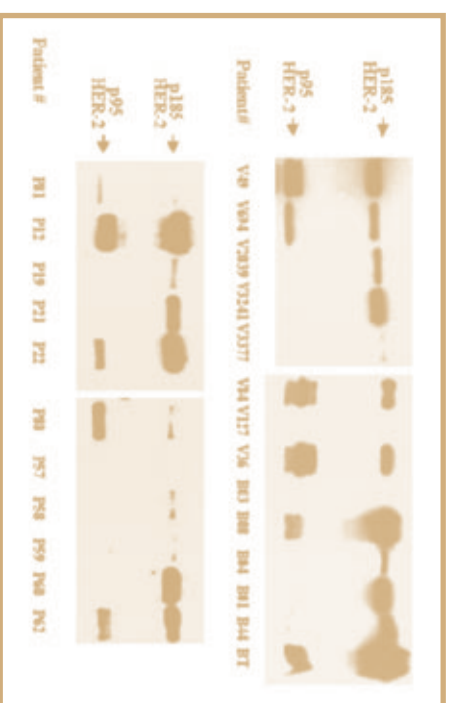
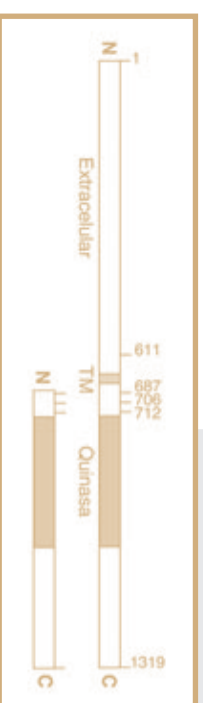


clínica sobre els tumors arxivats als nostres serveis amb l'objectiu de respondre a aquestes qüestions.



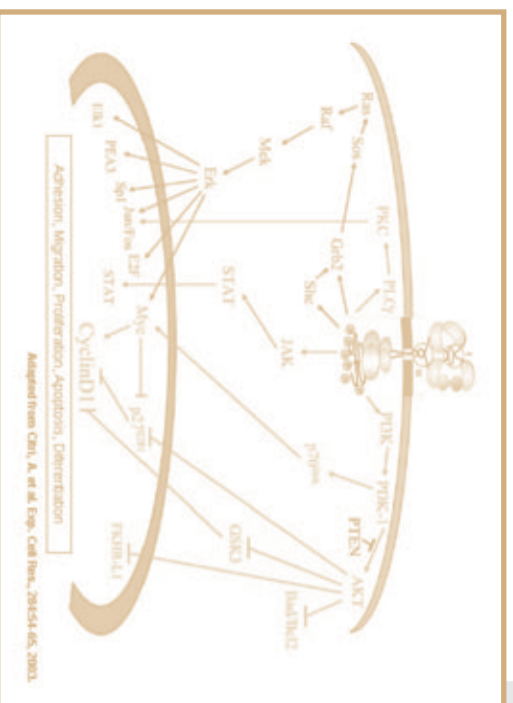
Formes de HER2 expressades en tumors humans de mama mitjançant Western blot.

Es mostra la posició de la proteïna HER2 sencera (185 kDa) així com la posició de les formes truncades de HER2 (95 kDa).



Esquema de l'estructura de la proteïna HER2 completa (superior) i de les formes truncades de HER2 (inferior).

Es mostren els extrems amino (N) i carboxilo (C) terminal, el domini extracel·lular, transmembrana (TM) i la regió citoplàsmica contenint el domini quinasa. A més de la posició 1 (metionina inicial) i la 1319 (codó de terminació) es mostra la posició de 4 metionines que envolten la regió TM.

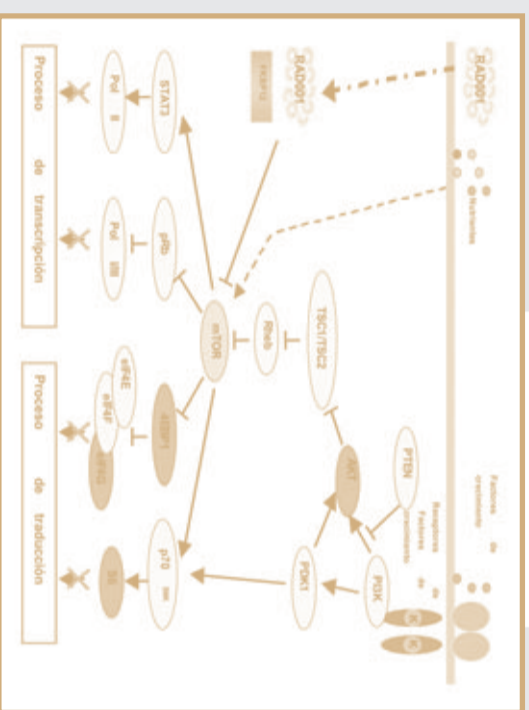


Esquema simplificat de les vies de senyalització intracel·lular a partir de l'activació de receptors a la membrana.

Després de l'activació dels receptors, el senyal es transmet cap a l'interior de les cèl·lules fonamentalment a través de la via PI3K-Akt i de la via Ras-Raf-MAPK. Qualsevol disregulació d'aquestes vies de senyalització cel·lular tenen capacitat oncogènica.

Ateracions a les vies de senyalització intracel·lular podrien determinar també la resposta a aquestes teràpies. La via de senyalització PI3-K/Akt és important en la supervivència cel·lular. També aquesta via s'ha relacionat amb els processos de creixement tumoral i de progressió en el cicle cel·lular a través de mTOR (mammalian Target of Rapamycin).

Un dels principals efectors d'aquesta via és mTOR, responsable de la regulació de la maquinària de síntesi proteica a través de 4EBP1 i p70S6K1. Fàrmacs derivats de la rapamicina són capaços d'inhibir l'activitat de mTOR i reduir el creixement cel·lular.



Detall dels components de la via de senyalització intracel·lular PI3K-Akt.

Gran nombre d'estudis demostren que mTOR és també una diana atractiva per a teràpies específiques. Aquests tractaments contra mTOR es basen en l'ús de drogues derivades de la rapamicina, entre les quals es troben CC1779 o RAD001. En concret, en els pacients que han rebut RAD001 en administració oral i en els que també s'han pogut realitzar biòpsies seqüencials de les seves lesions tumorals prèvies a començar el tractament i després d'un cicle iniciat, es pot demostrar clarament una inhibició completa dels mecanismes cel·lulars de síntesi proteica, evidenciable per una desaparició gairebé completa dels nivells d'expressió de l'activitat de la proteïna ribosomal S6.

Tot aquest tipus de coneixements sobre el càncer i aquests tractaments s'ha de generar i ha de ser gestionat, almenys en part, per nosaltres, els patòlegs, com a especialistes en l'estudi i maneig dels teixits. En definitiva, els patòlegs hem de ser capaços de donar algunes de les respostes a les qüestions que es plantegen per part dels clínics en aquest nou tipus d'estudis i d'aportar informació que ajudi a la comprensió dels mecanismes moleculars del càncer, dels mecanismes d'acció d'aquest tipus de drogues i en la identificació dels millors pacients candidats a rebre aquests tractaments.

Federico Rojo
Servei d'Anatomia Patològica

Novembre '08
N. 23

Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama

Editorial Descripció del cribratge de càncer a Espanya. Informe DESCRIC

Aquesta publicació descriu i analitza per primera vegada com s'estan realitzant els programes de cribratge de càncer al conjunt d'Espanya a través del Sistema Nacional de Salut, i algunes discrepàncies existents entre la pràctica i l'evidència científica.

Donat que durant l'any 2008 s'ha publicat aquest informe coordinat pel nostre Programa, ens ha semblat oportú fer-ne esment en aquest editorial.

L'informe DESCRIC posa de manifest que en l'abordatge del cribratge de càncer de mama, així com d'altres càncers, hi ha un grau de debat científic i tècnic, de complexitat organitzativa assistencial i d'impacte poblacional que fa recomanable establir uns mecanismes que facilitin la presa de decisions en els diferents nivells d'intervenció. Per això és necessari conèixer quins programes de cribratge poblacionals o oportunistes s'estan oferint en les diferents Comunitats Autònomes d'Espanya.

L'informe s'ha realitzat mitjançant enquestes estructurades dirigides als responsables dels programes de cribratge de mama i de plans oncològics de les disset CCAA. L'avaluació dels diferents programes s'ha fet a partir d'uns indicadors obtinguts de forma homogènia (criteris homogenis aplicables a cada programa i Comunitat). D'altra banda s'ha realitzat una revisió sistemàtica de l'evidència científica per a cadascun dels cribratges analitzats.

Pel que fa als resultats obtinguts, es posa de manifest l'evidència existent que el cribratge mamogràfic redueix la mortalitat per càncer de mama en el grup de dones de més de 50 anys (entre un 24% i un 29%). No hi ha prou evidència (relació entre benefici i efectes adversos) per a recomanar el cribratge poblacional en dones menors de 50 anys. Totes les CCAA tenen programa de cribratge de caràcter poblacional i inclouen com a població diana el grup d'edat de 50 a 64 anys. Seguint les últimes recomanacions, entre d'altres organismes, de la Unió Europea i de l'Estratègia en Càncer del SNS, diferents CCAA han ampliat (o estan ampliant) el límit superior d'edat de 65 a 69 anys. En sis Comunitats també s'hi inclou el grup de 45 a 49 anys, si bé l'impacte del cribratge en aquest grup d'edat no està demostrat mitjançant assajos clínics. Malgrat que en la majoria de les CCAA es disposa de sistemes d'avaluació dels programes, cal establir mecanismes de coordinació

per a obtenir informació del conjunt de l'Estat.

La participació mitjana per CCAA voreja el 70%, establert com a límit mínim per a poder obtenir un impacte poblacional i moltes Comunitats el superen. L'adherència en tots els casos és molt alta, per la qual cosa una vegada més es demostra que quan una dona participa una vegada, el més probable és que torni a participar en successives rondes.

Sense tenir en compte la taxa de detecció obtinguda per CCAA, l'estadi i la mida dels tumors detectats en la major part dels casos arriba o s'apropa a l'esperat en un programa de cribratge. La dificultat en aquest apartat sembla estar més en l'obtenció d'informació.

A la vista d'aquest informe es pot concloure que s'està produint un important canvi en la situació del càncer de mama a Espanya i que en un futur més o menys pròxim, la mortalitat per aquest tumor es modificarà arran de l'impacte que aquests programes tindran.

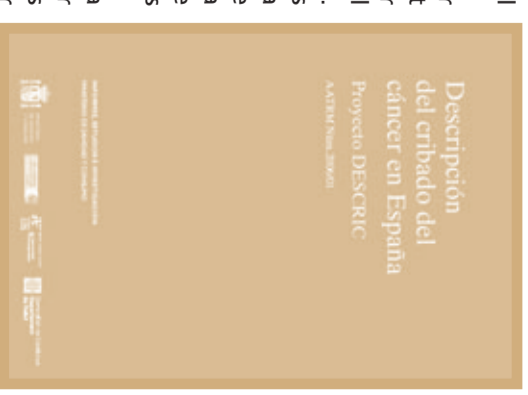
No obstant, s'ha de reiterar la necessitat de desenvolupar de manera immediata en totes les CCAA sistemes d'informació que possibilitin l'explotació d'aquests indicadors amb la finalitat de comprovar aquesta hipòtesi.

S'espera repetir a curt termini aquest mateix estudi, actualitzant la informació sobre característiques dels diferents programes i recollint dades de forma més homogènia, de manera que es pugui millorar la comparabilitat de la informació disponible i l'anàlisi que se'n pugui fer.

L'informe complet es pot trobar a:

- <http://www.gencat.net/salut/depsan/unitsaatm>

Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica



Valoració de la satisfacció en grups de pacients de CMA (Cirurgia Major Ambulatòria): Otorinolaringologia i cirurgia de mama

Objectiu:

Determinar el grau de satisfacció percebuda pels pacients (ORL i Cirurgia de mama) usuaris del circuit de CMA a l'Hospital del Mar.

Mètodes:

Es van analitzar tots els pacients intervinguts per CMA d'ORL i Cirurgia de mama durant els mesos de febrer a juny de 2007. A tots ells se'ls va realitzar una enquesta, pel mateix investigador, a la primera visita del postoperatori. Als pacients menors de 16 anys, l'entrevista es va realitzar al tutor responsable, sempre que aquest hagués estat amb el menor durant el dia de la intervenció. L'enquesta valorava l'assistència rebuda en diferents àrees: instal·lacions, informació, aspectes de tracte, aspectes de seguretat i confiança, i valoracions generals; per a un total de 24 indicadors. Les respostes per a cada pregunta podien ser: "Molt pitjor del que esperava" (1), "Pitjor del que esperava" (2), "Com m'ho esperava" (3), "Millor del que esperava" (4), "Molt millor del que esperava" (5).

Les variables dicotòmiques i categòriques van ser avaluades mitjançant freqüències absolutes i relatives, les variables numèriques van ser avaluades amb la mitjana i la seva desviació estàndard. Les possibles diferències van ser avaluades amb el test de χ^2 per a les variables qualitatives, i amb el test de Student per a les quantitatives.

Caracterització temporal del procés de CMA

	Temps preparació preoperatoria	Duració Intervenció	Temps estada postoperatoria	Duració total procés CMA
N	95	92	97	94
Mitjana	01:15	01:16	03:35	07:38
Mitjana CMA 2007	01:10	01:03	02:47	05:00
Desviació est.	01:04	00:35	01:15	09:05
Mínim	00:00	00:10	00:40	00:50
Màxim	07:10	03:35	07:45	75:00:00

Motius de no participació a l'enquesta

Motiu de no participació a l'enquesta	N	%
Citats a primera visita post-IQ fora del dia pactat	16	36,4
No acudeix a la primera visita	8	18,2
Ve abans de l'hora convinguda i se'n va	8	18,2
Excús per no comprendre les preguntes	4	9,1
No vol respondre el qüestionari	3	6,8
Queda ingressat i no va a la visita	2	4,5
Exclusió per analfabetisme	1	2,3
Desconegut	2	4,5
Total	44	100

- Baix a la "no participació":
- Data d'intervenció posterior ($p=0,002$)
- Edat superior ($p=0,022$)
- No espanyol ($p=0,027$)

Resultats:

Es van analitzar 117 pacients: 79 d'ORL, 38 de Cirurgia de mama (28 Cir. Gral. / 10 Ginecologia). Van complimentar l'enquesta 73 pacients (taxa de resposta del 62,4 %). El 65 % havien seguit el circuit establert per a CMA.

El coeficient alfa de Cronbach (0,958), confirma la unidimensionalitat de l'escala (mesura d'un únic concepte: presumiblement satisfacció). L'índex general de satisfacció va ser de $4,09 \pm 0,65$. Únicament el grup d'edat 16-50 anys va valorar més baix aquest indicador ($p=0,048$).

Els indicadors pitjor valorats van ser: accessibilitat al lloc de la CMA (3,75); informació sobre l'anestèsia (3,77); puntualtat a les visites i el dia de la intervenció (3,79); grau d'intimitat a la CMA (3,81); senyalització i indicacions (3,84); condicions de la sala d'espera de la CMA (3,85).

Els indicadors millor valorats van ser: l'amabilitat del personal (4,44); el tracte personalitzat (4,27); la informació donada per les infermeres (4,25); la confiança transmesa pel personal (4,22); l'aparença del personal (4,19).

El bloc d'indicadors pitjor valorat va ser el d'instal·lacions i condicions ambientals (3,91), i el millor valorat el del tracte del personal (4,25).

El 89,0 % recomanaria la intervenció per CMA a altres persones, mentre que el 9,6 % té dubtes.

Aspectes que menys han agradat

Aspecte menys valorat pel pacient	N	%
Res	18	33,3
Poca intimitat (nens)	5	9,3
Desatenció en el postoperatori	5	9,3
Temps d'espera	4	7,4
Inseguretat en el postoperatori	3	5,6
Temps en l'hospital curt	3	5,6
Sorolls	3	5,6
Error del personal	3	5,6
Molèsties derivades de la intervenció	3	5,6
Problemes permís de treball	2	3,7
Altres	5	9,3

Aspectes que més han agradat

Aspecte més valorat pel pacient	N	%
Atenció rebuda pel personal	29	45,3
Poder dormir a casa	18	28,1
Rapidesa del procés	12	18,8
Professionalitat	4	6,3
Qualitat del postoperatori al domicili	3	4,7
Possibilitat acompanyament per familiars	2	3,1
Tot	6	9,4
Altres	2	3,1
Total de respostes	76	100

Propostes de millora:

- Senyalització i indicacions**
 - Incloure al document informatiu sobre la CMA un plànol d'accés a la CMA des de Consultes Externes i/o des de l'entrada de l'Hospital.
 - Millorar la senyalització estàtica de la CMA des de l'arribada al recinte hospitalari.
- Condicions de la Sala d'Espera**
 - La Sala d'Espera de CMA, ha de ser independent de la resta de malats de Consultes Externes. S'ha proposat dividir la sala en dos (una per a malats i familiars de CMA i Cirurgia Ambulatòria, i una altra per a la resta de malats i familiars).
 - Amba des de la Sala d'Espera de CMA a l'interior del recinte quirúrgic de CMA hauria de ser el més directe possible sense interferències d'altres circuits de Consultes Externes.

3. Grau d'intimitat

- Col·locar separació entre els pacients amb panells corredissos durant la fase d'adaptació al medi.
- Permetre el pas a un sol familiar del pacient intervingut (dos quan aquest sigui un nen), quan aquest ja es trobi a la fase "d'adaptació al medi".
- Eliminar la secretaria de CMA-Dolor de l'interior de la sala de CMA.
- Impedir físicament amb mesures de control, l'accés des de l'àrea quirúrgica a la sala de CMA, a aquells professionals que no realitzin una activitat assistencial en aquesta sala.

4. Puntualtat visites I.I.Q.

- Millorar el marge horari entre la recepció del pacient a la secretaria de CMA i l'entrada a quiròfan; saludar personalment el malalt, per part de l'equip quirúrgic-anestèsic, durant la seva espera a la sala de CMA pot tranquil·litzar al pacient.

5. Informació al pacient

- Modificar el nom del dispensari d'anestèsia de CMA, per a evitar que s'hi programin malats valorats amb ingrés hospitalari.
- Condicionar un espai individual, per a la informació dels familiars del malalt, posteriorment a la realització de la cirurgia, tal com n'hi ha un als malats ingressats.

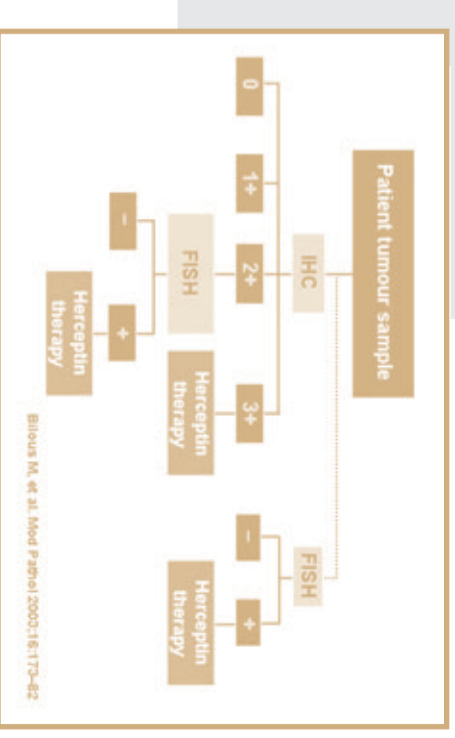
Antonio Montes
Servei d'Anestèsia

Recerca de nous factors pronòstics i predictius de resposta en càncer de mama

En la Patologia dels últims anys, s'ha produït una significativa revolució amb l'exigència de la incorporació als nostres diagnòstics de càncer de la valoració de l'expressió de determinades molècules susceptibles d'ésser utilitzades com a dianes terapèutiques específiques. De forma molt clara, hem viscut aquests últims anys l'experiència de la incorporació als nostres diagnòstics en el càncer de mama de la determinació de l'oncoproteïna HER2/neu. Aquesta oncoproteïna és un receptor transmembrana de 170 kDa amb activitat tirosin-kinasa i que s'ha descrit que s'expressa fins en un 25-30% dels tumors malignes infiltrants de mama. Aquest receptor pertany a la família de receptors del receptor de factor de creixement epidermic (erb-B o HER). Ampis i nombrosos estudis des de finals de la dècada de 1980, han relacionat la sobreexpressió en els tumors de mama d'aquesta oncoproteïna amb un mal pronòstic, menor període lliure de malaltia, amb resistència a determinats tractaments quimioteràpics i clàssicament amb una negativitat en la expressió de marcadors de bon pronòstic com els receptors hormonaals.

La importància de la presència de HER2/neu a les cèl·lules tumorals també ve donada pel seu potencial d'utilització com a diana terapèutica al càncer amb l'ús d'anticossos monoclonals específics que s'uneixen al domini extracel·lular del receptor, com Herceptin. Aquest tractament ha demostrat una taxa de respostes de fins a 30% com a tractament de segona línia en càncer de mama avançat i està sent emprat com a teràpia neoadjuvant.

No obstant, hi ha un percentatge important de pacients, que malgrat sobreexpressar HER2/neu són resistents a aquest tipus de teràpia. S'han descrit diversos potencials mecanismes que



Algorisme de decisió per a tractament amb Herceptin en les pacients amb càncer de mama.

determinen la sensibilitat a Herceptin: presència de mutacions de PTEN o de PI3K, expressió d'altres receptors com el *insulin-like growth factor receptor* (IGF-1R) o alteracions estructurals de HER2/neu. Potser aquest últim mecanisme pugui ser responsable d'un percentatge significatiu de pacients amb resistència a Herceptin, en què a més d'expressar-se el receptor complet de HER2/neu, s'expressa en quantitats variables una fracció del mateix amb capacitat oncogènica i que a més conferiria un pitjor pronòstic a aquest tipus de tumors. Des del punt de vista de la patologia hem de ser capaços d'aportar informació biològica i