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA EN ESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

BLANCA GORDILLO SUÁREZ, JOSÉ LUÍS VALDERRAMA LANDAETA, JULIO LA CRUZ, ELIANNA SANABRIA, RAFAEL ACOSTA

UNIDAD DE ONCOLOGÍA, UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA. INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA, ESTADO MÉRIDA. VENEZUELA.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** El objetivo del presente estudio es determinar la utilidad de la biopsia de médula ósea en la estadificación de pacientes con cáncer de mama. **MÉTODO:** Estudio prospectivo, descriptivo y con diseño transversal. La población estuvo representada por los nuevos casos diagnosticados como cáncer de mama en la consulta de cirugía oncológica y patología mamaria, la muestra quedó conformada por 18 casos. Los datos obtenidos se clasificaron y procesaron en una matriz de datos, se analizaron mediante técnica de estadística simple descriptiva o "tabulación simple porcentual" apoyadas en medias de dispersión (frecuencias relativas). **RESULTADOS:** La mayoría de los casos se estadificaron en etapas clínicas IIA y IIB. La totalidad de los casos incluidos en esta investigación resultaron negativos para micrometástasis en médula ósea, lo cual podría predecir que se tratan de pacientes con buen pronóstico. Ante la falla como factor pronóstico del estado ganglionar se especula que la detección de células tumorales tempranas puede predecir el curso de la enfermedad mejor que el estado de los ganglios axilares. **CONCLUSIÓN:** Actualmente la determinación genética ha tenido un impacto mayor como factor pronóstico que los estudios de estadificación convencionales. Ahora bien la determinación de células tumorales en la médula podría establecerse como parte del protocolo de estadificación en los diversos centros de referencia oncológico, y convertirse al igual que la determinación del perfil genético, como un factor pronóstico y predictivo importante en las pacientes con cáncer de mama y etapa clínicas tempranas.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, biopsia, micrometástasis, médula ósea.

---

Recibido: 17/10/2009 Revisado: 15/04/2010  
Aceptado para publicación: 12/05/2010

---

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** The objective of the present study is to determine the usefulness and importance of bone marrows biopsy in the breast cancer patients staging. **METHOD:** To such end, a cross sectional, prospective, and descriptive study was performed. The population was represented by new diagnosed cases of breast cancer view and evaluated in the consult of surgery oncology y mammalian pathology of our institution, formed the sample by 18 cases. The data obtained were processed and classified in an adequate data matrix; the results once separated were analyzed by the simple descriptive statistic technique or percentile simple tabulation, supported by the dispersion measures (the relative frequencies). **RESULTS:** Most of the cases were classified in IIA and IIB clinical stages. All included cases in this research were negative to bone marrow's micro metastases, and which can predict good prognosis in these patients. At lymph node staging failure as a prognostic factor we can be speculate that the early tumor cell detection can predict the course of the disease better than the staging of axillaries lymph nodes. **CONCLUSION:** Actually the genetic determination has a better impact as a prognostic factor that the conventional staging studies. The determination of bone marrow's tumor cell can be establish as a very important part of the staging protocol in the different especial oncologic reference centers, and became as same as genetic profile determination in an important prognostic and predictive factor in breast cancer patients at early stages.

**KEY WORDS:** Cancer, breast, biopsy, micro metastases, bone marrow.

---

Correspondencia: Dra. Blanca Gordillo. Hospital Central Dr. Plácido D Rodríguez.  
Calle 38-Carrera 27-28N. San Felipe, Estado Yaracuy.  
Tel:04247052274.  
E-mail: blancidmed@hotmail.com.

---

## INTRODUCCIÓN

**E**n la práctica clínica el factor pronóstico más importante en cáncer de mama es provisto por la estadificación patológica, basado en factores dependientes del tumor, invasión de ganglios linfáticos axilares y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. Alrededor del 20 % al 30 % de las pacientes con pronóstico favorable recurren antes de los 5 años, y muchas pacientes con pronóstico desfavorable se mantienen con supervivencia libre de enfermedad hasta los 10 años de seguimiento. Actualmente, se estudian otros factores para explicar este fenómeno, como la determinación de células tumorales en médula ósea, la cual se asocia como factor pronóstico desfavorable en etapas clínicas IA- III <sup>(1)</sup>. La determinación de micrometástasis mediante biopsia de médula ósea en pacientes con cáncer de mama no metastásico permanece en estudio de acuerdo a las investigaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica. A pesar de esta afirmación se considera que puede ser de utilidad en pacientes con pronóstico favorable sin indicación de terapia sistémica adyuvante, y también en los casos donde la terapia adyuvante debe ser orientada a esquemas más agresivos, a pesar de contar con factores de buen pronóstico <sup>(2)</sup>.

Muchos estudios realizados en las últimas dos décadas han tratado de analizar la prevalencia y el valor pronóstico de las micrometástasis. Estos estudios estiman que entre el 12 % al 45 % de las pacientes con cáncer de mama operable pueden tener células tumorales en la médula ósea determinado por inmunohistoquímica. En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos inmunohistoquímicos y de biología molecular para identificar células tumorales (micrometástasis) en ganglios linfáticos, sangre periférica o médula ósea. La expresión de marcadores epiteliales de superficie en células tumorales ha permitido la identificación de estos

en otros tejidos. La médula ósea es considerada un importante órgano predictor de diseminación hematogena debido a que es fácilmente accesible y normalmente carece de células epiteliales. Las células diseminadas de tumores epiteliales pueden detectarse utilizando anticuerpos monoclonales contra proteínas epiteliales de superficie, tales como citoqueratinas (CK) y antígenos de membrana epitelial (EMA) <sup>(1-10)</sup>.

Simmons y col. <sup>(11)</sup> establecen que la detección inmunocitológica de células epiteliales en la médula ósea podría reemplazar la determinación de la diseminación a ganglios linfáticos, por lo menos en aquellas pacientes con tumores pequeños y sin signos de compromiso ganglionar en estadios iniciales. Esta aseveración es reforzada por los resultados obtenidos en estudios de micrometástasis de médula ósea en pacientes con ganglios linfáticos negativos, donde hasta un tercio de los pacientes pueden resultar positivos.

Ahora bien, Gebauer y col. <sup>(9)</sup>, Sánchez y col. <sup>(12)</sup>, establecen una frecuencia entre 8 % y 20 % de positividad de micrometástasis en médula ósea, en pacientes con etapas clínicas I al III, asimismo en un análisis del pronóstico del primer estudio, determinaron que era un factor pronóstico negativo en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Braun y col. <sup>(10)</sup> reportan un metanálisis, basados en nueve trabajos previos sobre micrometástasis de cáncer de mama en médula ósea. La muestra estuvo representada por 4 703 pacientes en estadios I, II y III con seguimiento durante un período de 10 años con promedio de 5,2 años. Los autores determinaron la presencia de micrometástasis en 30,6 % de los casos y lo relacionaron con factores pronóstico y predictivos conocidos como tamaño tumoral, metástasis ganglionar y receptores hormonales. En este estudio los autores concluyen que la presencia de micrometástasis en médula ósea está asociada a peor pronóstico.

El presente estudio tiene como propósito determinar la utilidad de la biopsia de médula

ósea en la estadificación de pacientes con cáncer de mama en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el período enero a agosto 2008.

## MÉTODO

El tipo de investigación que se realizó fue un estudio prospectivo y descriptivo, con diseño transversal. La población total estuvo representada por las pacientes que acudieron a la consulta de cirugía oncológica y patología mamaria del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes con patología mamaria y se les diagnosticó cáncer de mama. En este caso estuvo constituida por dieciocho pacientes del sexo femenino, que conforman la totalidad de los usuarios que cumplían con los criterios de inclusión y que aceptaron formar parte del protocolo, en un período de ocho meses, comprendido entre enero y agosto de 2008, debido a que la población es pequeña no se hace necesario escoger una muestra sino utilizar la misma población.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con el diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.
2. Pacientes con etapas clínicas entre I y IIIC del cáncer de mama.
3. Pacientes que no hayan sido sometidos a ningún tratamiento.
4. Pacientes que autoricen su presencia en el estudio, según formato de Helsinki vigente de acuerdo al protocolo de estudio de la Organización Mundial para la Salud (OMS).

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que hayan recibido algún tratamiento neoadyuvante (quimioterapia, radioterapia y/o hormonoterapia).
2. Pacientes que hayan sido operados con

cirugía radical (mastectomía radical, mastectomía radical modificada o mastectomía preservadora).

3. Pacientes con cáncer de mama que hayan sido tratadas y presenten recidivas.
4. Pacientes con etapa clínica IV de cáncer según la AJCC.
5. Pacientes con tumores primarios con metástasis a mama (no cáncer de piel ni melanoma).
6. Embarazo.

### PROCEDIMIENTO

1. Se realizó la toma de biopsia con aguja *Core x* aguja *tru-cut n.* a 14 de las pacientes con tumoración mamaria que acudieron a la consulta externa de cirugía oncológica y de patología mamaria del IAHULA en el período comprendido entre enero y agosto de 2008.
2. Se realizó el reporte histopatológico en base a la escala de *Scarff Bloom Richardson*, de las biopsias en el laboratorio de Anatomía Patológica del IAHULA.
3. Se estadificó el cáncer de mama con la nueva estadificación de la AJCC del año 2002.
4. A las pacientes se les realizaron las valoraciones y los estudios necesarios para estadificar clínicamente el cáncer de mama, empleando un instrumento de recolección de los datos.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se informó a la paciente y a los familiares a cargo, todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, mencionando claramente los riesgos y complicaciones de cada procedimiento y la finalidad de cada uno; solicitando la autorización por escrito de procedimientos invasivos. El encargado absoluto es el médico tratante y/o jefe de servicio. Se informó de los procedimientos mediante el formato de consentimiento informado del que se dispone

según la declaración de Helsinsky.

### TOMA DE BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

La paciente fue llevada al área de quirófano del IAHULA para la realización de la toma de la biopsia, posterior a la aceptación de ingreso en el protocolo (firma del consentimiento informado), bajo sedación, una vez en posición en decúbito lateral derecho o izquierdo, previa asepsia y antisepsia, se aplicó anestesia local infiltrativa en la espina ilíaca posterior y superior, al hacer efecto la anestesia se procedió a realizar la toma de la biopsia. Se introdujo la aguja de *Jamshidi* compuesta por dos partes: el trocar y el mandril. Cuando el trocar atravesó el hueso se retiró el mismo para continuar la penetración con el mandril. Una vez que el mandril se encontró a la profundidad adecuada se retiró y dentro de él permaneció un cilindro de 0,3 cm de diámetro de acuerdo al calibre del mandril por 0,5 cm a 1 cm de longitud.

### ESTUDIO PATOLÓGICO Y DE LAS MICROMETÁSTASIS

El espécimen se sometió a un proceso de fijación con formol al 10 % tamponado, posterior a la descalcificación y procesado de acuerdo a la técnica se colorearon de rutina con hematoxilina y eosina. Estas muestras se evaluaron histopatológicamente en el servicio de anatomía patológica del IAHULA. Posterior al

estudio histológico por microscopía óptica y tras la ausencia evidente de infiltración neoplásica, dichas muestras fueron sometidas a estudios de inmunohistoquímica mediante la técnica de avidina-estreptavidina y mediante la recuperación de antígenos se realiza el inmunomarcaje para citoqueratina AE1, AE3, 7, y antígeno de membrana epitelial EMA (Cuadro 1).

Posteriormente las pacientes fueron tratadas de acuerdo al protocolo estándar en la unidad de oncología del IAHULA. Se realizó la recolección y tabulación de los datos para llevar a cabo el análisis estadístico de los mismos.

### RESULTADOS

El análisis de los datos se realizó una vez obtenidos los mismos, para luego clasificarlos y procesados en una matriz de datos y analizados mediante la técnica de estadística simple descriptiva denominada “tabulación simple porcentual” apoyadas en medias de dispersión (frecuencias relativas).

Se realizó un estudio prospectivo con las pacientes de cáncer de mama que cumplían los criterios de inclusión y que acudieron a la consulta de cirugía oncológica, y patología mamaria del IAHULA, que aceptaron ingresar en el protocolo, en un período de 8 meses, comprendido entre enero - agosto de 2008. En este período se incluyeron en el protocolo 18 pacientes, todas del

**Cuadro 1**

Estudio Inmunohistoquímico	Resultado	Interpretación
Citoqueratina AE1/AE3 (CIT)	Positivo	Para determinar la presencia de células epiteliales metastásicas en médula ósea
Citoqueratina 7 (C7)	Positivo	Para determinar la presencia de células epiteliales metastásicas en médula ósea
Antígeno de membrana epitelial (EMA)	Positivo	Para determinar la presencia de células epiteliales metastásicas en médula ósea

sexo femenino, con edad promedio de 55,9 años, y DS ( $\pm 12,3$  años), el 33,3 % correspondían a pacientes mayores de 61 años, y solo el 11,1 % fueron pacientes menores de 40 años. La mitad de las pacientes consultaron por autodetección de nódulo mamario (50 %), 7 pacientes fueron diagnosticadas por lesión subclínica mediante estudio mamográfico (38,9 %).

No hubo diferencias en la localización de la lesión, la distribución fue igual para ambas mamas. Solamente desde el punto de vista clínico se consideraron 4 pacientes con ganglios positivos con 22,2 %. La localización más frecuente fue el cuadrante supero externo con 61,1 %. La mayoría de las pacientes eran posmenopáusicas con 13 casos para 72,2 %, solo 5 pacientes eran premenopáusicas.

En cuanto a los antecedentes oncológicos la mitad de las pacientes no tenían antecedentes, y el 27,9 % tenían antecedentes de cáncer de mama, ovario o la combinación de las mismas.

Otra variable importante estudiada fue el tamaño tumoral, donde la mayoría de los casos se encontraban entre 2 cm y 4 cm con el 83,3 % de los casos, y 3 pacientes tenían un tamaño tumoral menor de 2 cm.

Dentro de los estudios de estadificación realizados a las pacientes incluidas en el estudio, se encontraron marcadores tumorales (CA 15-3, CEA), RX de tórax, ultrasonido hepático, gammagrama óseo y pruebas de funcionalismo hepático. No hubo evidencias de actividad metastásica en ninguno de estos estudios.

Dentro de los métodos diagnósticos utilizados encontramos la mamografía bilateral, la cual fue realizada a todas las pacientes, se encontraron anomalías mamográficas en 13 pacientes, reportándose como BIRADS IV (33,3 %) y BIRADS V (38,9 %). También se utilizó el ultrasonido mamario bilateral evidenciando lesiones sólidas bien definidas mediante este método en 17/18 pacientes del estudio. El método más utilizado para realizar el diagnóstico histopatológico fue la aguja *tru-cut* en 8 pacientes

(44,4 %), en 7 pacientes se obtuvo mediante biopsia escisional (38,9 %) y en 3 pacientes mediante resección amplia guiada por arpón.

Ahora bien, la histología más frecuentemente encontrada fue el carcinoma ductal infiltrante en 15 pacientes (83,3 %). En cuanto al grado de diferenciación tumoral la mayoría de las pacientes correspondían a moderadamente diferenciado (77,8 %) y solamente dos pacientes se reportaron como carcinomas poco diferenciados (11,1 %). Otra característica histopatológica estudiada, fue la necrosis tumoral, donde la mayoría de los pacientes no la tenían (88,9 %). Asimismo cuando estudiamos los receptores hormonales encontramos la mayoría de los mismos eran positivos, para estrógenos resultaron positivos el 88,9 %, y para progesterona el 83,3 %. Se realizó también inmunohistoquímica para valorar *Her-2neu*, encontrando sobre expresión solamente en 3 pacientes con 16,7 %.

En relación con la estadificación la mayoría de las pacientes se encontraban en la etapa IIA con 11 pacientes (61,1 %), asimismo dentro de esta etapa clínica 10 pacientes correspondían a T2N0M0 y un solo paciente de esta etapa tenía ganglios positivos T1N1M0. El resto de las pacientes fueron estadificadas en las etapas IIB con (22,2 %) y el restante en las etapas IIIA, IIIB y I.

Solo 5 pacientes tenían ganglios positivos confirmados en el estudio patológico (27,8 %). Se utilizó también el ganglio centinela en 6 pacientes (33,3 %), donde se identificó que fue positivo en 4 pacientes, esto demostrado mediante estudios de hematoxilina eosina, el resto fue negativo mediante este método y también en la inmunohistoquímica.

En el tratamiento oncológico, 5 pacientes (25,9 %) recibieron quimioterapia neoadyuvante con los esquemas estándar para la fecha y 14 pacientes fueron operadas de entrada. En el tipo de cirugía realizada, se logró cirugía preservadora de mama en el 77,8 % de las pacientes. En los esquemas de tratamiento adyuvante, 17

pacientes recibieron quimioterapia (94,4 %), 16 pacientes recibieron radioterapia adyuvante con radioterapia externa mediante acelerador lineal, y dos pacientes recibieron adyuvancia con braquiterapia intersticial de alta tasa.

En los 18 casos objeto de este estudio se realiza biopsia de médula ósea para evaluar la micrometástasis. Todos los casos fueron diagnosticados como negativos en la evaluación histológica con microscopía óptica. Mediante la técnica de avidina-estreptavidina y mediante la recuperación de antígenos se realiza el inmunomarcaje para citoqueratina AE1, AE3, 7, y antígeno de membrana epitelial EMA, los cuales resultaron negativo en nuestro protocolo.

## DISCUSIÓN

En la práctica clínica el factor pronóstico más importante en cáncer de mama es provisto por la estadificación patológica, con factores dependientes del tumor como el tamaño tumoral, grado de diferenciación, infiltración linfática y vascular, invasión de ganglios linfáticos axilares y el estado de los receptores esteroideos. Asimismo alrededor del 20 % - 30 % de los pacientes con pronóstico favorable recurren antes de los 5 años, y muchos pacientes con pronóstico desfavorable se mantienen con supervivencia libre de enfermedad hasta los 10 años de seguimiento. Ahora bien existen otros factores que han sido estudiados, para explicar este fenómeno, la determinación de células tumorales en médula ósea ha sido asociada como factor pronóstico desfavorable en etapas clínicas I a III <sup>(1)</sup>. Hasta los actuales momentos la determinación de micrometástasis mediante biopsia de médula ósea en pacientes con cáncer de mama no metastásico permanece en estudio de acuerdo a las investigaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica en 2007 <sup>(2)</sup>. A pesar de esta afirmación consideramos que puede ser de utilidad en pacientes con pronóstico favorable sin indicación de terapia sistémica adyuvante, y

también en los casos donde la terapia adyuvante debe ser orientada a esquemas más agresivos, a pesar de contar con factores de buen pronóstico.

En relación al procedimiento propiamente dicho la mayoría de los estudios recomienda realizarlo bajo anestesia general en el momento de la cirugía inicial, obteniéndose de la espina ilíaca anterior y superior, y con la obtención de 5 mm-10 mm de tejido, en nuestro caso en particular, las tomas de biopsia se realizaron en 10 pacientes durante la cirugía, además de la anestesia general se colocó anestesia infiltrativa local con lidocaína al 2 %, y los 8 casos restantes la biopsia se realizó bajo sedación profunda y anestesia local antes de la terapia oncológica indicada. La recomendación es realizar la biopsia como un procedimiento de estadificación, incluso antes de cualquier procedimiento, esto nos ayudaría a identificar aquellos pacientes donde la terapia sistémica debe ser agresiva.

El análisis patológico del espécimen de la muestra para la detección de micrometástasis, debe estar estandarizado, en nuestro caso la interpretación realizada se basó según las guías europeas donde para el estudio morfológico de la muestra con coloración hematoxilina eosina, puede ser positiva cuando se evidencian presencia de células epiteliales en médula ósea de 2-3 x 10 células, estas células se caracterizan por aumento del tamaño celular con un aumento del tamaño del núcleo y un aumento de la relación núcleo citoplasma, con un citoplasma irregular fuertemente teñido. Los filamentos se pueden evidenciar y el nucléolo de esta célula puede estar teñido parcialmente. También se considera positivo cuando hay reacción colorimétrica a los anticuerpos utilizados para detección de células epiteliales en médula ósea.

Muchos estudios realizados en las últimas dos décadas han tratado de analizar la prevalencia y el valor pronóstico de las micrometástasis. Estos estudios estiman que entre el 12 % - 45 % de los pacientes con cáncer de mama operable pueden tener células tumorales en la médula

ósea determinado por inmunohistoquímica<sup>(1-9,13)</sup>. Un análisis realizado de varios estudios con un total de 4 703 pacientes en etapas clínicas I, II y III, se evidenció al diagnóstico un 30,6 % de pacientes con micrometástasis. Mediante un seguimiento de diez años el análisis estadístico demostró que la presencia de micrometástasis al momento del diagnóstico fue un factor pronóstico independiente con respecto a la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama (riesgo de mortalidad RR 2,44 -  $P > 0,001$ ), además se evidenció un mal pronóstico para la supervivencia libre enfermedad y la supervivencia libre de metástasis a distancia durante este período (riesgo 2,13 y 2,33 respectivamente,  $P > 0,001$  para ambos).

Esta evidencia parece ser suficiente para incluir la biopsia de médula ósea en la estadificación de cáncer de mama, a pesar de esto actualmente esta técnica permanece controversial. Actualmente existen otras técnicas como la detección de células tumorales circulantes (CCC) donde se puede evidenciar células tumorales circulante entre el 50 % -100 % de los pacientes con cáncer metastásico<sup>(14)</sup>.

Asimismo en pacientes sin signos clínicos de enfermedad metastásica los porcentajes de determinación de células tumorales circulantes están en un rango del 10 % - 60 %<sup>(15)</sup>. A pesar de estos altos porcentajes varios estudios demuestran que la biopsia de médula ósea tiene mayor significancia estadística que la CCC, al mismo tiempo solamente el estudio de micrometástasis de médula ósea nos puede dar información pronóstica. Probablemente la CCC sea empleada para valorar respuestas iniciales a tratamiento con quimioterapia<sup>(16-19)</sup>.

Otra potencialidad de la biopsia de médula ósea podría ser la valoración de la respuesta al tratamiento sistémico en pacientes con metástasis previas, y subsecuentemente valorar la desaparición de las micrometástasis<sup>(20)</sup>.

Otros estudios dirigidos a evaluar la implicación pronóstico de células metastásicas

ocultas en la médula ósea de pacientes con cáncer de mama y su relación con el tratamiento primario y la recurrencia, indican que la presencia de dichas micrometástasis está asociada a una disminución del período libre de enfermedad pero que no representan un factor pronóstico independiente. Asimismo acotan que se recomienda la toma de biopsia de la cresta ilíaca anterior para la evaluación histológica (por medio de biopsia) e inmunohistoquímica (a través de una aspiración), además afirman que la inmunohistoquímica en aspirados es superior a la histología convencional para identificar tumor en la médula ósea<sup>(21)</sup>.

El número de células en la médula ósea califica como positivo para micrometástasis cuando se encuentra un número igual o mayor a 5 células neoplásicas emplear campos de alta magnificación<sup>(22)</sup>.

Aún no se ha estandarizado el método ni el anticuerpo ideal para establecer micrometástasis de médula ósea; los métodos de biología molecular que emplean PCR pueden ampliar el espectro diagnóstico. Los métodos inmunohistoquímicos detectan células tumorales aisladas en pacientes con sospecha de metástasis en la médula ósea, ganglios linfáticos y otros órganos, cuando estas células son indetectables por rutina morfológica y métodos histológicos<sup>(23)</sup>.

Algunos estudios sugieren que la citoqueratina 19 por ensayos de (PCR) son poderosos métodos para detectar células diseminadas de cáncer de mama. No obstante, se requieren estudios a largo plazo para clarificar su uso clínico e investigar el valor de anticuerpos de citoqueratina para identificar compromiso de la médula ósea en pacientes con cáncer de mama<sup>(23)</sup>.

Ante la falla como factor pronóstico del estado ganglionar se especula que la detección de células tumorales tempranas puede predecir el curso de la enfermedad mejor que el estado de los ganglios axilares. Actualmente la determinación genética ha tenido un impacto mayor como factor pronóstico que los estudios de estadificación convencionales<sup>(24,25)</sup>. Ahora bien la

determinación de células tumorales en la médula podría establecerse como parte del protocolo de estadificación en los diversos centros de referencia oncológico, y convertirse al igual que la determinación del perfil genético, como un

factor pronóstico y predictivo importante en los pacientes con cáncer de mama y etapas clínicas tempranas.

---



---

## REFERENCIAS

1. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:793-802.
2. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5287-5312.
3. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, Gazet JC, Berger U, Coombes RC, et al. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: A long-term follow-up study. *Lancet.* 1999;354:197-202.
4. Vincent-Salomon A, Bidard FC, Pierga JY. Bone marrow micrometastasis in breast cancer: Review of detection methods, prognostic impact and biological issues. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):570-576.
5. Naume B, Wiedswang G, Borgen E, Kvalheim G, Kåresen R, Qvist H, et al. The prognostic value of isolated tumor cells in bone marrow in breast cancer patients: Evaluation of morphological categories and the number of clinically significant cells. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3091-3097.
6. Mansi JL, Gogas H, Bliss JM, Gazet JC, Berger U, Coombes RC, et al. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: A long-term follow-up study. *Lancet.* 1999;354:197-202.
7. Slade MJ, Coombes RC. The clinical significance of disseminated tumor cells in breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:30-41.
8. Gerber B, Krause A, Müller H, Richter D, Reimer T, Makovitzky J, et al. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other prognostic factors. *J Clin Oncol.* 2001;19:960-971.
9. Gebauer G, Fehm T, Merkle E, Beck EP, Lang N, Jäger W, et al. Epithelial cells in bone marrow of breast cancer patients at time of primary surgery: Clinical outcome during long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2001;19:3669-3674.
10. Braun S, Pantel K. Clinical significance of occult metastatic cells in bone marrow of breast cancer patients. *Oncologist.* 2001;6:125-132.
11. Simmons RR, Hoda S, Osborne M. Bone marrow micrometastases in breast cancer patients. *Am J Surg.* 2000;180:309-312.
12. Sánchez R, González L, Betancourt L, Rodríguez J, Sánchez A, Spinetti D, et al. Cáncer de mama: detección de células tumorales aisladas en médula ósea: relación con factores pronóstico. *Rev Venez Oncol.* 2008;20(1):2-10.
13. Las células de la médula podrían predecir el resultado del cáncer de mama. Washington, EE.UU. 2005. Disponible en: URL: <http://www.healthfinder.gov/español/>
14. Zach O, Lutz D. Tumor cell detection in peripheral blood and bone marrow. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:48-56.
15. Muller V, Hayes DF, Pantel K. Recent translational research: Circulating tumor cells in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8:110.
16. Muller V, Stahmann N, Riethdorf S. Circulating tumor cells in breast cancer: Correlation to bone marrow micrometastases, heterogeneous response to systemic therapy and low proliferative activity. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3678-3685.
17. Pierga JY, Bonneton C, Vincent-Salomon A, de Cremoux P, Nos C, Blin N, et al. Clinical significance of immunocytochemical detection of tumor cells using digital microscopy in peripheral blood and bone marrow of breast cancer patients. *Clin Cancer Res.*



- 2004;10:1392-1400.
18. Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. *EndocrRelatCancer*. 2006;13:1033-1066.
  19. Quintela-Fandino M, Lopez JM, Hitt R, Gamarra S, Jimeno A, Ayala R, et al. Breast cancer-specific mRNA transcripts presence in peripheral blood after adjuvant chemotherapy predicts poor survival among high-risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell support. *J Clin Oncol*. 2006;24:3611-3618.
  20. Braun S, Kentenich C, Janni W, Hepp F, de Waal J, Willgeroth F, et al. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:80-86.
  21. Janni W, Hepp F, Rjosk D, Kentenich C, Strobl B, Schindlbeck C, et al. The fate and prognostic value of occult metastatic cells in the bone marrow of patients with breast carcinoma between primary treatment and recurrence. *Cancer*. 2001;92:46-53.
  22. Naume B, Borgen E, Kvalheim G, Kåresen R, Qvist H, Sauer T, et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow in early stage breast carcinoma patients: Comparison with preoperative clinical parameters and primary tumor characteristics. *Clin Cancer Res*. 2001;12:4122-4129.
  23. Sánchez Basurto C. En: Sánchez B, editor. *Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria*. México DF, México: Editorial Manual Moderno; 2003.p.309-310.
  24. Slodkowska EA, Ross JS. MammaPrint 70-gene signature: Nother milestone in personalized medical care for breast cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009;9(5):417-422.
  25. Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(4):204-215.