

Octubre'06
N. 19

Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama

Editorial

Els Programes poblacionals de detecció precoç de càncer de mama a Espanya

Des de fa 5 anys, Espanya està normalitzada quant a cobertura poblacional de Programes de detecció precoç de càncer de mama. L'any 1990 Navarra va ser la primera CCAA a posar-lo en marxa, i Ceuta com a ciutat autònoma a l'any 2001 ha estat l'última.

Per tant a Espanya no hi ha un Programa de detecció precoç de càncer de mama sinó molts, tants com CCAA. Són programes organitzats de forma forja diferent però de característiques similars, alguns molt centralitzats com poden ser el mateix de Navarra, el de València o el de Galícia i altres molt descentralitzats com poden ser el de Catalunya o el d'Andalusia. També les poblacions són molt diferents pel que fa a la dimensió, des de les més petites amb menys de 50.000 dones com són Ceuta, La Rioja i Cantàbria, a les més grans per sobre de 500.000 dones, Comunitat Valenciana, Catalunya i Andalusia.

Pel que fa als objectius i criteris principals són els mateixos: DISMINUIR LA MORTALITAT PER CÀNCER DE MAMA, invitant a totes les dones d'entre 50 a 64 anys a fer-se una mamografia cada dos anys; alguns programes comencen als 45 anys o acaben als 69 anys.

La disciplina de la salut pública ens indica que els programes poblacionals de prevenció secundària com és aquest, abans de posar-los en marxa, necessiten d'una evidència demostrada, aportar un nivell d'eficàcia i efectivitat, d'unes recomanacions amb coherència científica realitzades per autoritats sanitàries de prestigi, d'un objectiu estratègic que faci viable la seva implantació, que existeixi una demanda social i també dels professionals que l'han de dur a la pràctica i d'una planificació operativa coherent i consistent que permeti tenir un programa de qualitat i avaluar-ne l'impacte.

En el nostre país a mesura que una CCAA ha posat en marxa un programa, els responsables de la seva gestió ens hem anat trobant amb dificultats i dubtes similars. Per tal de pal·liar-los i de manera espontània, des de l'any 1998 al voltant d'unes 50 persones ens venim reunint un cop a l'any i de manera rotatòria per CCAA per tal de exposar la situació dels programes, resoldre dubtes, comparar experiències, garantir l'equitat, consensuar actuacions i homologar estàndards ja establerts per les guies europees de qualitat del cribratge mamogràfic.



Diferents temes que s'han tractat:

Qualitat i acreditació de programes, obtenció i qualitat de les fonts de dades poblacionals, sistemes d'informació, costos i finançament, avaluació i indicador, tractament hormonal substituït (TSH), dones amb antecedents familiars de risc, sistemes de lectura radiològica, càncers d'interval, formació de TER i Radiòlegs, enquestes de satisfacció, participació de població immigrant, relació i coordinació entre el programa de cribratge i l'atenció hospitalària, estructura organitzativa i gestió dels programes, creació d'una societat científica pròpia, relació amb altres societats científiques i relació amb la Xarxa Europa contra el càncer.

Respecte a aquests últims tres temes, en la passada reunió de Madrid vàrem acordar no constituir cap altra societat científica, treballar com a grup independent dins la Societat Espanyola d'Epidemiologia i també, en temes concrets, dins la Societat Espanyola de Sinologia i Patologia Mamària, així com estar representats en la *Xarxa Europea contra el Càncer* per tres CCAA (Navarra, València i Galícia).

Montserrat Casamitjana

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



Càncer de mama i embaràs

En la societat actual, cada vegada es retarda més l'edat del primer embaràs. El diagnòstic precoç del càncer de mama gràcies als programes de cribratge, fa que es diagnostiquin més càncers de mama en pacients joves. A Espanya, el 7% dels casos de càncer de mama es diagnostiquen en pacients de menys de 35 anys, i un 22% en pacients entre els 35 i els 45 anys. Per tant, cada vegada es diagnostiquen més càncers de mama en dones en edat fèrtil i ens podem trobar en dues situacions clíniques: diagnòstic durant l'embaràs i desig d'embaràs en dones que han patit un càncer de mama.

Diagnòstic de càncer de mama durant l'embaràs

Fins un 3% dels diagnòstics de càncer de mama es realitzen durant l'embaràs. Hem de tenir en compte que el diagnòstic durant l'embaràs té dues particularitats importants: es produeix un retard i una dificultat en el diagnòstic degut als canvis que es produeixen en la mama, i l'elevat risc que poden suposar per el fetus les mesures diagnòstiques i terapèutiques del càncer. Pel que fa al diagnòstic, s'ha de tenir present la possible exposició a radiacions que pot patir el fetus; així, la mamografia s'ha de practicar amb protecció abdominal. L'ecografia mamària és una exploració més sensible que la mamografia, i és totalment innòcua pel fetus. L'ús de la resonància magnètica no es recomana durant el primer trimestre, ja que es desconeix l'efecte que pot tenir el gadolíni sobre el desenvolupament de l'embrió. La majoria (80-100%) dels tumors diagnosticats durant l'embaràs són carcinomes ductals infiltrants, la mediana d'edat gestacional al diagnòstic és entre la setmana disset i vint-i-tres. Els tumors es presenten en estadis més avançats, entre un 1,5-4% es presenten com a carcinoma inflamatori, un 56-67% dels casos amb ganglis positius, entre el 28-58% són Her-2 positius, i normalment són tumors grans amb invasió vascular i limfàtica i receptors hormonaals negatius (més del 50%).

Les opcions terapèutiques possibles passen per la cirurgia i la quimioteràpia. La cirurgia (tumorèctomia/mastectomia i limfadenectomia) és segura tant per a la mare com per el fetus. El que es desconeix, fins avui, és la seguretat de la tècnica de biòpsia selectiva del gangli sentinella, per tant de moment aquest procediment no es pot recomanar en pacients embarassades.

La radioteràpia està totalment contraindicada, i se n'hauria d'ajornar l'inici fins després del naixement, tenint en compte que pot tenir un impacte negatiu en la pacient si es demora més de vuit setmanes.

Pel que fa a la quimioteràpia, s'han de valorar aspectes materns (alteracions del metabolisme hepàtic i de la unió de proteïnes, líquid amniòtic que actua com a tercer espai) que poden alterar el *clearance* dels fàrmacs, dificultar el càlcul de dosis i augmentar la toxicitat. Altres aspectes relacionats amb el fetus, com la facilitat de travessar la placenta de determinats fàrmacs o la ràpida divisió cel·lular que existeix al fetus, el fan especialment susceptible a determinats fàrmacs. L'administració de citostàtics durant el primer trimestre no s'aconsella degut a l'elevat risc d'avortament espontani i de malformacions fetals. Durant el segon i tercer trimestre, quan l'organogènesi és completa, es poden administrar antitriacilines, cisplatí, vinorelbina i el paclitaxel. Sèries retrospectives avalen l'ús de citostàtics durant el segon i tercer trimestre: una sèrie de MD Anderson amb 24 gestants que rebien adriamicina, 5-fluorouracil i ciclofosfamida, i una altra de britànica amb 28 embarassades tractades amb antitriacilines o amb el règim de CMF, no descriuen anomalies congènites ni morts materns ni fetals. Si la quimioteràpia s'administra durant les tres setmanes prèvies, al part hi ha major risc de complicacions hematològiques i sèpsies transitòries. Es desconeix de tota manera els efectes a llarg termini de la quimioteràpia i s'ha de tenir en compte que les dades que existeixen són a partir d'estudis retrospectius.

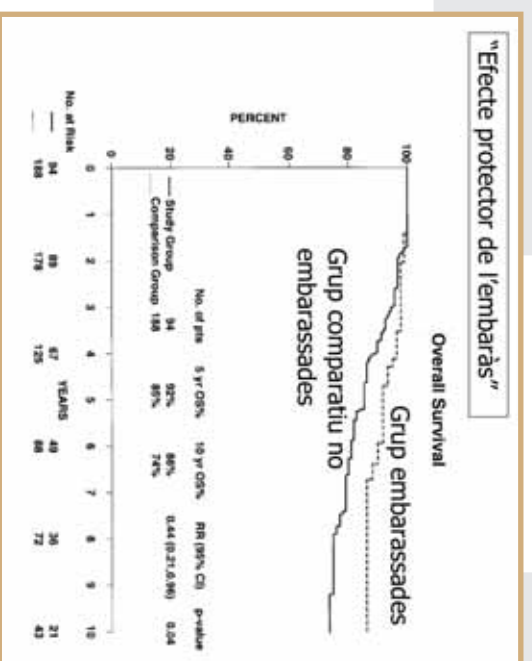
Pel que fa a l'hormonoteràpia, el tamoxifèn està contraindicat, per l'elevat risc de malformacions fetals. Encara no hi ha suficients dades per poder recomanar nous fàrmacs dirigits contra dianes terapèutiques com el trastuzumab, i per tant no està recomanat durant l'embaràs.

Embaràs després d'un càncer de mama

La manca d'estudis disponibles sobre l'impacte d'un embaràs després d'un càncer de mama, dificulta el posicionament de l'oncòleg a l'hora d'aconsejar o no un embaràs. Totes les dades que hi ha disponibles a la literatura es basen en sèries retrospectives, molt heterogènies pel que fa a la població, el percentatge d'embarassos i la variable embaràs (alguns estudis diferencien la variable embaràs, que inclou pre-terme i a terme, d'embaràs a terme). En cap del estudis s'observen diferències quant a supervivència.

AUTOR	POBLACIÓ	EMBARBASS (%)	ANYS VARIABLE	A TERME	ANOR. TAMBÉNS	RR	P
Santità							
AIOG 1994 (3,5)	2548	91	--	--	0,2		N/A
Schoultz							
JCO 1995 (2,3)	2119	50	--	--	0,42		N/A
Kroman							
Lancet 1997 (2,3)	5725	173	45%*	43%	0,55		0,08
Valentgas	1977-1994	Embaràs			0,55		0,08
Garcèr 1999 (3,4)	1541	53			0,8		NS
Gelber	1983-1992	Embaràs			0,8		NS
JCO 2001 (2,3)	3993	94			0,44		0,04
Muller	1981-1990	Embaràs			0,44		0,04
Garcèr 2003 (2,8)	15383	438	--	--	0,54		<0,05
Blakey	1980-1994	Embaràs a terme			0,54		<0,05
Garcèr 2004	383	47	68%	21%	0,71		0,4
	1974-1998	Embaràs			0,71		0,4

Els tres estudis més importants són el danès (Kroman), el del *International Breast Cancer Study Group* (Gelber) i el del *MD Anderson* (Blakey). Cap dels tres estudis demostra que l'embaràs emporti el pronòstic de la malaltia, i fins i tot, el de Gelber demostra un efecte protector de l'embaràs amb una diferència significativa.



El que sí que es produeix és un biaix en la selecció de dones que es queden embarassades, ja que les que tenen millor pronòstic (tumors més petits o amb ganglis negatius) són les que s'animen a tirar endavant amb l'embaràs: és el que s'ha anomenat "Efecte

de la mare sana". El que no podem diferenciar és si aquest efecte mare sana és per selecció natural o del potencial paper protector de l'embaràs en aquestes pacients.

L'evidència científica que tenim a partir de les dades actuals que hi ha sobre embaràs després d'un càncer de mama, és d'un nivell III (estudis retrospectius no experimentals), i per tant no hi ha prou evidència per desaconsellar un embaràs en una dona que el desitgi, tot i haver patit un càncer de mama, aconsellant també de la importància de completar el tractament adjuvant indicat en cada cas.

Sònia Servitja

Servei d'Oncologia

Unitat de Patologia Mamària



La mamografia digital en el càncer de mama

En l'actualitat tenim tres mètodes per a obtenir una imatge mamogràfica: un de tradicional o convencional, utilitzat des de fa 50 anys, i dos mètodes digitals, un d'indirecte, conegut com a CR (*computed radiography*), i un altre de directe, conegut com a DR, (*direct radiography*). Als mamògrafs utilitzats, externament presenten poques diferències, la diferència està al lloc on es detecten els raigs X una vegada travessada la mama. A la mamografia convencional és el portaxassís que servirà de suport al xassis mamogràfic. Al xassis trobarem la pel·lícula radiogràfica i una pantalla luminescent que convertirà la radiació en fotons de llum que impleccionaran la pel·lícula, que introduïrem en una reveladora i mitjançant un procés químic obtindrem una radiografia de la mama.

Per a la mamografia digital indirecta es fa servir el mateix mamògraf, la diferència està al xassis. Aquí la pel·lícula serà substituïda per una làmina luminescent fotoestimulable, que es coneix com IP, en què la radiació X provocarà un canvi d'energia als seus components. La introduïrem a l'aparell digitalitzador, que serà llegida per un feix de làser vermell que captarà els diferents canvis d'energia latents en la làmina que seran convertits en impulsos elèctrics i transmesos a una matriu on s'anirà dibuixant la imatge digital mamogràfica.

La mamografia digital directa es realitza de la mateixa manera; però ja no utilitzarem xassis ni pel·lícula ni làmina, sinó un detector allotjat just sota de la mama, que rebrà la radiació una vegada travessada la mateixa.

Hi ha principalment dos tipus de monitors, els que utilitzen un tub de raigs catòdics i els plans, basats en tecnologia de cristall líquid TFT. La resolució per a poder diagnosticar mamografia ha de ser com a mínim de 5 megapíxels.

En la mamografia convencional, una vegada revelada, s'utilitza el negatoscopi per a la lectura i informe i passa a l'arxiu d'històries clíniques.

En la mamografia digital, des de l'estació de treball la imatge serà enviada al PACS on s'arxiva en format DICOM que és l'estàndard en imatge mèdica i que són convertides a JPEG per a la seva transmissió a distància i per a quedar integrades a la història clínica informatitzada.

Durant els últims 10 anys del Programa de prevenció del càncer de mama realitzat per l'IMAS als barris de San Martí, Ciutat Vella, Gràcia i Sarrà-Sant Gervasi, s'ha utilitzat la mamografia convencional des de l'any 1996; al 2003 durant 6-7 mesos a l'Hospital de l'Esperança en el cribratge dels barris de Gràcia i Sarrà-Sant Gervasi la mamografia digital indirecta (CR Fuji) com a mètode de cribratge; i des de l'octubre de 2004 la mamografia

Bibliografia

- Ring AE et al. *Breast cancer and pregnancy*. Annals Oncol 2005; 16: 1855-60.
- Chantingius S et al. *Pregnancy characteristics and maternal risk of breast cancer*. JAMA 2005; 294:2474-80.
- BlakelyUJ, et al. *Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence*. Cancer 2004; 100: 465-9.
- Gelber S et al. *Effects of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early stage breast cancer*. JCO 2001; 19: 1671-5.
- Kroman N et al. *Prognostic influence of pregnancy before, around and after diagnosis of breast cancer*. Breast 2003; 12:512-21.
- Kroman N et al. *Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment?* Lancet 1997; 350: 319-22.

digital directa en tots dos centres (Hospital del Mar i Hospital de l'Esperança).El mamògraf digital és un DM 1000 de la casa AGFA, amb detector de Seleni.

Hem comparat les diferents maneres de llegir la mamografia digital (en monitor i en negatoscopi) i l'hora les comparem amb la mamografia convencional.

La contrastació s'efectua únicament amb les mamografies llegides a la Unitat mamogràfica de l'Hospital de l'Esperança, en monitors plans de 29 polzades amb resolució de 5 megapíxels, realitzades amb el mamògraf digital directe i impreses en placa i llegides en negatoscopi. També es compara amb el període que es va utilitzar la mamografia digital indirecta i llegida en negatoscopi i amb la mamografia convencional llegida en negatoscopi. El nombre de mamografies analitzades és de 11.695, en un període de temps equivalent en tots els grups de 7 mesos. Els indicadors que s'han comparat segons el tipus de mamografia i de lectura són: la reconvoctòria, les projeccions addicionals, les ecografies, els controls avançats, les PAAF i BAQ, les biòpsies quirúrgiques i els càncers diagnosticats.

Els resultats obtinguts es mostren a la taula següent.

Indicadors del programa de cribratge segons tipus de mamografia

	Mx conv.	Mx CR	Dig. Placa	Dig. Monitor	P
Reconvoctòria	5,8	5,1	4,1	3,6	<0,000
Discordància estàndard	5,9	6,7	4,8	5,2	0,035
Projeccions addicionals	2,4	1,8	1,9	1,8	0,283
Ecografia	4,4	3,4	2,7	2,0	<0,000
Controls avançats	0,3	0,5	0,1	0,1	0,027
PAAF	1,8	1,2	1,0	0,7	<0,000
Core-biòpsia	0,6	0,2	0,4	0,3	0,202
Biòpsia quirúrgica	0,1	0,1	0,1	0,0	0,480
Càncers	0,5	0,3	0,3	0,3	0,402

Podem veure que tots els indicadors van disminuint a mida que va canviant la tècnica i el tipus de lectura mamogràfica amb una p significativa en reconvoctòries, nombre d'ecografies, controls avançats i nombre de PAAF. Quant al nombre de càncers diagnosticats amb les tècniques digitals és discretament inferior, encara que no és valorable donat a que la mostra estudiada és petita, encara que la tendència sembla ser bona.

José Royo Lázaro

Servei de Radiodiagnòstic (DIMAS-CRC-Mar)



Utilització de la PET al càncer de mama. Carcinoma intraductal

La Tomografia per Emissió de Positrons (PET) és una tècnica diagnòstica no invasiva que proporciona imatges funcionals i metabòliques de l'organisme, a diferència de les imatges anatòmiques aportades per la radiologia convencional. Fa servir isòtops emissors de positrons produïts en un ciclotró, que permeten el marcatge de molècules (glucosa, aminoàcids, neurotrasmissors o fàrmacs), convertint-se així en radiotraqadors o radiofàrmacs. El més utilitzat és un anàleg de la glucosa, la 18Fluor-Fluorodeoxiglucosa (FDG). Al proporcionar informació sobre el metabolisme de la glucosa, la FDG és un excel·lent radiofàrmac oncològic, ja que les cèl·lules tumorals poden ser detectades al presentar un metabolisme glicídic augmentant en relació a les normals.

La principal aplicació de la PET és en oncologia, on proporciona impacte clínic en el maneig del pacient. Els equips híbrids PET-TAC permeten fusionar la imatge metabòlica i morfològica, millorant l'eficàcia diagnòstica de la tècnica. A nivell clínic assistencial, el radiofàrmac més utilitzat és la FDG, reservant-se la resta, per la seva major complexitat, per a la investigació.

Les indicacions de la PET-FDG en el càncer de mama són les següents:

Diagnòstic diferencial de lesió benigna versus maligna

En aquest apartat, la PET jugaria un paper complementari a la resta de tècniques diagnòstiques, com la mamografia o ecografia, reservant-se per a situacions en què aquestes puguin no ser concloents, com mama densa, intervinguda, pròtesi mamària o metàstasi axil·lar d'origen desconegut. La PET mostra una alta especificitat i valor predictiu positiu en el diagnòstic diferencial de lesió benigna versus maligna, així com valor pronòstic, ja que hi ha una correlació entre la captació de FDG en el tumor primari, l'agressivitat tumoral i la supervivència.

Estudi d'extensió

La determinació d'afectació axil·lar és fonamental per al maneig terapèutic de la pacient i constitueix el factor pronòstic més important. La mida del tumor primari així com la dels ganglis afectats constitueix una limitació de la PET que no pot reemplaçar l'examen histològic axil·lar. L'estratègia diagnòstica proposada seria realitzar com a primera opció l'estudi del gangli sentinella en tumors T1 (<2cm) i PET en tumors de més gran mida (>2cm), localment avançats o quan existeixen adenopaties axil·lars palpables. Si en aquestes situacions la PET és positiva en axil·la, practicar limfadenectomia, i si fos negatiu, realitzar l'estudi del gangli sentinella, per descartar micrometàstasi.

Respecte a l'estudi d'extensió a distància, la PET permet, en una única exploració de cos sencer, definir l'extensió de la malaltia, proporcionant en ocasions informació addicional en detectar lesions inospitades per altres tècniques, influint en l'estadificació clínic i en l'actitud terapèutica.

Diagnòstic de recidiva

La PET-FDG és una tècnica complementària a altres tècniques, com la Ressonància, TAC o rastreig ossi. És més sensible que la radiologia convencional en la detecció de recidiva loco-regional o a distància, a excepció d'afectació cerebral, i més sensible que el rastreig ossi en la detecció de metàstasi lítica, però no blàstiques. S'hauria d'utilitzar davant les següents situacions: elevació de marcadors tumoral i troballes radiològiques negatives o no concloents, o per efectuar un estudi d'extensió després de recidiva coneguda. Les troballes de PET-FDG modifiquen l'estratègia terapèutica, afavorint o evitant teràpies agressives.

Monitoratge de la resposta al tractament

PET-FDG és útil en l'avaluació de la resposta precoç al tractament neoadviant de tumors localment avançats, gràcies a la seva habilitat per a discriminar les pacients que responen de les que no responen després de l'aplicació d'un o dos cicles de quimioteràpia, mostrant una eficàcia del 88% i 91%, respectivament. També és útil en la valoració de la resposta després d'aplicar diferents règims terapèutics, tant en malaltia local com metastàsica. La PET influeix en el maneig de les pacients, permetent continuar amb teràpies efectives o substituir-les per tractaments alternatius quan no són eficaces. Redueix per tant, toxicitats innecessàries.

Planificació de la radioteràpia

Ajuntant les dades metabòliques proporcionades per la PET a la planificació de la radioteràpia es podria aconseguir una millor delimitació del contorn tumoral metabòlicament actiu i per tant viable, influint en la modificació del volum d'irradiació i la dosi, reduint els efectes tòxics sobre el teixit sa.

Aplicacions futures

A més de la FDG, és necessària la utilització de radiotraqadors PET més específics, que monitoritzin les característiques biològiques dels tumors, permetent individualitzar els tractaments. Per exemple, davant la valoració precoç de la resposta es podran utilitzar traçadors de proliferació cel·lular, com la 18F-Fluorotimidina; per a identificar factors de resistència tissular a la radioteràpia, traçadors d'hipòxia cel·lular, com el 18F-Fluoromisonidazol; o per a identificar dianes terapèutiques, lligands de receptors, com el 18F-Fluoroestradiol.

Carlos Trampal

Institut d'Alta Tecnologia (Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona)