



Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama

Novembre'04

N. 16

Editorial: Investigació: reptes del futur

Fa uns dies vaig llegir a les pàgines especials d'un diari un reportatge que titulat "La investigació catalana en salut afronta els reptes de futur", tractava de la presentació de la futura regió biomèdica que englobarà I+D pública, indústria i administracions amb l'aliança de 12 universitats, 160 hospitals i aproximadament 150 grups de recerca. Aquesta notícia, avui normal, fóra impensable fa uns quants anys enrere al nostre país. Actualment, és veritat que no és estrany que quasi diàriament els mitjans de comunicació, tant escrits com audiovisuals, facin esment d'alguna notícia relacionada amb una descoberta o un avenç en el camp científic de l'àmbit biomèdic. Podem dir, que la recerca avui està més de "moda" i que la societat s'hi interessa.

És evident que durant les últimes dècades s'ha produït al nostre país un salt quantitatiu i qualitatiu en l'àmbit de la investigació. La creació i desenvolupament de grups de recerca potents associats a les universitats, als hospitals o agrupats en parcs i instituts d'investigació ha deixat enrere la imatge de l'investigador solitari que amb un esforç i una imaginació lloable, ens ha portat al moment actual. La nova i creixent tecnologia biomèdica i les diverses especialitats fan necessari crear grups multidisciplinaris de recerca i muntar xarxes nacionals i internacionals per millorar la seva qualitat i optimitzar els recursos. Per continuar en aquesta línia, les diferents administracions han de regular i aportar els recursos econòmics necessaris, avaluats a nivell europeu en un 3

% del PIB. D'altra banda, cal motivar i implicar als estudiants de medicina i biologia en el camp de la recerca, incentivant-los amb beques i projectes de doctorat per poder iniciar-los en el treball dins de grups de recerca.

L'alta incidència del càncer de mama, la seva mortalitat i la seva repercussió social, fa que siguin molts els grups de recerca que centrin els seus estudis en aquest àmbit del càncer. Això condueix a una producció científica elevada i l'aparició d'una gran quantitat d'articles sobre el tema. Si analitzem aquesta bibliografia, la podem agrupar en articles de recerca bàsica, epidemiològica, clínica, histològica i terapèutica. La recerca bàsica en el càncer de mama està actualment molt centrada en la genòmica i proteòmica, intentant mitjançant diverses tècniques estudiar gens i proteïnes que ens permetin esbrinar els mecanismes normals i tumorals implicats en l'activació, divisió, diferenciació, el creixement i la mort cel·lular. Aquesta investigació tan bàsica centrada en aspectes biològics molt concrets, pot conduir a descobertes puntuals, que no tinguin utilitat mèdica pràctica immediata per manca de coneixement de la problemàtica clínica per part dels investigadors implicats en la recerca de caràcter més bàsic. D'altra banda, la recerca epidemiològica, clínica i histològica estan centrades en els aspectes etiològics, etiopatogènics, diagnòstics i pronòstics, encara que amb resultats més pràctics, moltes vegades, pateix de la falta de rigor i coneixements biològics bàsics necessaris per part dels investigadors implicats en

àrees més clíniques de la recerca. És per aquest motiu que la denominada recerca traslacional està prenent una forta embranzida, creant grups de recerca, constituïts per investigadors bàsics, patòlegs, clínics, i epidemiòlegs, els quals s'interrelacionen mitjançant projectes comuns.

La Unitat Funcional de Càncer de Mama de l'Hospital del Mar i la Unitat de Recerca Traslacional en Tumors Sòlids col·laboren des de la seva creació amb el Grup de Recerca de Càncer Hormonodependent del Centre de Regulació Genòmica (CRG). Tots aquests grups formen part del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), les noves instal·lacions del qual seran inaugurades properament al costat de l'Hospital del Mar. Aquests grups estan cooperant, actualment, en un projecte de caràcter traslacional en càncer de mama no hereditari que té com a objectiu conèixer l'expressió i el seu significat clínicbiològic de gens associats a receptors hormonals utilitzant tècniques de microarrays de DNA.

Josep M^e Corominas

Servei de Patologia. Unitat Funcional de Càncer de Mama



Resultats del Programa: Quarta ronda de cribratge. Districtes de Ciutat Vella i Sant Martí

La quarta ronda del Programa de detecció precoç de càncer de mama als districtes municipals de Ciutat Vella i Sant Martí s'ha desenvolupat satisfactòriament al llarg dels anys 2002 i 2003. Recordem que és en aquests dos districtes de la nostra ciutat on s'inicià ara fa nou anys, el novembre del 1995, el Programa de Barcelona, un dels programes pilot de Catalunya.

El Programa es troba, doncs, plenament consolidat en aquesta àrea, tal com ho

palesen els diferents indicadors que a continuació analitzarem. En la ronda anterior es va arribar ja al màxim de la població diana, que en la quarta ronda s'ha mantingut estabilitzada. Actualment el programa s'adreça a totes les dones de 50 fins a 69 anys empadronades o residents als dos districtes esmentats. D'acord amb el que estableixen els eixos bàsics dels programes de cribratge a Catalunya, les dones que en la ronda anterior tenien 68 o 69 anys ja no van ser citades en aquesta ronda, donat que

deixen de formar part del programa i poden en tot cas continuar essent ateses pel seu ginecòleg o metge de capçalera.

En aquesta quarta ronda hem partit d'una població diana de 35.603 dones, de les quals se n'han exclòs 2.655 (7,5%) pels motius següents: 2.463 per error de cens (canvi d'adreça, defunció, etc.), 180 per diagnòstic previ de càncer de mama i 12 per malaltia terminal. El percentatge d'errors de cens ha augmentat un 2,5% respecte de la tercera ronda,

Taula 1. Resultats de la 4a ronda (2002-2003). Indicadors generals.

	Cribratge inicial		Cribratge successiu		Global	
	n	%	n	%	n	%
Població diana	14.413		21.190		35.603	
Exclusions	1.776	12,3%	879	4,1%	2.655	7,5%
Convocades a participar	12.637	87,7%	20.311	95,9%	32.948	92,5%
Cobertura	8.986	71,1%	19.168	94,4%	28.154	85,4%
Participació	3.710	29,4%	17.632	86,8%	21.342	64,8%
[Participació 1a citació]	3.015	23,9%	16.439	80,9%	19.454	59,0%
Mamografies prèvies ¹	3.714	29,4%	1.252	6,2%	4.966	15,1%
Cribratge extern	1.562	12,4%	284	1,4%	1.846	5,6%
Taxa d'adherència	-	-	16.955	91,9%	16.955	91,9%
Compliment d'interval (\pm 2mesos)	-	-	15.435	98,2%	15.435	98,2%
Concordança doble lectura		88,7%		93,2%		92,4%
Reconvocatòria	470	12,7%	764	4,3%	1.234	5,8%
VPP mamografia		3,2%		12,6%		9,0%
PAAF / Core-biòpsia	182	4,9%	352	2,0%	534	2,5%
VPP PAAF / Core-biòpsia		8,2%		25,9%		19,9%
Biòpsia quirúrgica	3	0,1%	16	0,1%	19	0,1%
Controls avançats	28	0,8%	29	0,2%	57	0,3%
Taxa detecció càncer (per mil)	15	4,0	96	5,4	111	5,2
Carcinomes in situ	2	13,3%	18	18,8%	20	18,0%
Carcinomes invasius	13	86,7%	78	81,3%	91	82,0%
Carcinomes invasius < 1cm	5	38,5%	19	26,0%	24	27,9%
Absència d'afectació ganglionar	8	53,3%	67	72,8%	75	70,1%
Tractament conservador	10	66,7%	81	87,1%	91	84,3%
Interval de temps entre diagnòstic i tractament (mediana)		29 dies		28 dies		28 dies

¹ Dones que ja s'havien realitzat una mamografia en els últims 6 mesos

² Els casos tractats en un altre centre dels quals es desconeix l'estadificació o el tractament no s'inclouen en el càlcul dels percentatges corresponents

Taula 2. Cobertura, participació i càncers detectats en les 4 primeres rondes, per ABS (ordenat segons cronograma)

ABS	Cobertura					Participació					Càncers detectats			
	4a Ronda	3a	2a	1a		4a Ronda	3a	2a	1a		4a	3a	2a	1a
	n	%	%	%	%	n	%	%	%	%	n	n	n	n
Barceloneta (1A)	1.412	84,6	84,6	83,4	80,0	1.224	73,3	72,7	73,6	63,7	12	5	8	5
Besòs (10D)	2.443	87,8	86,1	82,1	80,7	2.075	74,6	73,1	72,5	59,7	11	7	5	11
Lope de Vega (10B)	1.825	87,6	87,1	86,2	84,3	1.381	66,3	66,9	66,8	57,4	12	6	8	6
Poblenou (10C)	1.653	89,7	87,0	86,3	84,9	1.331	72,2	71,3	69,2	58,5	4	3	7	5
Vila Olímpica (10A)	2.593	86,6	86,0	83,5	84,4	1.854	61,9	62,9	58,8	55,4	8	8	7	7
El Clot (10G)	2.070	88,2	84,6	86,1	82,8	1.461	62,2	62,1	61,0	51,5	7	6	4	8
Encants (10E)	1.826	86,7	88,1	86,2	85,6	1.166	55,4	58,8	56,3	49,2	6	3	7	7
Camp de l'Arpa (10F)	2.632	87,9	87,2	88,3	84,7	1.545	51,6	53,8	55,5	49,9	7	7	4	10
La Verneda (10J)	2.636	88,7	89,1	89,2	86,3	2.008	67,5	66,8	63,6	53,9	7	5	5	5
La Verneda (10H)	2.586	89,5	88,1	88,1	85,5	2.028	70,1	69,0	66,3	55,3	11	10	8	8
La Pau (10I)	1.497	87,7	86,8	85,3	82,7	1.278	74,9	72,9	70,2	58,9	4	2	3	2
Casc Antic (1B)	1.495	79,3	79,1	79,7	81,5	1.179	62,5	60,4	59,5	53,2	9	4	5	9
Gòtic (1C)	1.002	76,6	80,8	81,3	80,5	785	60,0	63,1	58,5	50,7	2	6	1	2
Raval Sud (1D)	1.241	73,1	75,4	78,3	75,1	1.038	61,2	62,1	58,3	48,3	8	5	2	6
Raval Nord (1E)	1.243	74,7	78,4	82,3	79,7	989	59,4	61,2	59,5	52,5	3	3	0	9
GLOBAL	28.154	85,4	85,2	84,9	82,9	21.342	64,8	65,2	63,5	54,7	111	80	74	100

probablement a causa de l'intens moviment demogràfic que estan experimentant aquests districtes.

En total, s'han convocat finalment de forma vàlida 32.948 dones, 971 més que en la ronda anterior, augment explicable principalment perquè la cohort de dones nascudes els anys 1952-1953, que s'incorporaven per primer cop en aquesta ronda, és més nombrosa que la de dones nascudes el 1932-1933, que van abandonar el programa en la ronda anterior.

Indicadors d'impacte del programa

La cobertura de la població (85,4%) s'ha mantingut a l'alça respecte de les rondes anteriors (82,9% en primera, 84,9 en segona i 85,2% en tercera ronda). Aquesta cobertura, però, no ha estat uniforme entre les diferents ABS, oscil·lant entre el 89,7% al Poblenou i el 73,1% al Raval Sud. Tanmateix, s'ha seguit assolint sempre el 70% mínim, objectiu del programa. Per grups d'edat no hi

ha pràcticament diferències, i a cada ronda successiva la cobertura del grup de més edat (65-69a) s'ha anat igualant amb les dels altres grups (el diferencial actual és només de l'1,4%).

El volum de controls mamogràfics externs al programa continua estabilitzat al voltant del 20% (15,1% de mamografia prèvia en els sis mesos anteriors a la citació i 5,6% de cribratge extern). En el grup d'edat més jove, arriba al 27,2%, mentre que en el grup d'edat superior és del 14%. Per ABS, és al Camp de l'Arpa i als Encants on hi ha més cribratge fora del programa (36,3% i 31,3%, respectivament) i a la Barceloneta i al Raval Sud on n'hi ha menys (11,3% i 11,9%). En general, el cribratge fora del programa s'ha estabilitzat a la majoria d'ABS, tret del Clot que ha passat del 22,5% al 26% (3,4% d'increment).

Si distingim entre les dones de primer cribratge (és a dir, dones incorporades per primera vegada al programa i dones

que no han participat en altres rondes) i les de cribratge successiu (dones que ja van participar en alguna o en totes les rondes anteriors), observem que la cobertura en primer cribratge és un 23,3% més baixa que en cribratge successiu. La diferència és encara més acusada quan comparem la participació en primer cribratge (29,4%) i en successiu (86,8%). Això s'explica per l'alta fidelització aconseguida pel programa en les dones que ja han vingut, i pel fet que el grup de primer cribratge aplega les més reticents a fer-se la mamografia, així com les més joves, entre les quals hi ha un elevat percentatge de cribratge extern al programa. La taxa d'adherència de les participants en la ronda anterior és, doncs, molt alta (91,9%) i la periodicitat del programa ha estat excel·lent: el 98,2% de dones són novament convocades als dos anys d'haver-se realitzat l'anterior mamografia (± 2 mesos).

Taula 3. Indicadors de participació segons grups d'edat

Grup d'edat	50-54 anys		55-59 anys		60-64 anys		65-69 anys		Total	
Convocades	9.620	29,2%	8.633	26,2%	7.129	21,6%	7.566	23,0%	32.948	100,0%
Cobertura	8.183	85,1%	7.432	86,1%	6.128	86,0%	6.411	84,7%	28.154	85,4%
Participació programa	5.564	57,8%	5.507	63,8%	4.919	69,0%	5.352	70,7%	21.342	64,8%
Mamografia prèvia	1.942	20,2%	1.403	16,3%	887	12,4%	734	9,7%	4.966	15,1%
Cribratge extern	677	7,0%	522	6,0%	322	4,5%	325	4,3%	1.846	5,6%
Reconvocades	515	9,3%	281	5,1%	206	4,2%	232	4,3%	1.234	5,8%
Càncers detectats (per mil)	27	4,9	26	4,7	22	4,5	36	6,7	111	5,2

Taula 4. Comparació de resultats entre rondes de cribratge.

	4a Ronda 2002-2003		3a Ronda 2000-2001		2a Ronda 1998-1999		1a Ronda 1996-1997	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Població diana	35.603		33.660		30.776		30.843	
Exclusions	2.655	7,5%	1.683	5,0%	2.084	6,8%	3.117	10,1%
Convocades a participar	32.948	92,5%	31.977	95,0%	28.692	93,2%	27.726	89,9%
Cobertura	28.154	85,4%	27.256	85,2%	24.356	84,9%	22.974	82,9%
Participació	21.342	64,8%	20.855	65,2%	18.225	63,5%	15.173	54,7%
Participació 1a citació	19.454	59,0%	18.925	59,2%	16.218	56,5%	12.979	46,8%
Mamografies prèvies	4.966	15,1%	4.894	15,3%	5.172	18,0%	7.801	28,1%
Cribratge extern ¹	1.846	5,6%	1.507	4,7%	959	3,3%	-	-
Concordança doble lectura		92,4%		95,4%		95,4%		91,8%
Reconvocatòria	1.234	5,8%	1.098	5,3%	1.023	5,6%	1.421	9,4%
VPP mamografia		9,0%		7,2%		7,2%		7,0%
PAAF / Core-biòpsia	534	2,5%	471	2,3%	453	2,5%	770	5,1%
Biòpsia quirúrgica	19	0,1%	19	0,1%	25	0,1%	73	0,5%
Controls avançats	57	0,3%	55	0,3%	116	0,6%	825	5,4%
Taxa detecció càncer (per mil)	111	5,2	80	3,8	74	4,1	100	6,6
Carcinomes in situ	20	18,0%	10	14,1%	10	13,5%	9	9,0%
Carcinomes invasius	91	82,0%	61	85,9%	64	86,5%	91	91,0%
Carcinomes invasius < 1cm	24	27,9%	22	36,7%	10	15,6%	25	27,5%
No afectació ganglionar	75	70,1%	57	80,3%	61	82,4%	71	71,0%
Tractament conservador	91	84,3%	62	87,3%	61	82,4%	71	71,0%
Taxa càncers d'interval (per mil)	-	-	21	1,0	18	1,0	17	1,1
Interval de temps entre diagnòstic i tractament (mediana)	28 dies		24 dies		25 dies		22 dies	

¹ En la primera ronda no es comptabilitza aquesta categoria. Tanmateix es consideraren com a mamografia prèvia les de menys de 12 mesos, límit que en les altres rondes s'ha reduït a 6 mesos.

Indicadors de qualitat del procés

La taxa de reconvocatòria a exploracions complementàries s'ha mantingut similar (5,8%) a la de rondes anteriors, amb una diferència notable entre el grup de cribratge successiu (4,3%; estàndard europeu recomanat: <5%) i el de primer cribratge (12,7%; estàndard europeu: <7%). Aquesta diferència s'explica sobretot perquè en les dones del primer grup es disposa de les mamografies anteriors per a comparar les imatges i també perquè en el segon grup hi ha les dones d'edat més jove. El percentatge de controls avançats continua mantenint-se molt baix (0,3%; estàndard europeu: <1%), fet indicatiu de la capacitat resolutiva del programa. Igualment s'esdevé amb el percentatge de proves invasives, com la PAAF i core-biòpsia (2,5%) i la biòpsia quirúrgica (0,1%).

Indicadors d'efectivitat

Un total de 111 dones han estat diagnosticades de càncer, xifra que representa una taxa de detecció de 5,2 càncers per cada mil dones cribrades, més alta que en rondes anteriors (3,8 per mil i 4,1 per mil, en tercera i segona rondes) i lògicament inferior a la de primera (6,6 per mil), ja que a l'inici d'un programa es

detecten molts càncers prevalents -de llarga evolució- i en les rondes successives només els que apareixen en els dos últims anys (càncers incidents). Segons les guies europees de qualitat en cribratge mamogràfic, la taxa de detecció mínima acceptable en la nostra població (calculada a partir de les dades d'incidència del Registre de Càncer de Tarragona) és de 2,8 per mil, xifra que ultrapasseu clarament. La taxa de detecció en cribratge successiu és 2,0 vegades superior a la taxa d'incidència d'aquest grup d'edat (l'estàndard europeu recomana que sigui superior en almenys 1,5).

Una tercera part dels càncers detectats correspon al grup d'edat superior (65-69 anys), que és el que presenta una taxa de detecció més elevada (6,7 per mil). El percentatge de carcinomes *in situ* s'ha incrementat fins al 18% (estàndard europeu desitjable: 10-20%) i els càncers detectats menors d'1cm s'han mantingut per sobre del 25% recomanat en les guies europees (27,9% del total de càncers invasius; 36,7% en la tercera ronda). Conseqüentment, la proporció de casos amb tractament conservador també es manté molt alta: 84,3% (13% més que

en la primera ronda). La taxa de càncers d'interval encara és massa aviat per poder-la calcular, ja que caldria haver finalitzat la cinquena ronda; però les dades provisionals apunten que es mantindrà al voltant de l'1 per mil, com en les rondes anteriors.

En el conjunt de les quatre primeres rondes en aquests districtes el Programa ha detectat un total de 365 dones amb càncer. El bon nivell dels indicadors intermedis d'efectivitat i de qualitat del procés de cribratge i confirmació diagnòstica, conformes als estàndards europeus, fa preveure que s'assolirà bé l'objectiu final de disminució de la mortalitat per càncer de mama.

Bibliografia

Europe Against Cancer. European guidelines for quality assurance in mammographic screening. 3rd Edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Commission, January 2001.

Francesc Macià

Unitat de Prevenció i Registre de Càncer. Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica.



Alteracions citogenètiques i càncer de mama

El càncer es caracteritza per un creixement cel·lular incontrolat causat per l'aparició d'alteracions genètiques que comprometen els sistemes de control de la proliferació cel·lular.

La **citogenètica convencional** ens dona una informació global de la constitució genètica de la cèl·lula, mitjançant l'anàlisi dels cromosomes. Per obtenir aquesta informació és necessari realitzar un cultiu cel·lular limitant l'estudi a cèl·lules en divisió. Aquesta va ser i segueix sent una metodologia molt emprada sobretot en l'estudi de neoplàsies hematològiques; però en l'estudi dels tumors sòlids com el carcinoma de mama ha tingut menys aplicació degut a la dificultat d'obtenir cultius cel·lulars a partir de tumors mamaris.

Després de la **citogenètica convencional** va aparèixer la citogenètica molecular, basada en la hibridació *in situ* (HIS). La HIS consisteix en la utilització de sondes (seqüències curtes d'ADN) complementàries a aquell gen que es vol estudiar. Ens permet estudiar alteracions de gens concrets o regions cromosòmiques d'interès. La més emprada és la Hibridació *In Situ* Fluorescent (FISH), que utilitza sondes marcades amb molècules fluorescents com a sistema per detectar alteracions genètiques. Es considera un mètode molt útil per estudiar l'amplificació gènica en tumors humans, ja que és aplicable no només a extensions cel·lulars, sinó també sobre talls histològics.

En l'anàlisi de les neoplàsies de mama ha sigut important la utilització de la FISH per a la detecció de l'amplificació del gen ERBB2 degut a la seva implicació pronòstica i predictiva en el carcinoma mamari. Aquesta tècnica és considerada el *gold standard* per l'anàlisi d'aquest gen en el càncer de mama quedant la immunohistoquímica (IHQ) com a mètode d'*screening*. El nostre hospital té una àmplia experiència en la identificació i l'anàlisi d'alteracions del gen ERBB2 al càncer de mama, tant per IHQ com per FISH, i és centre de referència per a la determinació d'aquest oncogen.

La utilització de l'anàlisi del gen ERBB2 és pràctica habitual en l'oncologia clínica per al tractament del càncer de mama, degut al seu valor predictiu en resposta a un tractament específic (Trastuzumab). Tanmateix, en els darrers anys, diverses investigacions han correlacionat les alteracions del gen Topoisomerasa II α , localitzat a la mateixa regió que el gen ERBB2, amb la resposta a les Antraciclínes. Per la importància i l'aplicabilitat clínica d'aquest darrer punt, el nostre grup va començar un estudi prospectiu per relacionar el gen de la Topoisomerasa II α amb la resposta clínica de pacients diagnosticades de carcinoma de mama localment avançat. Els resultats ens indiquen que hi ha una forta correlació entre l'amplificació del gen ERBB2 i les alteracions en la Topoisomerasa II α , confirmant la implicació d'aquest gen en el càncer de mama.

En els darrers anys, l'estudi de nous marcadors biològics amb valor pronòstic i predictiu esdevé un punt essencial en la investigació del càncer de mama. En aquest sentit, és clau l'anàlisi genètica de les lesions mamàries benignes i la seva progressió. Aquests estudis ens mostren com el tumor pot arribar a proliferar des de lesions benignes, com les hiperplàsies, fins a esdevenir un carcinoma invasiu de mama. En aquest sentit, al nostre Servei, hem estudiat la implicació de l'oncogen c-MYC en la progressió del carcinoma ductal infiltrant (el carcinoma de mama més freqüent a la població). Aquest oncogen té un paper clau en la regulació del creixement i desenvolupament cel·lular. Els resultats revelen que l'amplificació d'aquest oncogen només es troba a les cèl·lules invasives, no essent present ni en el carcinoma *in situ* ni en les lesions benignes, indicant que és un pas tardà en la progressió d'aquestes neoplàsies.

Així mateix, hem estudiat una regió del cromosoma 20 que es veu freqüentment amplificada en el càncer de mama. Els resultats indiquen que el número de còpies d'aquesta regió augmenta a mesura que les lesions progressen. Això relaciona clarament l'amplificació d'aquesta regió cromosòmica amb la progressió tumoral en aquesta patologia.

En conclusió, la citogenètica i concretament la citogenètica molecular és una metodologia de gran importància en l'estudi de la patologia mamària, no sols per l'anàlisi assistencial de certes alteracions, com l'amplificació del gen ERBB2, sinó també per a la realització de treballs d'investigació que ens aporten informació sobre nous marcadors biològics. Aquests estudis ens permeten tant esbrinar nous gens que poden ser d'interès per la seva implicació pronòstica o predictiva, com trobar marcadors que ens puguin ajudar a predir si una lesió benigna esdevindrà maligna en un futur. La informació dels estudis genètics en pacients amb seguiment clínic (recerca traslacional) tindrà molta importància per a establir noves proves de laboratori amb utilitat assistencial.

Cristina Corzo

Laboratori de Citogenètica i Biologia Molecular.

Ignasi Tusquets

Servei d'Oncologia.

Josep M Corominas

Servei de Patologia.

Marta Salido

Laboratori de Citogenètica i Biologia Molecular.

Francesc Solé

Laboratori de Citogenètica i Biologia Molecular.



Experiència i resultats a l'IMAS en la detecció del gangli sentinella en el càncer de mama

La tècnica de detecció del gangli sentinella està, en l'actualitat, substituint la limfadenectomia axil·lar clàssica en aquells centres que presenten una notable experiència en aquesta tècnica.

Aquest fet queda reflectit en l'oncoguia de mama que ha desenvolupat l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) dins del Pla director d'oncologia a Catalunya, que es va presentar en públic el gener del 2003 i que va comptar, en la seva elaboració, amb diversos professionals de l'IMAS.

La tècnica es va implementar a l'IMAS a l'abril del 2001, i fins al novembre del 2004 s'ha aplicat ja a un total de 380 pacients. Aquesta prova consta de dues parts diferenciades. El dia previ a la cirurgia es realitza una limfogammagrafia en el Servei de Medicina Nuclear CRC-MAR, situat a l'Hospital del Mar, mitjançant la injecció intratumoral, guiada per ecografia en les lesions no palpables, d'un radiotracador. Amb la limfogammagrafia podem esbrinar quina és l'àrea de drenatge del tumor i quina és la situació i quants ganglis sentinella hi ha. Posteriorment es procedeix al marcatge aproximat de la seva situació, externament a la pell, amb tinta indeleble.

En l'acte quirúrgic i mitjançant una sonda de detecció de raigs gamma portàtil, el metge de Medicina Nuclear ajuda el cirurgià a localitzar el o els ganglis sentinelles.

La fase de validació de la tècnica a l'IMAS va ser de 20 pacients, en els quals es va realitzar també la limfadenectomia. Aquesta validació tan ràpida es va aconseguir amb l'ajuda de metges nuclears de l'Hospital Clínic i de l'Hospital Germans Trias i Pujol, que ja tenien la tècnica validada i acumulaven una àmplia experiència. Una vegada superada la fase de validació, amb uns resultats correctes, es va iniciar la fase d'aplicació clínica.

A continuació s'expliquen els resultats de les primeres 244 pacients d'aquesta última fase. Tots els pacients, a excepció d'un home, eren dones amb una edat mitjana de 60 anys. Totes complien els criteris d'inclusió per a la tècnica, com són: tumor

		Freqüència	Percentatge	Percentatge vàlid	Percentatge acumulat
Vàlids	Carcinoma ductal infiltrant (CDI)	53	21,7	21,7	21,7
	Carcinoma Intraductal (ID)	26	10,7	10,7	32,4
	CDI+ID	95	38,9	38,9	71,3
	Mucinós	5	2,0	2,0	73,4
	Mucinós+ID	1	0,4	0,4	73,8
	Papil·loma intraductal	2	0,8	0,8	74,6
	CDI+Lobel·lar+ID	1	0,4	0,4	75,0
	CDI+Lobel·lar	3	1,2	1,2	76,2
	Lobel·lar	22	9,0	9,0	85,2
	Tubular	3	1,2	1,2	86,5
	Lobel·lar+ID	11	4,5	4,5	91,0
	Lobel·lar+CDI	1	0,4	0,4	91,4
	Medul·lar	4	1,6	1,6	93,0
	ID+microinfiltració	11	4,5	4,5	97,5
	Míxt	1	0,4	0,4	98,0
	Papil·lar intraquístic	1	0,4	0,4	98,4
	Papil·lar infiltr.+ID	2	0,8	0,8	99,2
	Paget	1	0,4	0,4	99,6
	Carcinoma papil·lar ID	1	0,4	0,4	100,0

inferior a 3 cm de diàmetre, ganglis axil·lars no palpables clínicament, no haver rebut quimioteràpia o radioteràpia prèvia ni realitzat cirurgia sobre la zona del tumor o aixella. La Taula 1 mostra les característiques dels tumors en els primers 244 pacients en què s'ha realitzat la tècnica.

Del total de les 244 pacients en què es va realitzar la limfogammagrafia el traçador va migrar en 231, que representa un percentatge de migració o d'identificació a la limfogammagrafia del 94.6%.

A quiròfan es va trobar el gangli sentinella en 225/231 pacients (97.4%). En els casos que no es va observar migració del traçador a la limfogammagrafia es va aconseguir biopsiar un gangli sentinella durant la cirurgia en un sol cas.

La mitjana de ganglis sentinella extirpats per pacient ha estat d'1.8 (variació 1-6), trobant-se la gran majoria (97.6%) a nivell I axil·lar.

En 38 pacients es va trobar gangli sentinella en la limfogammagrafia a la cadena mamària interna (15.5%) i en 32/38 pacients (84.2%) es va poder extirpar en el quiròfan.

Dues pacients varen presentar drenatge únic a la cadena mamària interna que van ser negatius en l'estudi anàtomopatològic. D'altra banda una pacient va presentar el gangli sentinella axil·lar negatiu i el de la mamària interna positiu.

En l'estudi anatomopatològic, el 72% de les pacients van mostrar un gangli sentinella negatiu i, per tant, es van estalviar la limfadenectomia axil·lar.

S'han trobat un total de 36 micrometàstasis (16%). En tots aquests casos excepte en dos, el gangli sentinella ha estat l'únic afectat.

La taxa de falsos negatius ha estat del 4,5% si la calculem sobre els casos positius, com reflecteixen els últims treballs publicats.

L'any 2003 es va introduir la tècnica del tractament conservador del càncer de mama i biòpsia del gangli sentinella dins del programa de cirurgia major ambulatoria (CMA). Així mateix, s'ha iniciat un projecte per a valorar la utilitat de la tècnica en pacients amb tractament quimioteràpic previ, que és una contraindicació relativa clàssica.

No obstant, en els últims anys han proliferat articles a la literatura mèdica que mostren resultats satisfactoris amb aquesta tècnica. Esperarem els nostres propis resultats per decidir si es pot aplicar o no en pacients amb neoadjuvència.

Sergi Vidal-Sicart

Marisa Ortega

CRC-MAR

IDIMAS



El Programa de detecció precoç de càncer de mama de la ciutat de Barcelona a l'any 2004

L'actual programa de detecció precoç de càncer de mama de Barcelona, es va posar en marxa l'any 1995 des de l'Hospital del Mar atenent a la comanda feta pel Consorci Sanitari de Barcelona en resposta a les directrius marcades pel Pla de Salut de Catalunya de 1993-95 i amb l'objectiu "d'estabilitzar la tendència creixent de la mortalitat per càncer de mama".

Al cap de gairebé 10 anys, podem dir que hem contribuït a assolir aquest objectiu, ja que la mortalitat per càncer de mama a Barcelona ha disminuït durant els últims 10 anys, si bé no tot el que s'esperava. Continua essent doncs, una prioritat en la salut de les dones i més si tenim en compte que s'estima que la incidència d'aquesta malaltia anirà augmentant.

L'Hospital del Mar començà a convocar les dones del grup d'edat definit com a població diana, de 50 a 64 anys, dels districtes de Ciutat Vella i Sant Martí, desplegant a l'hora un exhaustiu pla de comunicació encaminat a donar a conèixer el programa així com els avantatges de la detecció precoç, tant a la població com als professionals sanitaris i a tota la xarxa social del territori.

L'any 1998 l'Hospital de la Vall d'Hebron s'incorpora al programa, fent també una fase pilot al Carmel, barri d'Horta-Guinardó que, juntament amb Nou Barris, foren els territoris assignats a aquest hospital, el qual disposa de dues unitats mamogràfiques, una al propi hospital i l'altra al dispensari de Pare Claret.

A continuació, fou l'Hospital de l'Esperança que convocà les dones de Gràcia i després de Sarrià-Sant Gervasi. A partir d'aquest moment es decideix endegar el programa a tota la ciutat. L'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau s'incorpora al programa l'any 2001 responsabilit-

zant-se dels districtes de Sant Andreu i Dreta de l'Eixample i posteriorment se li traspasa la zona del Guinardó, ubicant per tant, dues unitats mamogràfiques, una al propi hospital i l'altra a Sant Andreu. Finalment l'Hospital Clínic es responsabilitza de Les Corts, Sants-Montjuïc i Esquerra de l'Eixample.

És a mitjan 2004, en què s'acaba de convocar per primera vegada les dones de Les Corts, que es pot dir que el programa definitivament arriba a tota la ciutat. La fotografia actual de Barcelona pel que fa al programa és de 4 proveïdors hospitalaris, 7 unitats mamogràfiques i totes les dones que viuen a Barcelona invitades a participar a un programa que garanteix l'equitat i l'accés a tothom.

En el moment que es decideix estendre el programa a tota la ciutat, es fa palesa també la necessitat d'una Oficina Tècnica que coordini totes aquelles activitats vinculades al programa que es duen a terme fora de l'àmbit hospitalari per tal d'unificar els diferents aspectes del programa a nivell de Barcelona.

Així, des de l'any 2001 l'Agència de Salut Pública de Barcelona assumeix les funcions d'Oficina Tècnica que s'agrupen bàsicament en tres àrees diferents: pla de comunicació, sistemes d'informació i seguiment i avaluació del programa.

En base a l'experiència assolida per aquells que varen treballar en el programa des dels seus inicis, cal buscar innovacions i maneres d'optimitzar les activitats que es duen a terme. Amb aquest objectiu, des de l'Oficina Tècnica, s'han impul-

sat diferents grups de treball constituïts pels especialistes dels diferents àmbits implicats en el programa, que han elaborat protocols i recomanacions quant a aspectes de comunicació, avaluació i de lectura radiogràfica de les mamografies de cribratge.

Cada any des del programa es citen unes 75.000 dones, aproximadament la meitat de la població diana. Actualment estem a uns nivells globals de participació del voltant d'un 50%, en concret durant el 2003 va ser del 46,7%. Aquesta participació varia molt en funció del territori, sent major en aquelles zones amb més privació socioeconòmica, i també de la ronda en què s'estigui.

Queda molt a fer, però en aquest temps de rodatge, hem anat aprenent a treballar junts i en cooperació i això fa que davant nostre tinguem unes expectatives de treball molt encoratjadores.

Rosa Puigpinós

Oficina Tècnica

Programa de detecció precoç de càncer de mama

Agència de Salut Pública de Barcelona

