

# Estudio del Efecto de Campo Carcinogénico en Tejido Mamario

Janeth Fernández Pinto

Tutor: Dr. David Alejandro Miranda Mercado

Co-Directores: Dr. Jaime Enrique Meneses  
Dra. Stellia Carolina Mendez

Asesores Medicos: Dra. Claudia Janeth Uribe



Universidad Industrial de Santander UIS  
Bucaramanga - 2014



# Contenido de la Presentación

- Introducción
- Antecedentes
- Planteamiento del Problema
- Objetivos
- Metodología
- Cronograma de Actividades y Avances



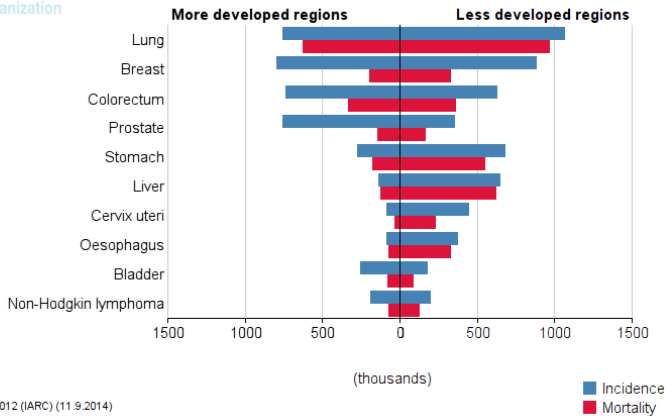
# Introducción

International Agency for Research on Cancer



World Health  
Organization

Both sexes  
Numbers, all ages



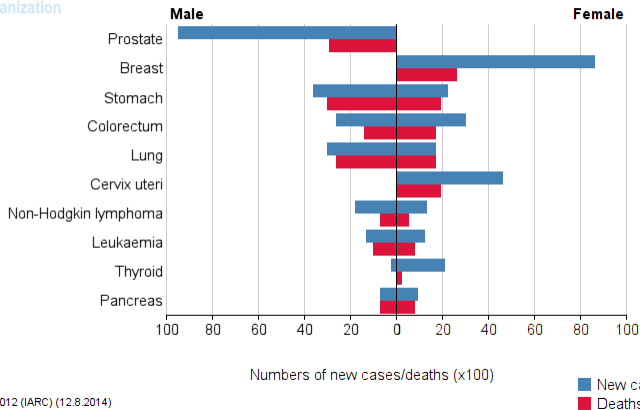
GLOBOCAN 2012 (IARC) (11.9.2014)



# Introducción

International Agency for Research on Cancer

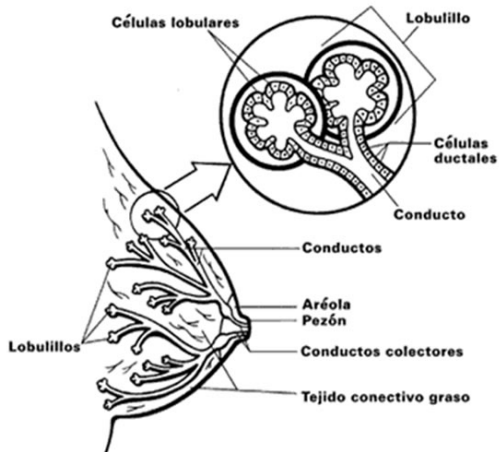
Colombia



GLOBOCAN 2012 (IARC) (12.8.2014)



## Estructura de la mama





## Generalidades del cáncer de mamas

- Carcinoma ductal in situ (*Ductal carcinoma in situ*, DCIS)
- Carcinoma ductal invasivo (*Invasive ductal carcinoma*, IDC)

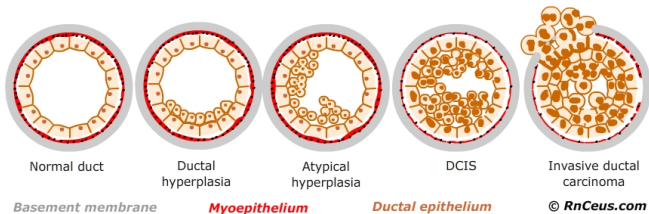


Figura 1: Histología del DCIS. Extraída de la página web Cancer Prevention Institute of California



## Generalidades del cáncer de mamas

- Carcinoma lobulillar in situ (*Lobular carcinoma in situ*, LCIS)
- Carcinoma lobulillar invasivo (*Invasive lobular carcinoma*, ILC)

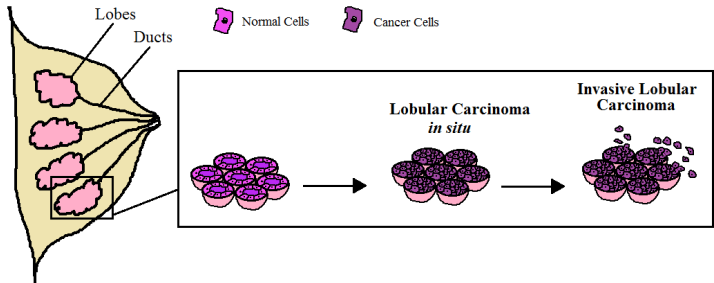


Figura 2: Histología del LCIS y ILC. Figura extraída de [1]



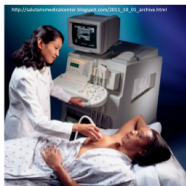
# Introducción

## Técnicas de detección



En la mamografía, se comprime cada seno en sentido horizontal y luego oblicuo mientras se toma la imagen de rayos X desde cada posición

#ADAM



RM de Mama



Foto Cortesía de GE Healthcare

Biopsia con aguja de seno



La biopsia con aguja se lleva a cabo bajo anestesia local. Consiste en aspiraciones simples con la ayuda de una aguja pequeña y angosta para extraer líquido de protuberancias que aparecen por quistes. En la biopsia con aguja fina se emplea una aguja más grande para pasar varias veces a través de la protuberancia y así extraer líquido y tejido. Los cuadros se evalúan a continuación para determinar si contienen células cancerosas.

Actualizado: 1/8/2011

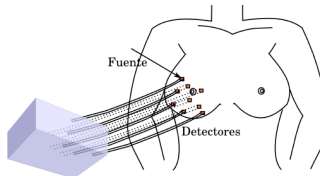
Traducido en inglés revisado por: Debra G. Wichter, MD, FACS, General Surgery practice specializing in breast cancer, Virginia Mason Medical Center, Seattle, Washington. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Medical Director, A.D.A.M., Inc.



# Introducción

## Técnicas de detección funcionales

### ★ DOT “Diffuse Optical Tomography”



Sistema de envío y recolección de señal.

### ★ Impedancia Eléctrica



Sistema MEIK



# “FIELD CANCERIZATION” IN ORAL STRATIFIED SQUAMOUS EPITHELIUM

## *Clinical Implications of Multicentric Origin*

DANELY P. SLAUGHTER, M.D., HARRY W. SOUTHWICK, M.D.,  
AND WALTER SMEJKAL, M.D.

Estudiaron minuciosamente 783 muestras de pacientes con tumores de labio, cavidad oral y faringe. Dando origen al término “Field Cancerization” para explicar el carcinoma epidermoide de cavidad oral. Existe un campo de pre-acondicionamiento que puede desencadenar cáncer.



[CANCER RESEARCH 63, 1727–1730, April 15, 2003]

## *Perspectives in Cancer Research*

---

### **A Genetic Explanation of Slaughter's Concept of Field Cancerization: Evidence and Clinical Implications<sup>1</sup>**

**Boudewijn J. M. Braakhuis,<sup>2</sup> Maarten P. Tabor, J. Alain Kummer, C. René Leemans, and Ruud H. Brakenhoff**

*Departments of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Section Tumor Biology [B.J.M.B., M.P.T., C.R.L., R.H.B.] and Department of Pathology [J.A.K.], Oncology Research Institute, Vrije Universiteit Medical Center, P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, the Netherlands*

- Asocia el efecto de campo carcinogénico a **alteraciones** propias del cáncer en tejido circundante normal
- Se reporta la existencia de este campo carcinogénico mayor a 7cm
- Se evidencia la presencia de este campo en cavidad oral, pulmón, esófago, cervix, colon, mamás, vejiga y piel.

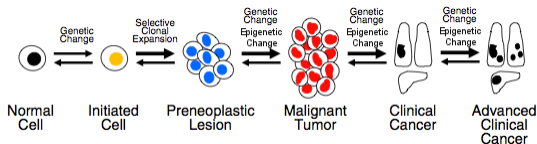


Review

Open Access

## Clinical implications and utility of field cancerization

Gabriel D Dakubo<sup>\*1</sup>, John P Jakupciak<sup>2</sup>, Mark A Birch-Machin<sup>3</sup> and Ryan L Parr<sup>1</sup>



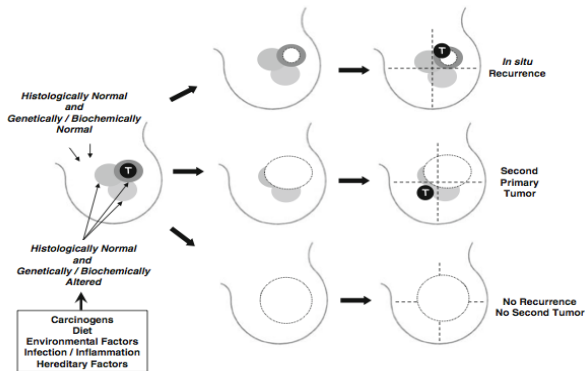
- La evolución del cáncer a partir de alteraciones genéticas y epigénéticas
- Las células hijas con cambios genéticos permanecen en el órgano demostrando la existencia del efecto de campo carcinogénico
- Biomarcadores presentes en los tumores y en tejido aparente normal son útiles para hacer detección temprana
- Utilidad clínica en la evaluación complementaria de biopsias.



## REVIEW

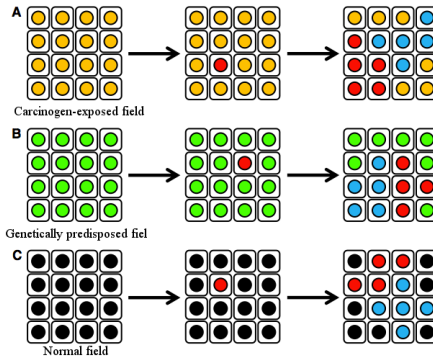
### Mammary field cancerization: molecular evidence and clinical importance

Christopher M. Heaphy · Jeffrey K. Griffith ·  
Marco Bisoffi





A.G Rivertbark, W.B Coleman  
Experimental and Molecular Pathology 93 (2012) 391-398



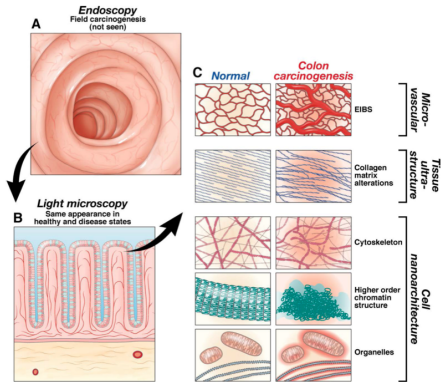
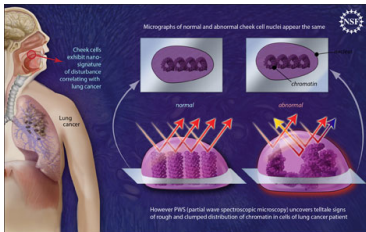
- Los cortes quirúrgicos no eliminan todo el campo alterado, contribuyendo a la recurrencia
- Mutaciones únicas heredadas del cáncer de mama(BRCA1), genera un campo alterado, que se refleja en todo el tejido



# Antecedentes

Vadim Backman et al

PWS “Partial Wave Spectroscopy” + “Field Cancerization”





## Espectroscopia Raman permite estudiar tejido

Journal of Biomedical Optics 14(5), 054023 (September/October 2009)

### Diagnosing breast cancer using Raman spectroscopy: prospective analysis

Abigail S. Haka<sup>\*,†</sup>

Zoya Volynskaya

Joseph A. Gardecki<sup>‡</sup>

Jon Nazemi<sup>§</sup>

Massachusetts Institute of Technology  
George R. Harrison Spectroscopy Laboratory  
77 Massachusetts Avenue  
Cambridge, Massachusetts 02139

Robert Shenk

Nancy Wang

University Hospitals Case Medical Center  
and  
Case Western Reserve  
11100 Euclid Avenue  
Cleveland Ohio 44106

Ramachandra R. Dasari

Massachusetts Institute of Technology  
George R. Harrison Spectroscopy Laboratory  
77 Massachusetts Avenue  
Cambridge, Massachusetts 02139

Maryann Fitzmaurice

University Hospitals Case Medical Center  
and  
Case Western Reserve  
11100 Euclid Avenue

**Abstract.** We present the first prospective test of Raman spectroscopy in diagnosing normal, benign, and malignant human breast tissues. Prospective testing of spectral diagnostic algorithms allows clinicians to accurately assess the diagnostic information contained in, and any bias of, the spectroscopic measurement. In previous work, we developed an accurate, internally validated algorithm for breast cancer diagnosis based on analysis of Raman spectra acquired from fresh-frozen *in vitro* tissue samples. We currently evaluate the performance of this algorithm prospectively on a large *ex vivo* clinical data set that closely mimics the *in vivo* environment. Spectroscopic data were collected from freshly excised surgical specimens, and 129 tissue sites from 21 patients were examined. Prospective application of the algorithm to the clinical data set resulted in a sensitivity of 83%, a specificity of 93%, a positive predictive value of 36%, and a negative predictive value of 99% for distinguishing cancerous from normal and benign tissues. The performance of the algorithm in different patient populations is discussed. Sources of bias in the *in vitro* calibration and *ex vivo* prospective data sets, including disease prevalence and disease spectrum, are examined and analytical methods for comparison provided. © 2009 Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers. [DOI: 10.1117/1.3247154]

**Keywords:** Raman spectroscopy; lasers in medicine; fiber optic applications; tissues; biomedical optics.

Paper 09147R received Apr. 15, 2009; revised manuscript received Jul. 2, 2009; accepted for publication Aug. 5, 2009; published online Oct. 14, 2009.



## Utiliza tejido embebido en parafina

### Digital Dewaxing of Raman Signals: Discrimination Between Nevi and Melanoma Spectra Obtained from Paraffin-Embedded Skin Biopsies

ALI TEAYLI, CYRIL GOBINET, VALERIU VRABIE, REGIS HUEZ, MICHEL MANFAIT, and OLIVIER PIOT\*

*MEDyC Unit, CNRS UMR 6237, Faculty of Pharmacy, University of Reims Champagne – Ardenne (URCA), 51 rue Cognacq Jay, 51096 Reims, France (A.T., C.G., M.M., O.P.); and CRÉSTIC, University of Reims Champagne – Ardenne (URCA), Chaussée du port, BP 541, 51012 Châlons en Champagne, France (V.V., R.H.)*

## Identificar cambios bioquímicos en tejido normal y anómalo

### In and ex vivo breast disease study by Raman spectroscopy

L. Raniero · R. A. Canevari · L. N. Z. Ramalho ·  
F. S. Ramalho · E. A. P. dos Santos · R. A. Bitar ·  
K. J. Jalkanen · H. S. Martinho · A. A. Martin

Received: 23 March 2011 / Accepted: 17 August 2011  
© Springer-Verlag 2011

**Abstract** In this work, Raman spectra in the 900–1,800  $\text{cm}^{-1}$  wavenumber region of in vivo and ex vivo breast tissues of both healthy mice (normal) and mice with induced mammary gland tumors (abnormal) were measured. In the case of the in vivo tissues, the Raman

diagnostic purposes. The differences in the Raman spectra of the samples were due to biochemical changes at the molecular, cellular and tissue levels. The sensitivity and specificity of the classification scheme based on the differences in the Raman spectra obtained by PCA were



## Cambios propios del cáncer de mamas

### Moleculares:

- Mutación en el gen *BCRA1* o *BCRA2*
- Alteración de las proteínas *p53*, *pRB* y *P16INK4a* [2, 3, 4]

### Químicas:

- Identificación de *octano 2,5,6 trimetil*, *1,4 dimetoxi 2,3 butanodiol* y *ciclohexano* [5].

### Ópticas:

- Cambios en el coeficiente de dispersión y absorción.
- Alteraciones morfológicas [6, 7, 8, 9]

### Eléctricas:

- Variaciones en los perfiles de conductividad [10]



# Planteamiento del Problema

Organización Mundial de la Salud (OMS), cada 30 segundos en algún lugar del mundo se diagnostica un cáncer de mama.



| Año  | Incidencia | Mortalidad |
|------|------------|------------|
| 2008 | 6655       | 2120       |
| 2012 | 8686       | 2649       |
| 2020 | 11159      | 3463       |



# Planteamiento del Problema



1. El efecto de campo está asociado a alteraciones propias del cáncer
2. Estas alteraciones son de tipo genético y epigenético
3. El uso de la espectroscopia Raman para distinguir expresiones moleculares entre tejido normal y cancerígeno.
4. Espectroscopia Raman  $\Leftrightarrow$  Efecto de campo carcinogénico
5. Efecto Browniano  $\Leftrightarrow$  Efecto de campo carcinogénico



# Planteamiento del Problema

## Conexión directa de la dinámica del citoesqueleto con la dinámica del agua

### PHYSICAL REVIEW E

*statistical, nonlinear, and soft matter physics*

Highlights Recent Accepted Authors Referees Search About

#### Dynamics of the cytoskeleton: How much does water matter?

Phys. Rev. E **83**, 061918 – Published 27 June 2011

Guillaume Lenormand, Emil Millet, Chan Young Park, C. Corey Hardin, James P. Butler, Nicanor I. Moldovan, and Jeffrey J. Fredberg

### Dynamic light scattering

W. I. Goldburg

*Department of Physics and Astronomy, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania 15260*

(Received 27 May 1999; accepted 27 July 1999)

By scattering light from small particles, their geometrical structure and their state of motion can be measured. An experiment is described for measuring the diffusivity of small particles undergoing Brownian motion using the technique called photon correlation spectroscopy or dynamic light scattering. The necessary experimental apparatus and the related theory are discussed. Photon correlation spectroscopy is a powerful tool for studying the dynamical behavior of fluids near critical points, and a discussion is given of this phenomenon. The same experimental technique also can be used to study laminar or turbulent flows, and the associated theory is introduced to enable such experiments to be interpreted. © 1999 American Association of Physics Teachers.

- Tejido humano está compuesto de agua, molculas e iones.
- Partículas en soluciones acuosas que efectan un movimiento Browniano



# Planteamiento del Problema



Sí este campo se detecta a centos de centímetros del recto y el pulmón, para diagnosticar estos tipos de cáncer (Vadim Backman et al), entonces se plantea la siguiente hipótesis:

**La dinámica celular en el tejido cancerigéno es diferente a la del tejido normal y se encuentra amplificada por el efecto de campo carcinogénico**

¿Cómo estudiar esta dinámica celular en mamas?



# Planteamiento del Problema

- Se realizará un mapeo espacial del efecto de campo carcinogénico
- Se estudiará la variación en la intensidad de la radiación electromagnética en el NIR (NIR-CW) retrodispersada por tejido mamario, presentada como una alternativa que puede ser evaluada como herramienta diagnóstica.

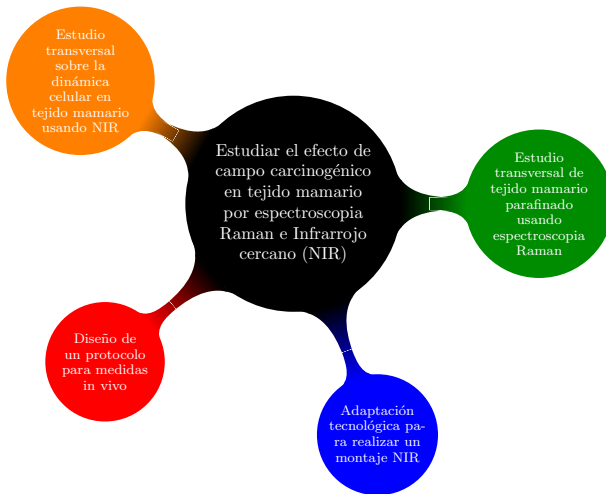


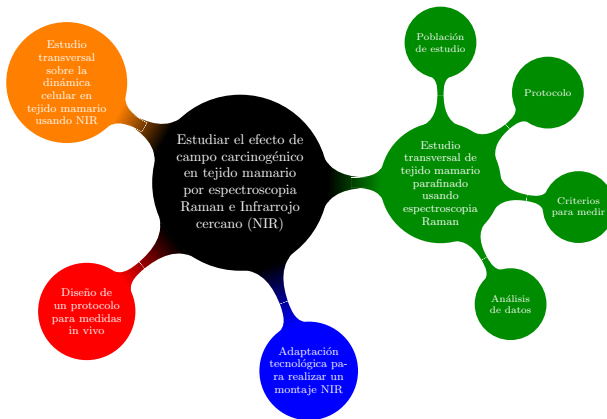
## ■ **Objetivo General**

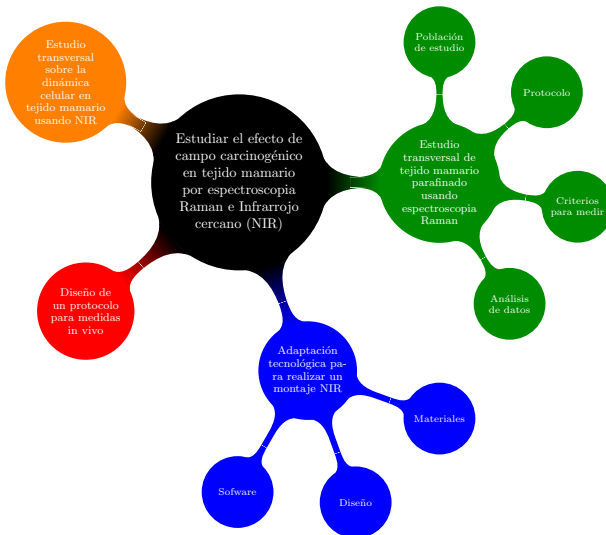
Estudiar el efecto de campo carcinogénico en tejido mamario por espectroscopia Raman e Infrarrojo Cercano (NIR).

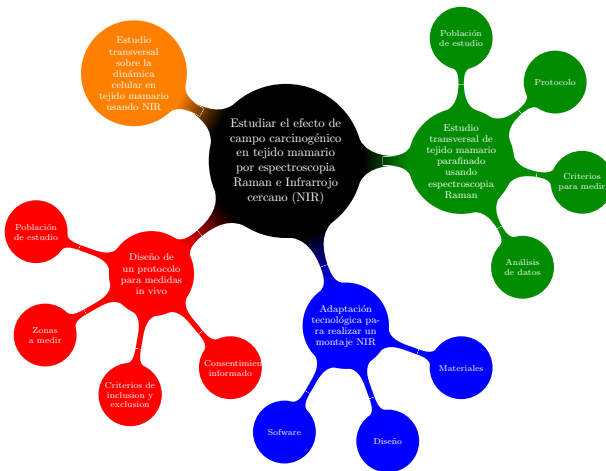
## ■ **Objetivos Específicos**

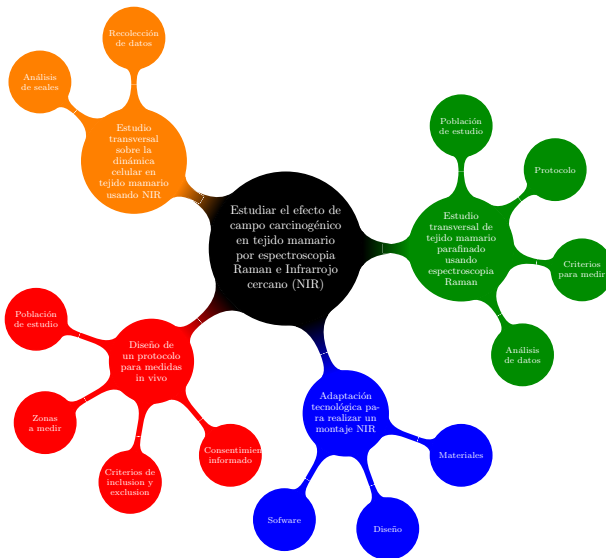
- ★ Estudiar la distribución espacial de alteraciones celulares de tejido mamario embebido en parafina por espectroscopia Raman
- ★ Implementar un montaje experimental en el infrarrojo cercano NIR para estudiar la dinámica celular en tejido mamario normal y cancerígeno
- ★ Desarrollar un protocolo para realizar las medidas NIR en tejido mamario in-vivo
- ★ Estudiar cambios en la dinámica celular de tejido mamario por medio del análisis de la señal de intensidad de la radiación electromagnética NIR retrodispersada por tejido mamario





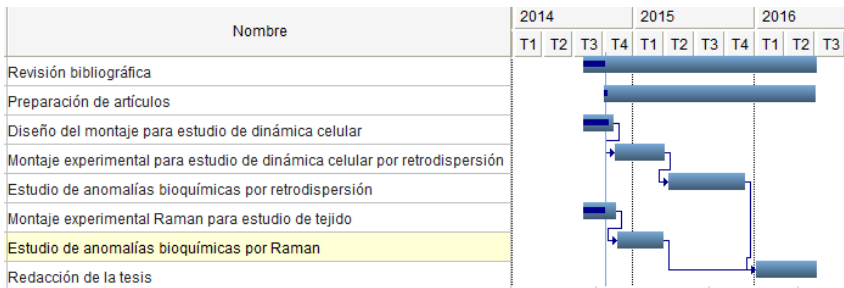








# Cronograma de Actividades y Avances





-  Sociedad Americana del Cncer,  
*Preguntas sobre cáncer*,  
American Cancer Society (27 june 2013),  
[/http://www.cancer.org](http://www.cancer.org).
-  L. Pusztai, C. Mazouni, K. Anderson, Y. Wu, y W. F. Symmans,  
*Molecular classification of breast cancer: limitations and potential*,  
The Oncologist **11**(8), 868–877 (2006).
-  E. Shubbar,  
*ANALYSIS OF NOVEL BIOMARKERS FOR UNFAVORABLE  
BREAST CANCER PROGNOSIS*,  
PhD thesis, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, 2012.
-  A. M. Dworkin, T. H.-M. Huang, y A. E. Toland,  
*Epigenetic alterations in the breast: Implications for breast cancer  
detection, prognosis and treatment*,  
Seminars in cancer biology **19**(3), 165–171 (2009).
-  C. Wang, B. Sun, L. Guo, X. Wang, C. Ke, S. Liu, W. Zhao, S. Luo,  
Z. Guo, Y. Zhang, et al.,



*Volatile Organic Metabolites Identify Patients with Breast Cancer, Cyclomastopathy, and Mammary Gland Fibroma,*  
Scientific reports 4 (2014).



A. Corlu, R. Choe, T. Durduran, M. A. Rosen, M. Schweiger, S. R. Arridge, M. D. Schnall, y A. G. Yodh,  
*Three-dimensional in vivo fluorescence diffuse optical tomography of breast cancer in humans,*  
Optics express 15(11), 6696–6716 (2007).



R. Farnsworth, M. Lackmann, M. Achen, y S. Stacker,  
*Vascular remodeling in cancer,*  
Oncogene (2013).



R. Choe,  
*Diffuse optical tomography and spectroscopy of breast cancer and fetal brain,*  
PhD thesis, University of Pennsylvania, 2005.



D. Miranda, K. Cristiano, y J. Gutiérrez,  
*Breast phantom for mammary tissue characterization by near infrared spectroscopy,*



Journal of Physics: Conference Series **466**(1), 012018 (2013).



S. N. Prasad, D. Houserkova, J. Campbell, et al.,  
*Breast imaging using 3D electrical impedance tomography*,  
Biomedical Papers **152**(1), 151–154 (2008).



$p53 \approx 2,4nm$

$p21 \approx 1,78nm$

$p53 \approx 1,6nm$

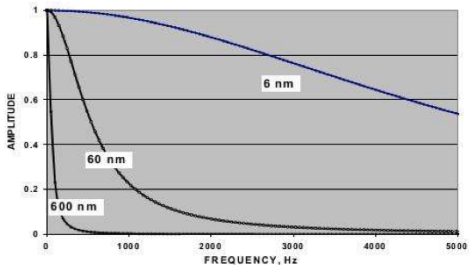


FIGURE 2 LINEAR POWER SPECTRUM



## Diagrama inicial del sistema NIR

