



núm 30
Març 2016

PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ DEL CÀNCER DE MAMA

Hospital
del Mar

Parc
de Salut
MAR
Barcelona

Hospital del Mar
T. 93 248 30 78

Hospital de l'Esperança
T. 93 367 43 14

F. 93 248 34 96
pcmama@hospitaldelmar.cat

LIMFADENECTOMIA AXIL·LAR EN EL TRACTAMENT DEL CÀNCER DE MAMA AL SEGLE XXI

Mar Vernet Tomàs
Servei d'Obstetrícia i Ginecologia

El valor i utilitat de la limfadenectomia axil·lar en el càncer de mama ha estat sempre objecte d'un debat encès. Com sol passar en altres aspectes de la medicina, el debat es magnifica i eternitza per la manca de prou evidència de primer nivell.

Continua a la pàgina 2 →

ISSN: 2385-3751 (Ed. impresa)

La limfadenectomia axil·lar consisteix a extirpar els ganglis que recullen el 85% del drenatge limfàtic de la mama i, per tant, on és més probable que hi hagi disseminació limfàtica del tumor infiltrant. La càrrega tumoral que poden presentar els ganglis limfàtics axil·lars depèn de la grandària tumoral, així com de les característiques anatomopatològiques i moleculars del tumor(1). Altres factors com la resposta immunitària de la pacient podrien també influir-hi (2).

Es tracta d'una intervenció amb no pocs efectes indesitjables. A més de les possibles complicacions immediates de qualsevol cirurgia, els efectes a llarg termini són freqüents i relativament greus (limfedema, disestèsies, neuràlgies, limitació de la mobilitat del braç i l'espatlla). El més conegut, el limfedema, té una incidència molt variable en diferents sèries reportades, oscil·lant entre el 10 i el 30% (3). Els tractaments no quirúrgics del càncer de mama poden incrementar la incidència del limfedema agreujant la fibrosi postquirúrgica, com a conseqüència de la necrosi tumoral i la toxicitat directa sobre els teixits de l'aixella(4).

Fins als anys 90 del segle passat, la limfadenectomia axil·lar es feia sistemàticament a totes les pacients, amb una doble intenció: diagnòstica (saber si els ganglis axil·lars estaven afectats) i terapèutica. D'ençà que, a finals dels 90, es desenvolupà la tècnica del gangli sentinella, el diagnòstic d'afectació axil·lar en pacients en què clínicament no detectàvem malaltia en aquest nivell es pogué fer amb una intervenció molt menys agressiva; des de llavors, la limfadenectomia diagnòstica en aquestes pacients es fa només en aquells casos excepcionals en què la tècnica del gangli sentinella no és possible.

Fins fa quatre anys, la limfadenectomia es realitzava sistemàticament en totes les pacients en què hi havia evidència anatomopatològica d'afectació axil·lar, bé perquè el gangli sentinella estava afectat o bé perquè una punció ecoguiada ho havia demostrat. La intenció tornava a ser doble: diagnòstica i terapèutica.

El valor diagnòstic de la limfadenectomia informant de quina càrrega tumoral hi ha a l'aixella ha oscil·lat considerablement en aquests últims quatre anys i varia en funció de les guies consultades(5,6). La idea és que, per a alguns experts, la indicació dels tractaments radioteràpics i quimioteràpics depèn de si la càrrega tumoral axil·lar

és alta o baixa, i la manera més fiable de conèixer-la és l'estudi anatomopatològic de la peça quirúrgica de la limfadenectomia.

La part més encesa del debat sobre el valor de la limfadenectomia, molt especialment en aquest darrers quatre anys, és si té valor terapèutic en el tractament del càncer de mama reduint càrrega tumoral. En la literatura podem trobar estudis de més o menys qualitat sobre aquest punt, alguns confirmant-ne el valor terapèutic i d'altres negant-lo. L'any 2011, dos estudis aleatoritzats ens donaven de nou informacions contradictòries: mentre un afirmava que si el gangli sentinella estava infiltrat i no hi havia altres criteris de gran càrrega tumoral, la limfadenectomia no feia cap aportació en termes de supervivència (7), un altre ens deia que sí que l'augmentava (8). El gran impacte mediàtic del primer estudi, el famós Z0011 de l'American College of Surgery Oncology Group, va fer que de llavors ençà moltes unitats de mama deixessin de fer limfadenectomies en pacients amb gangli sentinella positiu i aparent baixa càrrega tumoral axil·lar. La publicació enguany d'estudis de radioteràpia que demostren benefici de fer tractament a les àrees ganglionars (9) i la d'una metaanàlisi que inclou estudis aleatoritzats de limfadenectomia axil·lar i que conclou un avantatge en la supervivència de les pacients sotmeses a la intervenció (10) sembla contenir ara per ara els corrents que promouien abandonar definitivament la limfadenectomia en la majoria de casos.

El gran mèrit de l'estudi Z0011 i de l'impacte mediàtic que se li va donar és que va estimular el desenvolupament de nous estudis aleatoritzats, més ben plantejats que l'original, que ens aclariran molts aspectes en els propers anys. En l'actualitat el debat continua viu, amb detractors i defensors vehements de la limfadenectomia.

Com en qualsevol aspecte de la medicina, el sentit comú ens demana avançar amb coherència. Els resultats contradictoris sobre el tema es deuen, sens dubte, a incloure a totes les pacients amb càncer de mama dins un mateix sac. Dit d'una altra manera, sabem que el càncer de mama no és una sola malaltia: sabem que diferents tumors tenen diferent comportament loco-regional i a distància, diferent pronòstic, diferents respostes a la quimioteràpia i a l'hormonoteràpia, diferents tractaments diana, diferents respostes a la radioteràpia... Per què insistim a posar-los al

mateix sac en els assajos quirúrgics? El valor terapèutic de la limfadenectomia podria variar en funció de quin tumor tinguem davant i de quines estratègies terapèutiques útils, a més de la cirurgia, disposem per a ell.

En un futur que no és llunyà les proves d'imatge, millors i més sistematitzades, ens ajudaran a establir amb un grau suficient de certesa la càrrega tumoral axil·lar. Aquesta informació, juntament amb la del tipus de tumor que afecta la pacient i la seva resposta als diferents tractaments de què disposem, ens ajudarà a indicar la limfadenectomia en els casos que se'n puguin beneficiar amb més probabilitat.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Zhu X, Ying J, Wang F, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer: a 3,198 cases study at National Cancer Center, China. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(3):551-5.
- (2) Pilonis KA, Aryankalayil J, Babb JS, et al. Invariant natural killer T cells regulate anti-tumor immunity by controlling the population of dendritic cells in tumor and draining lymph nodes. *J Immunother cancer* 2014;2(1):37.
- (3) Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102(2):111-8.
- (4) Jung S-Y, Shin KH, Kim M, et al. Treatment factors affecting breast cancer-related lymphedema after systemic chemotherapy and radiotherapy in stage II/III breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(1):91-8.
- (5) NCCN guidelines Breast Cancer, version 1.2016, accedida 3 de Desembre de 2015.
- (6) Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-46.
- (7) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
- (8) Avril A, Le Bouëdec G, Lorimier G, et al. Phase III randomized equivalence trial of early breast cancer treatments with or without axillary clearance in post-menopausal patients results after 5 years of follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(7):563-70.
- (9) Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307-16.
- (10) Joyce DP, Manning A, Carter M, et al. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):235-40.

COMITÈ CIENTÍFIC

Joan Albanell, Manel Algara, Rosa Blat, Montserrat Casamitjana, Xavier Castells, Imma Collet, Josep M Corominas, Maria del Mar Vernet, Rosa Dorca, Francesc Ferrer, Valentí Juncà, Francesc Macià, Juan Martínez, Ana Rodríguez, Maria Dolors Sabadell, José Manuel Sánchez-Ortega, Ignasi Tusquets

COORDINACIÓ

Francesc Macià Guilà

SECRETARIA

Esther Martínez Amor

Servei d'Epidemiologia i Avaluació
Parc de Salut MAR. Barcelona
www.parcdesalutmar.cat/epidemiologia
Tel. 93 248 36 36

DISSENY

www.tobiaslovescristina.com

APLICACIÓ DE LA PATOLOGIA DIGITAL A LA PATOLOGIA MAMÀRIA

Josep M^a Corominas Torres
Servei d'Anatomia Patològica

La imatge microscòpica és la base del diagnòstic morfològic. Aquesta imatge s'obté a partir de preparacions histològiques convencionals i és observada a través d'un microscopi. Al llarg del temps, per a tenir aquestes imatges de forma gràfica, primer han estat dibuixades, posteriorment fotografiades en diversos formats i actualment captades per càmeres digitals. En l'actualitat els serveis de patologia estan començant el mateix camí que varen seguir fa uns anys els serveis de diagnòstic per la imatge, quan varen passar de la radiologia analògica (plaques radiogràfiques) a la radiologia digital.

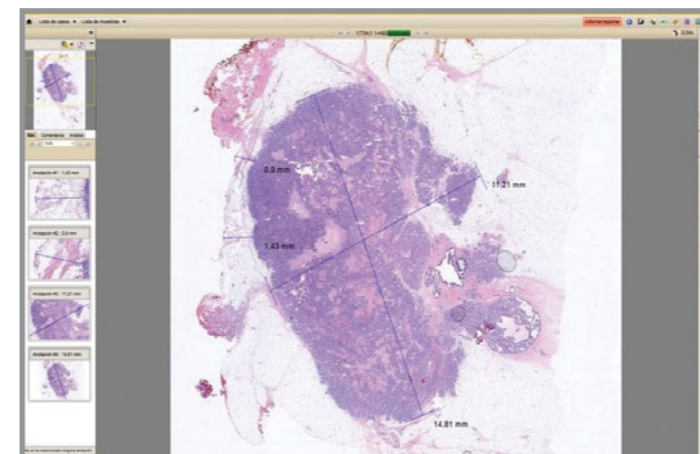
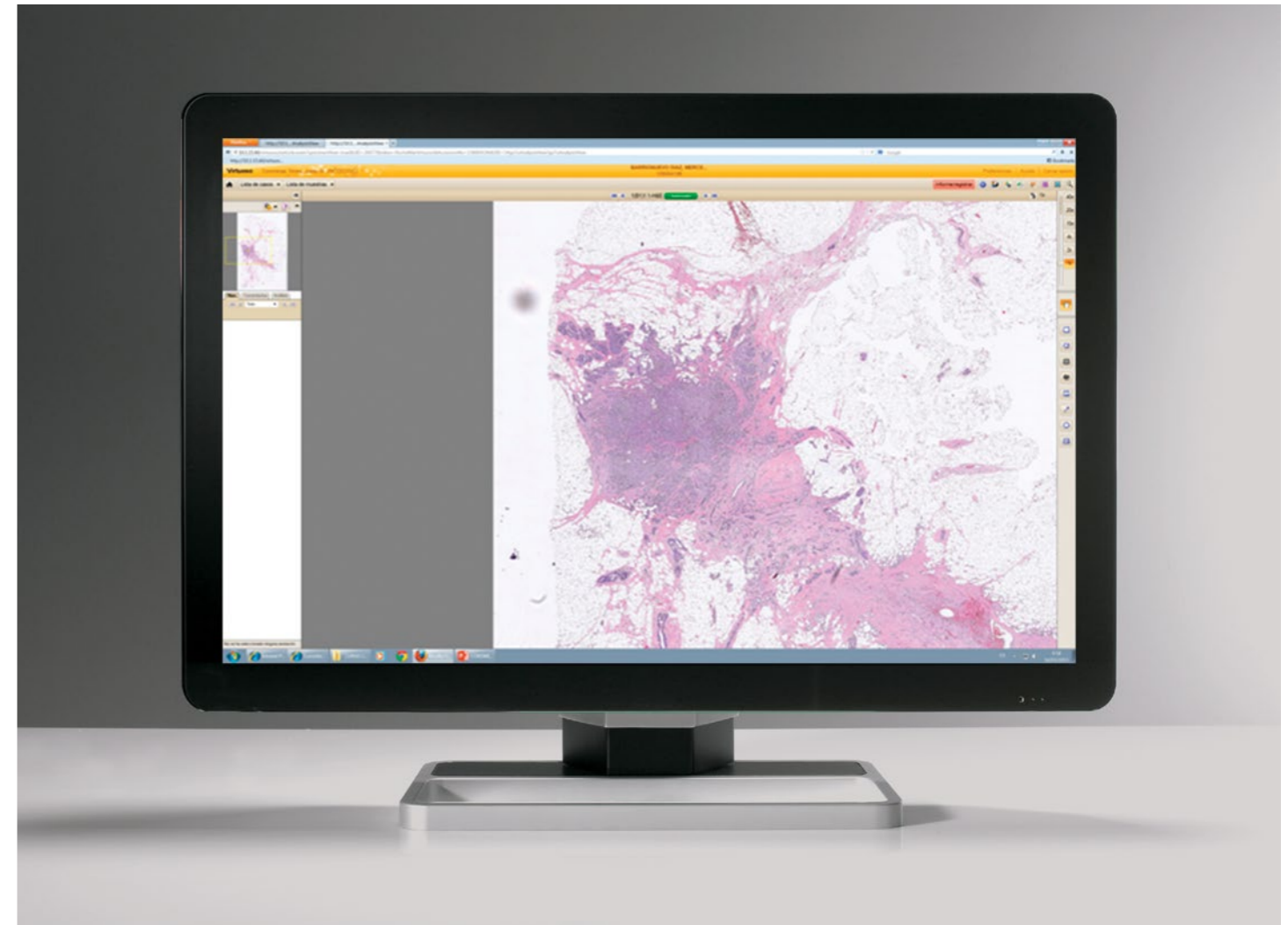
La patologia digital es basa en preparacions virtuals que són generades a partir de les preparacions histològiques convencionals mitjançant la utilització d'escàners de preparacions. Les imatges digitals obtingudes són emmagatzemades en un servidor i després poden ser visualitzades en un monitor i gestionades per eines informàtiques. Per tant, una de les finalitats de la patologia digital és la substitució del microscopi per monitors, a l'hora de veure les imatges morfològiques, cosa que farà canviar la manera de treballar dels patòlegs.

Els escàners de preparacions són els aparells que generen la imatge digital a partir de les preparacions histològiques convencionals. Estan dotats d'un sistema òptic igual que un microscopi, amb una font de llum, una platina motoritzada, objectius de diversos augments i una càmera digital d'alta resolució amb enfocament automàtic que va capturant per segments adjacents les imatges de la preparació histològica i després les va unint totes per formar-ne una de sola i després-la en format comprimit en un servidor informàtic, el qual genera un fitxer piramidal d'imatges. El pes de la imatge és aproximadament de 0,6

GB. Això comporta utilitzar servidors amb alta capacitat (60 TB, aproximadament, per cada 10.000 casos), a la vegada que han de ser servidors amb característiques d'alta seguretat, redundants i sostenibles.

Les imatges són visualitzades en monitors preferentment d'alta resolució i amb una mida de pantalla de gran format. L'accés a les imatges s'efectua a través d'un visor d'imatges (programa informàtic) normalment integrat al sistema informàtic del laboratori (LIS) i dintre del seu sistema de traçabilitat. El visor del programa actua com un microscopi: permet moure's lliurement per la preparació, fer servir diversos augments (1x al 40x) i utilitzar les eines informàtiques que permeten treballar amb la imatge, com ara mesurar grandàries i distàncies, comparar diverses imatges entre si o fer fotografies digitals de manera senzilla. En el cas de la patologia mamària, aquests visors estan dotats de programes d'algoritmes que permeten mesurar quantitativament els marcadors biològics (receptors hormonals, HER2, p53, Ki67), tenyits per mètode immunohistoquímic. Aquesta quantificació es fa delimitant la zona que volem estudiar i el sistema valora el nombre de senyals nuclears o de membrana positius, negatius i totals en la zona delimitada, editant els resultats de manera percentual, en el cas dels marcadors nuclears, i segons els algoritmes establerts, en el cas del HER2.

La microscòpia virtual fa temps que es fa servir en el camp de la docència en les classes pràctiques d'Histologia o Anatomia Patològica, amb visors adequats per a la docència, els quals permeten a l'estudiant accedir-hi fins i tot fora de l'aula. El repte de la incorporació a la rutina diagnòstica hospitalària



és el gran nombre de preparacions a escanejar, raó per la qual ens cal tenir escàners de preparacions de gran capacitat de càrrega, que ha de ser contínua, amb un temps d'escaneig breu i, lògicament, servidors d'emmagatzematge massius.

Els avantatges de la microscòpia virtual sobre la convencional són que per a diagnosticar no caldrà el microscopi ni accedir a les preparacions convencionals, ja que l'accés a les preparacions virtuals és instantani, no seran necessaris els equips de microfotografia i permetrà eliminar els arxius massius de preparacions. La digitalització possibilita la quantificació de marcadors biològics i les imatges virtuals poden incorporar-se a la història clínica informatitzada.

És el començament del procés. Encara hi ha factors limitants per a la seva implantació en la rutina, com ara millorar la velocitat d'escaneig, millorar la compressió de les imatges, així com consensuar un estàndard per a l'emmagatzematge i transmissió de les dades. També el cost és elevat.

EL PROJECTE CaMISS

Maria Sala Serra
Servei d'Epidemiologia i Avaluació

El Projecte CaMISS és una Acció transversal de recerca de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) que va néixer l'any 2013.

El Projecte CaMISS té per objectiu general avaluar diferents aspectes de l'atenció sanitària que reben les pacients amb càncer de mama, des del procés diagnòstic, tractament, complicacions, ús de serveis sanitaris, supervivència i qualitat de vida, els quals proporcionen informació per a millorar l'efectivitat de les intervencions, disminuir variabilitat, tenir millors regles predictives de resultats i augmentar la qualitat de vida de les pacients.

ANTECEDENTS DEL PROJECTE CaMISS

La importància del càncer de mama com a problema de salut pública és indiscutible. Continua sent el primer càncer entre dones i la incidència continua augmentant en alguns països malgrat els esforços per la seva prevenció. No obstant això, a la majoria dels països europeus i nord-americans, la taxa de mortalitat per càncer de mama s'ha reduït durant els últims 25 anys, gràcies a l'efectivitat dels programes de detecció precoç, a la generalització de l'ús de la mamografia en els serveis sanitaris i a la millora dels tractaments.

Això ha comportat un augment de pacients que sobreviuen al càncer, fet que suposa que aquesta malaltia pugui considerar-se, cada cop més, una malaltia crònica.

El projecte CaMISS sorgeix com una oportunitat de col·laboració entre grups de recerca de la REDISSEC amb experiències i fortaleces complementàries. La recerca prèvia en detecció precoç de càncer de mama, dins del debat del balanç risc/benefici i de la personalització del cribratge, va permetre construir una cohort de dones cribrades de

més d'un milió i mig de dones, procedents de diverses comunitats autònomes, cohort que ha ofert l'oportunitat de respondre a moltes preguntes relacionades amb la variabilitat del procés assistencial i els determinants de la detecció precoç, i alhora projectar, a partir de dades reals, nous escenaris de cribratge i del seu impacte a llarg termini.

El seguiment d'aquesta cohort, o part d'ella, permetria respondre a moltes altres qüestions. Tanmateix, era necessari ampliar-la amb dones diagnosticades fora dels programes de detecció precoç i poder recollir nova informació pròpia de cohorts prospectives que permetran aprofundir i respondre noves preguntes sobre l'atenció sanitària i l'impacte en aquestes pacients. L'experiència en aquest sentit d'altres projectes, tant en càncer de mama com de colon, com en altres patologies, va permetre afrontar aquest repte amb garanties.

LÍNIES DE RECERCA

L'objectiu general de CaMISS es concreta en les següents línies:

1. Aprofundir en el coneixement del balanç risc/benefici del diagnòstic precoç del càncer de mama i dissenyar estratègies personalitzades amb ajut d'eines de presa de decisió compartida.
2. Avaluar la implicació en els resultats dels factors (macros) de procés assistencial (diagnòstic precoç, accessibilitat i demora diagnòstica, variabilitat en la pràctica, diferències organitzatives), factors meso (característiques socio-demogràfiques i característiques clíniques) i factors micro (marcadors biològics).

TAULA 1

Estat vital, segones neoplàsies i recidives segons mètode diagnòstic

	Càncers de cribratge	Càncers d'interval	P*	Veritables Càncers d'interval	Càncers Fals Negatius	Càncers ocults	Signes mínims	P**	P***
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
ESTAT VITAL									
- Viu sense malaltia	594 (80,2)	241 (69,9)		71 (75,5)	34 (75,6)	19 (70,4)	18 (66,7)		
- Viu amb malaltia	66 (8,9)	27 (7,8)		3 (3,2)	2 (4,4)	2 (7,4)	4 (14,8)		
- Mort	81 (10,9)	77 (22,3)	<0,001	20 (21,3)	9 (20,0)	6 (22,2)	2 (7,4)	<0,05	<0,001
SEGONA NEOPLÀSIA	34 (4,6)	14 (4,1)		1 (1,1)	2 (4,4)	2 (7,4)	1 (3,7)	<0,001	<0,001
RECIDIVES	88 (11,9)	74 (21,4)		17 (18,1)	5 (11,1)	4 (14,8)	5 (18,5)	<0,001	<0,001
TOTAL	741 (68,2)	345 (31,8)		94 (27,2)	45 (13,0)	27 (7,8)	24 (7,0)		

* Es comparen càncers de cribratge i càncers d'interval. χ^2 prova de dues cares o prova bilateral exacta de Fisher.

** Es comparen càncers de cribratge, veritable interval i fals negatiu. χ^2 prova de dues cares o prova bilateral exacta de Fisher.

*** Es comparen càncers de cribratge, veritable interval i fals negatiu, càncers ocults, detectats per símptomes, càncers inclassificables. χ^2 prova de dues cares o prova bilateral exacta de Fisher.

3. Dissenyar models predictius de l'avaluació dels resultats i de pronòstic del càncer de mama a partir dels factors pronòstic descrits en l'objectiu anterior.
4. Realitzar avaluació econòmica a partir de les diferents opcions assistencials principals avaluades en els dos objectius anteriors.

Per a respondre aquests objectius, el projecte CaMISS es basa principalment en informació procedent d'una cohort de dones amb càncer de mama, diagnosticades mitjançant cribratge o per símptomes. Alguns objectius específics es podran respondre, tanmateix, mitjançant altres dissenys.

RESULTATS PRINCIPALS, COMUNICACIONS I PUBLICACIONS

A partir dels projectes de recerca finançats s'ha pogut:

Construir una cohort retrospectiva de dones participants en programes de detecció precoç de càncer de mama (n=600.000 dones) per a l'estudi de les lesions benignes i la seva associació amb la detecció posterior en càncer.

- El resultat principal ha estat demostrar, en el context del cribratge, com les dones amb lesions benignes, fins

i tot no proliferatives i que segueixen el procediment general de detecció precoç, tenen més risc de desenvolupar un càncer.

- De l'anàlisi d'una sub-cohort s'ha pogut comprovar que la introducció de la mamografia digital disminueix la taxa de reconvoctòries i de resultats falsos positius sense incrementar el càncer d'interval.

- De la mateixa sub-cohort s'ha pogut demostrar que la introducció de la mamografia digital sembla diagnosticar el càncer en fases més primerenques que la mamografia analògica sense que suposi un sobrediagnòstic (es diagnostiquen el mateix nombre de càncers, però en fases menys avançades).

- Construir una cohort retrospectiva de 1.000 pacients diagnosticades entre els anys 2000 i 2006 en programes poblacionals de detecció precoç i amb seguiment fins al 2014. A partir d'aquesta cohort es podrà analitzar la supervivència entre els 8 i els 15 anys posteriors al diagnòstic i els factors que s'hi associen.

- Construir una cohort prospectiva de 2000 pacients diagnosticades entre 2013 i 2014 i amb seguiment previst fins al 2015.

TAULA 2

Tractament quirúrgic segons mètode diagnòstic

	Càncers de cribratge	Càncers d'interval		Veritables Càncers d'interval	Càncers Fals Negatius	Càncers ocults	Signes mínims	
	n (%)	n (%)	P*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	P**
CIRURGIA								
– Cirurgia radical	120 (16,3)	107 (31,5)		28 (30,4)	8 (17,8)	6 (24,0)	7 (30,4)	
– Cirurgia conservadora	612 (83,3)	217 (63,8)		58 (63,0)	36 (80,0)	18 (72,0)	16 (69,6)	
– No cirurgia i/o tractament adjuvant	3 (0,4)	16 (4,7)	<0,001	6 (6,5)	1 (2,2)	1 (4,0)		<0,001
– <i>Desconegut</i>	4 (0,0)	16 (0,0)		6 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)		
LYMPHADENECTOMIA	149 (20,1)	117 (33,9)		36 (38,3)	11 (24,4)	8 (29,6)	6 (25,0)	<0,001

* Es comparen càncers de cribratge i càncers d'interval. c² prova de dues cares o prova bilateral exacta de Fisher.

** Es comparen càncers de cribratge, veritable interval i fals negatiu. c² prova de dues cares o prova bilateral exacta de Fisher.

TAULA 3

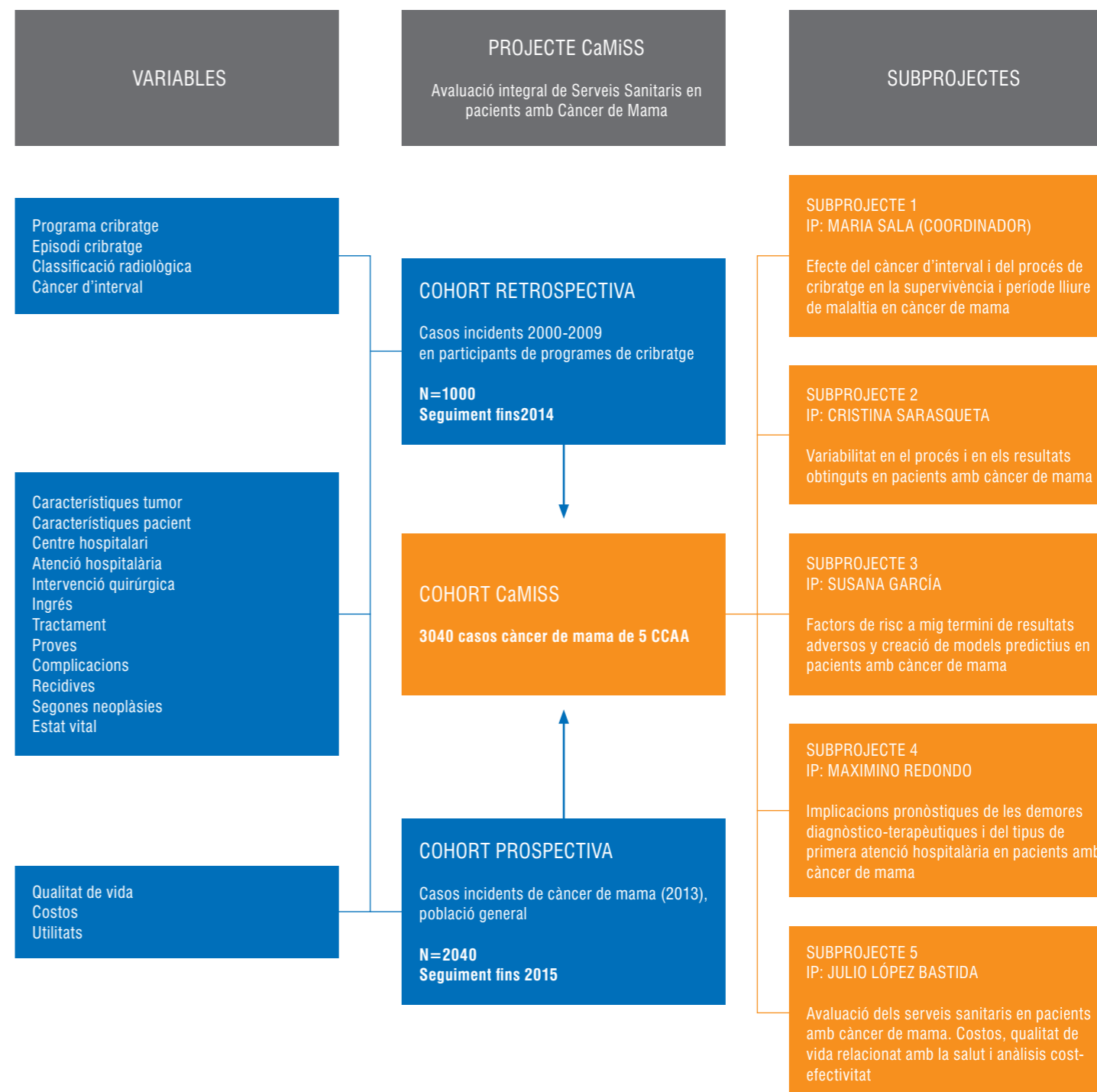
HR de recurrència, període lliure de malaltia i mortalitat ajustat

	RECIDIVES			SUPERVIVÈNCIA LLIURE-MALALTIA		SUPERVIVÈNCIA GLOBAL	
	PACIENTS	ESDEVNMTS	HR (95%CI)	ESDEVNMTS	HR (95%CI)	ESDEVNMTS	HR (95%CI)
MÈTODE DETECCIÓ + EDAT + ESTADI pTNM + FENOTIP							
SDC	481	52	Ref.	69	Ref.	47	Ref.
IC	304	64	1,46 (0,96-2,22)	70	1,28 (0,88-1,86)	71	2,36 (1,55-3,59)
TIC	90	16	1,16 (0,63-2,15)	17	1,06 (0,59-1,88)	19	2,23 (1,24-4,02)
FNC	40	4	0,70 (0,24-2,01)	5	0,72 (0,28-1,83)	8	2,18 (1,01-4,72)
OC	24	3	0,97 (0,29-3,16)	4	0,98 (0,35-2,75)	5	1,96 (0,76-5,03)
Min Sign	20	3	0,97 (0,30-3,19)	4	1,02 (0,37-2,87)	2	0,79 (1,89-3,34)
MÈTODE DETECCIÓ + EDAT + ESTADI pTNM + FENOTIP + DENSITAT MAMÀRIA							
SDC	176	16	Ref.	20	Ref.	18	Ref.
IC	175	27	1,16 (0,59-2,29)	31	1,12 (0,60-2,08)	35	1,69 (0,92-3,11)
TIC	90	16	1,28 (0,60-2,74)	17	1,15 (0,57-2,33)	19	1,82 (0,91-3,64)
FNC	40	4	0,98 (0,31-3,13)	5	0,97 (0,35-2,72)	8	2,09 (0,88-4,96)
OC	24	3	0,74 (0,20-2,74)	4	0,90 (0,29-2,81)	5	1,37 (0,47-3,95)
Min Sign	20	3	0,95 (0,26-3,54)	4	1,10 (0,35-3,42)	2	0,63 (0,14-2,86)

No està ajustat per tractament

FIGURA 1

Projepte CaMISS, Avaluació integral de Serveis Sanitaris en pacients amb Càncer de Mama



ASSAIGS CLÍNICS I PROJECTES D'INVESTIGACIÓ EN CÀNCER DE MAMA

Sònia Servitja Tormo
Servei d'Oncologia

Amb els programes de cribratge i la investigació de noves estratègies terapèutiques, tant de tractament loco-regional com sistèmic, la història natural del càncer de mama (CM) ha canviat de forma favorable.

Pel que fa a l'àmbit de l'oncologia mèdica, els assaigs clínics actius actualment podríem dir que busquen noves estratègies en tres escenaris: 1) en tumors Her2-positius, el doble bloqueig Her2, tant en càncer de mama precoç com en malaltia avançada; 2) en tumors triples negatius, paper dels inhibidors de PARP i dels platins; i 3) en pacients portadores de mutació BRCA, el paper dels inhibidors de PARP en malaltia avançada.

ASSAIGS CLÍNICS ACTIUS

Càncer de mama Her2-positiu

En els últims anys, per raó de la incorporació de teràpies dirigides contra Her2, s'ha aconseguit millorar de forma dràstica la història natural del càncer de mama que sobreexpressa Her2. Amb el desenvolupament d'anticossos monoclonals que no únicament bloquegen Her2, com el pertuzumab, que actua sobre Her2 i Her3 [Fig. 1] i el TDM1 (trastuzumab-emtansina), que és el primer anticòs conjugat amb un citostàtic [Fig. 2], s'aconsegueixen millorar les respostes i la supervivència sense incrementar toxicitat.

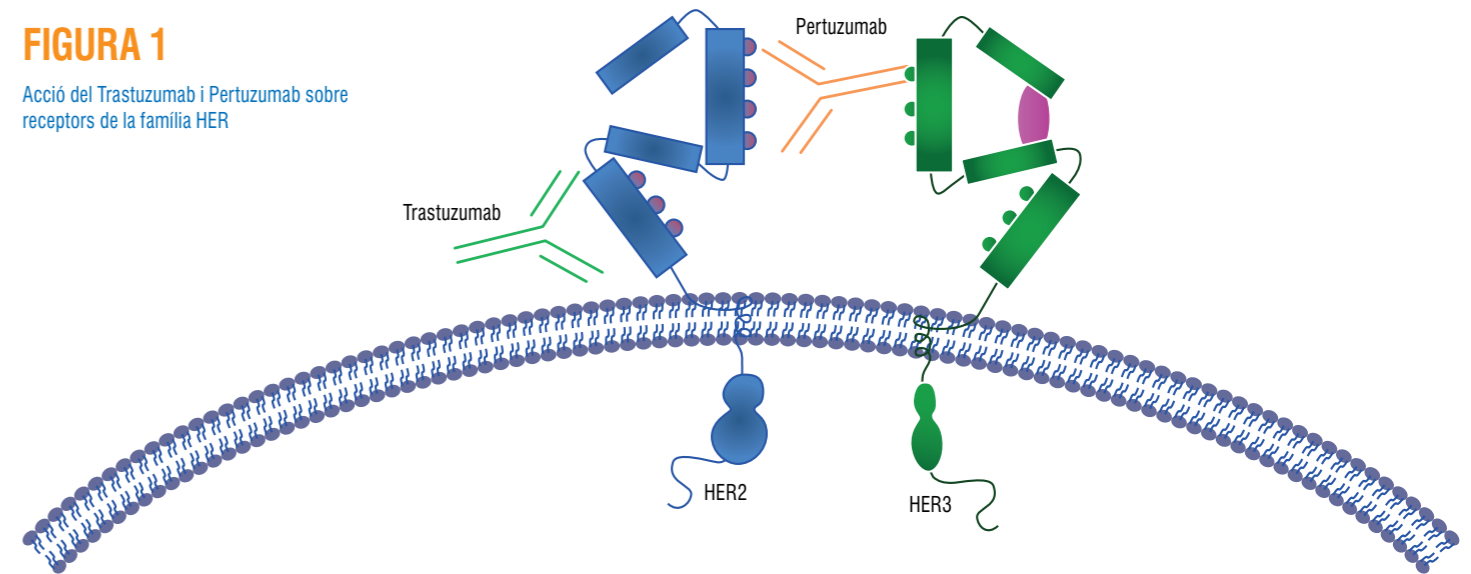
Els assaigs clínics en malaltia Her2-positiva busquen la millor estratègia terapèutica combinant dues teràpies anti-Her2: trastuzumab i pertuzumab o T-DM1 i pertuzumab. En malaltia avançada, primera línia de tractament, l'estudi CLEOPATRA aconsegueix 56 mesos de supervivència global en afegir pertuzumab a quimioteràpia i trastuzumab (comparat amb 41 mesos assolits amb quimioteràpia i trastuzumab) (1). L'estudi EMILIA obté medianes de supervivència global de 31 mesos amb T-DM1 en monoteràpia, en malaltia avançada que havien rebut ja tractament amb quimioteràpia i trastuzumab (2).

En l'escenari de neoadjuvència per a tumors Her2-positius tenim estudis que avaluen la taxa de respostes completes patològiques obtingudes amb doble bloqueig Her2 amb T-DM1 més pertuzumab (sense quimioteràpia convencional), comparat amb un esquema clàssic de quimioteràpia més trastuzumab i pertuzumab (TCH).

Pel que fa a tractament adjuvant per a tumors Her2-positius d'alt risc (afectació ganglionar i especialment més de 4 ganglis afectes), participem en un estudi molt important a nivell internacional que compara paclitaxel-trastuzumab-pertuzumab després de quatre cicles d'antraciclina, amb TDM1-pertuzumab. L'objectiu d'aquest estudi és la supervivència lliure de malaltia.

FIGURA 1

Acció del Trastuzumab i Pertuzumab sobre receptors de la família HER



Càncer de mama triple negatiu

En càncer de mama triple negatiu, cada vegada hi ha més evidència del potencial benefici dels derivats dels platins en respostes, tant en malaltia avançada com en neoadjuvència. A més, per l'associació a mutacions germinals BRCA i pel comportament "BRCAness", és un subtipus de càncer de mama especialment interessant per a introduir inhibidors de PARP en el tractament sistèmic.

En aquest sentit, un estudi fase III del grup GEICAM avalua la taxa de respostes completes patològiques en tumors triple negatius quan afegim veliparib + carboplatí a la quimioteràpia neoadjuvant comparat amb quimioteràpia neoadjuvant estàndard.

Càncer de mama associat a mutacions BRCA

En càncer associat a mutacions BRCA, els inhibidors de PARP tenen un paper important, demostrat i aprovat ja el seu ús en càncer d'ovari amb mutació BRCA sensibles a platí.

En càncer de mama amb malaltia avançada hi ha estudis fase I i fase II en què es demostra activitat dels inhibidors de PARP. Estan en fase de reclutament diferents estudis fase II i fase III amb nous inhibidors de PARP en dones afectes de càncer de mama i portadores de mutació germinal a BRCA.

PROJECTES D'INVESTIGACIÓ EN CÀNCER DE MAMA

Actualment estem participant en tres projectes clínics ambiciosos, un de molt propi de la Unitat i de l'Hospital, i dos projectes col·laboratius amb altres hospitals.

PROTOCOL AAA: B-ABLE COHORT (Barcelona-Aromatase induced Bone Loss in early breast cancer)

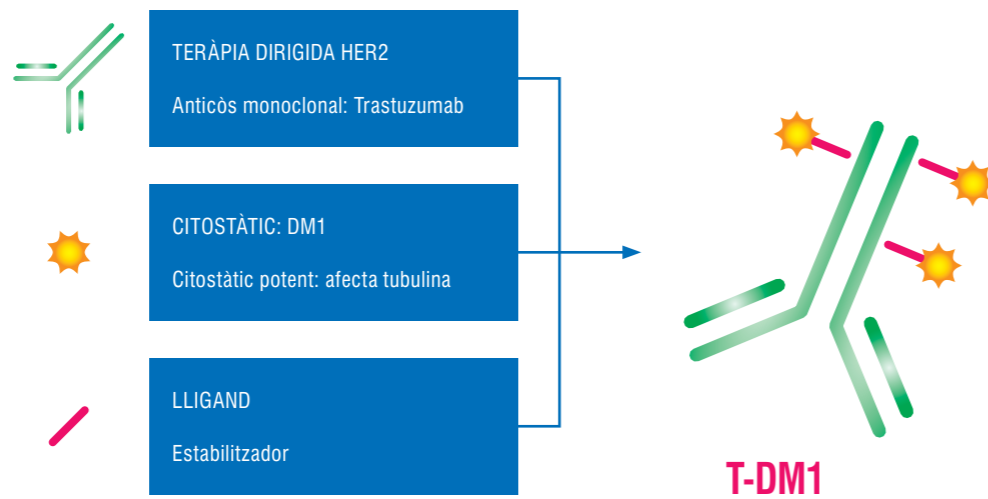
El protocol AAA és un projecte fruit de la col·laboració del Servei de Medicina Interna, el Servei d'Oncologia i la Unitat Metabòlica Òssia de l'IMIM.

És una cohort prospectiva per a avaluar la salut òssia de les dones sotmeses a tractament adjuvant amb inhibidors de l'aromatasa (IA). Els IA són el tractament estàndard de les dones postmenopàusiques afectes de càncer de mama hormonosensible. La principal toxicitat són les artromiàlgies i la disminució de la densitat mineral òssia, amb el consegüent increment de risc de fractures.

Des del gener 2006 totes les dones que inicien tractament adjuvant amb IA se'ls proposa participar a la cohort. L'objectiu de l'estudi és analitzar l'efecte dels IA, amb bisfosfonats orals i sense, en densitat mineral òssia (DMO), fractures, vitamina D, marcadors de remodelatge ossi (MRO) de formació òssia (Fosfatasa alcalina òssia, Osteocalcina) i de reabsorció òssia (N-telopèptid),

FIGURA 2

Estructura de T-DM1, el primer anticòs conjugat aprovat per el tractament del càncer



qualitat de vida (a través de qüestionari específic de dolor i osteoporosi i EVA de les artràlgies) i farmacogenòmica.

Abans d'iniciar el tractament amb IA, durant el tractament i fins 2 anys després de finalitzar-lo, se segueixen les pacients i es recullen les variables segons l'esquema que es representa a la taula 1 i figura 3.

Fins avui hi hem inclòs més de 900 dones. Les principals conclusions són:

- És important determinar 25-hidroxi-vitamina D a totes les dones, ja que un 80% presenten hipovitaminosi D. (3)
- Cal una suplementació extra i específica (colecalfiferol 266mgr/15dies) de vitamina D per a normalitzar nivells (≥ 40 ng/ml). (4)
- Respecte les que mantenen nivells subòptims, les dones que normalitzen nivells de vitamina D:
 - perden menys massa òssia. (5)
 - tenen menys artràlgies (6)
- Hem identificat uns polimorfismes genètics que predisposen a patir més artràlgies i pèrdua de massa òssia. (7, 8)

Seguim treballant i incorporant nous paràmetres com el càlcul de matriu òssia per a avaluar la microarquitectura òssia i la identació òssia per a correlacionar-ho amb risc de fractures.

IDENTIFICACIÓ DE MECANISMES DE RESISTÈNCIA A TERÀPIA ANTI-HER2

Com hem explicat en l'apartat d'assaigs clínics s'han desenvolupat noves teràpies anti-Her2 que han millorat la supervivència del càncer de mama Her2-positiu; però tot i això les pacients acaben progressant al tractament. El projecte d'investigació coordinat, finançat per beca FIS, entre els hospitals del Mar, Clínico de Valencia i la Fundació Jiménez Díaz de Madrid té com a objectius:

1. Identificar factors de resistència primària als anticossos anti-HER2 trastuzumab, pertuzumab i T-DM1, i a les combinacions trastuzumab/pertuzumab o pertuzumab/T-DM1.
2. Identificar factors de resistència adquirida a trastuzumab, pertuzumab i T-DM1, i a les combinacions trastuzumab/pertuzumab o pertuzumab/T-DM1
3. Desenvolupar combinacions d'anticossos anti-HER2 amb altres fàrmacs biològics.

A part de la recerca bàsica amb línies cel·lulars, una part important del projecte és la recerca traslacional, que consisteix bàsicament en la recollida prospectiva de mostres (teixit tumoral i sang perifèrica) de pacients tractades amb teràpia anti-Her2; i el reclutament de forma prospectiva de tumors de mama HER2-positius en fresc

TAULA 1

Seguiment de les pacients incloses en el protocol AAA

	BASAL	3 MESOS	12 MESOS	ANUALMENT
MRO	✓	✓	✓	✓
VITAMINA D	✓	✓	✓	✓
QUALITAT DE VIDA	✓	✓	✓	✓
DMO	✓		✓	✓
FRACTURES	✓		✓	✓

destinats a cultius ex vivo amb els diferents tractaments anti-HER2 i combinacions de fàrmacs biològics.

A més a més, en base a la resposta immunomoduladora que desencadena el tractament amb anticossos (especialment amb trastuzumab), recentment hem incorporat un subprojecte, amb la col·laboració del grup d'Immunologia de l'IMIM, relacionat amb la resposta immunitària, sobretot de les cèl·lules NK, en aquest subtipus de tumors.

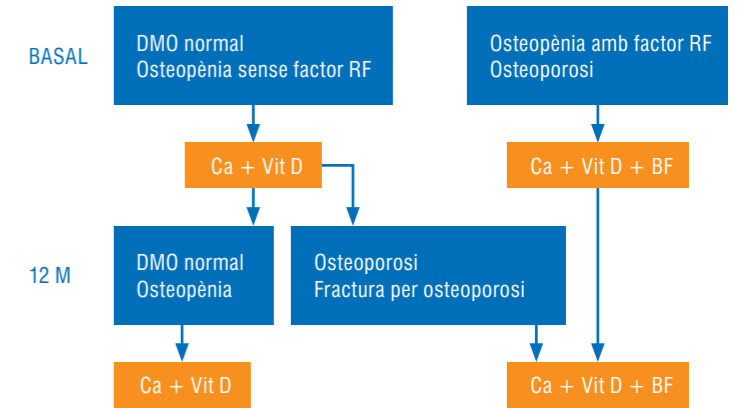
ESTUDI PREDICOP

L'estudi PREDICOP (Prevención de las Recidivas mediante Ejercicio, Dieta y Control de Peso en pacientes con Cáncer de Mama) és un estudi multicèntric d'àmbit català. L'objectiu principal de l'estudi és avaluar si una intervenció per al control del pes, basada en la dieta i l'activitat física, redueix l'aparició de recaigudes, millora el pronòstic i la qualitat de vida de les dones tractades de càncer de mama. Altres objectius són: l'interval lliure de recaiguda, la supervivència lliure de malaltia, millora de la qualitat de vida i de la capacitat funcional, i biomarcadors (hormones sexuals, insulina, IGF-1, marcadors d'inflamació, estrès oxidatiu, marcadors d'immunitat).

És previst que s'hi incloguin 2.000 pacients diagnosticades de càncer de mama durant els últims 15 mesos, estadis I-IIIa, i que hagin finalitzat el tractament adjuvant (quimioteràpia) en els últims 3 mesos.

FIGURA 3

Seguiment i intervenció en les dones incloses en el protocol AAA



SUPLEMENTACIÓ EXTRA AMB COLECALCIFEROL SI HIPOVITAMINOSI D

BF: bisfosfonat RF: risc de fractures

Les pacients s'aleatoritzaran en dues branques: rebre una intervenció mínima d'educació sobre dieta i exercici físic o bé rebre una intervenció completa, que serà intensiva els primers 6 mesos (dues sessions per setmana d'activitat física i una per setmana de dieta), semi-intensiva del 6è al 12è mes (una sessió per setmana d'activitat física i dieta) i de manteniment a partir del 12è mes i fins el 5è any (una sessió a l'any).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
- (2) Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for Her2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1783-91.
- (3) Servitja S, Nogués X, Prieto-Alhambra D, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast* 2012;21:95-101.
- (4) Nogués X, Servitja S, Peña MJ, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 2010;66:291-97.
- (5) Prieto-Alhambra D, Servitja S, Javaid MK, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1159-67
- (6) Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125(3):869-78
- (7) García-Giralt N, Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D, et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:385-95
- (8) Rodríguez-Sanz M, García-Giralt N, Prieto-Alhambra D, et al. CYP11A1 expression in bone is associated with aromatase inhibitor-related bone loss. *J Mol Endocrinol* 2015; 55(1):69-79

MARCADORS RADIOLÒGICS I CIRURGIA ECOGUIADA

Rodrigo Alcántara da Silva, Ana Rodríguez Arana, Francisco Plancarte Zapata, Juan Martínez Orfila, Anna Agustí Claramunt
Servei de Radiologia

OBJECTIUS

Descriure la utilització dels marcadors radiològics en la Secció de Radiologia de Mama, fent èmfasi en els marcadors hidrosolubles i el seu ús en cirurgies ecoguiades. Valorar les indicacions d'ús i les seves característiques radiològiques en les diferents proves d'imatge.

ANTECEDENTS I CONTEXT

Gràcies als programes de cribratge de càncer de mama ha augmentat la detecció de lesions no palpables i, en conseqüència, ho ha fet també la cirurgia conservadora, que té com a objectiu extirpar la lesió amb marges negatius i amb el menor volum de teixit mamari sa.

Els mètodes de localització quirúrgica convencionals presenten inconvenients tècnics i logístics ja que requereixen procediments invasius previs al quiròfan i generen molèsties a la pacient. Hi ha en el mercat diferents tipus de marcadors radiològics, constituïts habitualment per algun filament metàl·lic, habitualment titani, carboni o una barreja de components. Tanmateix, han sorgit alternatives com l'ús de marcadors hidrosolubles, que hem implantat en la nostra

Unitat Funcional amb les següents indicacions:

- Lesions nodulars no palpables inferiors a un centímetre (fig. 1)
- Marcatge de lesions nodulars previ a tractament neoadjuvant (fig. 2)
- Posterior a la realització d'una biòpsia assistida per buit.

L'ús de marcadors hidrosolubles permet al radiòleg correlacionar la imatge sospitosa en diverses tècniques diagnòstiques, alhora que ajuda a discriminar noves lesions quan hi ha afectació multicèntrica o multifocal. Permet també el seguiment en pacients sotmeses a quimioteràpia neoadjuvant i el de lesions sospitoses que després d'una biòpsia resultin ser benignes, a més d'ajudar el patòleg a localitzar petites lesions dins de la peça quirúrgica.

Els principals inconvenients són la pèrdua del marcador (fig. 3) durant l'exèresi o la manipulació de la peça quirúrgica. A més, la visibilitat dels marcadors hidrosolubles té un període de latència de 12-24 hores (hidratació) i empitjora progressivament amb el pas del temps (reportats 6 mesos) per raó de la deshidratació del gel.

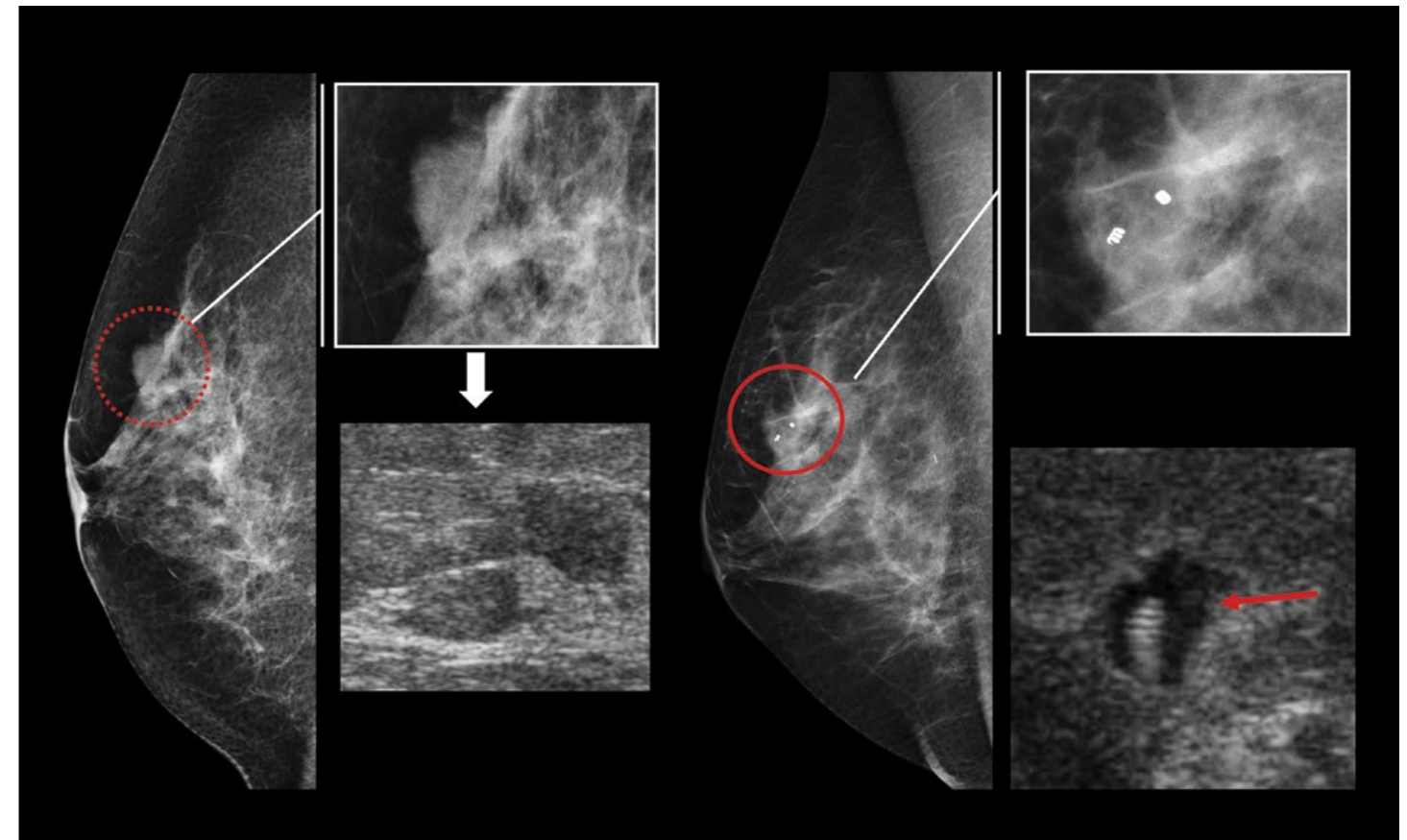


FIGURA 1, LESIONS NODULARS

Pacient de 50 anys amb dues lesions nodulars adjacents en quadrants superiors de MD visualitzades en la mamografia de cribratge (cercle discontinu i imatge ampliada). En l'ecografia es corresponen amb les dues lesions ovalades, circumscrites, hipocogèniques. La biòpsia és compatible amb carcinoma intraductal d'alt grau. En la mamografia de comprovació post-alliberació s'identifica el marcador al centre de les lesions (cercle continu i imatge ampliada). En l'ecografia de la peça quirúrgica es visualitza correctament la presència del marcador al seu interior (fletxa).

El marcador hidrosoluble està format per un hidrogel de polietilè que conté un espiral de titani a l'interior. Mitjançant ecografia es visualitza com una línia hiperecogènica després de la seva alliberació; però amb la progressiva hidratació s'observa com una imatge tubular hipocogènica amb un focus central hiperecogènic que correspon a l'espiral metàl·lic (fig. 4). Mitjançant mamografia es visualitza la imatge densa corresponent a l'espiral de titani. En la ressonància magnètica, en seqüències T2, s'aprecia com una imatge hiperintensa tubular que correspon al gel hidrosoluble adjacent a l'artefacte metàl·lic de l'espiral de titani.

El marcador s'introdueix en la lesió mamària sospitosa mitjançant guia ecogràfica o estereotàxica després de la biòpsia diagnòstica, en la zona central o delimitant els marges. Es corrobora la seva correcta localització mitjançant dues projeccions mamogràfiques (CC i perfil).

CONCLUSIONS

L'ús de marcadors hidrosolubles com a ajut a la visualització de lesions no palpables i el seu maneig mitjançant cirurgia ecoguiada és un procediment interdisciplinari amb molt de potencial.

En pròximes revisions avaluarem la implantació de la tècnica i els seus resultats durant el primer any d'ús en la nostra Unitat Funcional.

El marcador radiològic ideal hauria d'oferir una visibilitat multimodal. Els marcadors hidrosolubles associats a la cirurgia ecoguiada representen una nova tècnica de localització (aïllada o conjunta) amb potencial per a un diagnòstic i tractament òptim. Abans que es pugui prescindir d'aquests procediments de localització prequirúrgica de lesions, cal un marcador que tingui una visualització adient i fiable, una baixa incidència de migració i prevenció d'extrusió intraoperatòria.

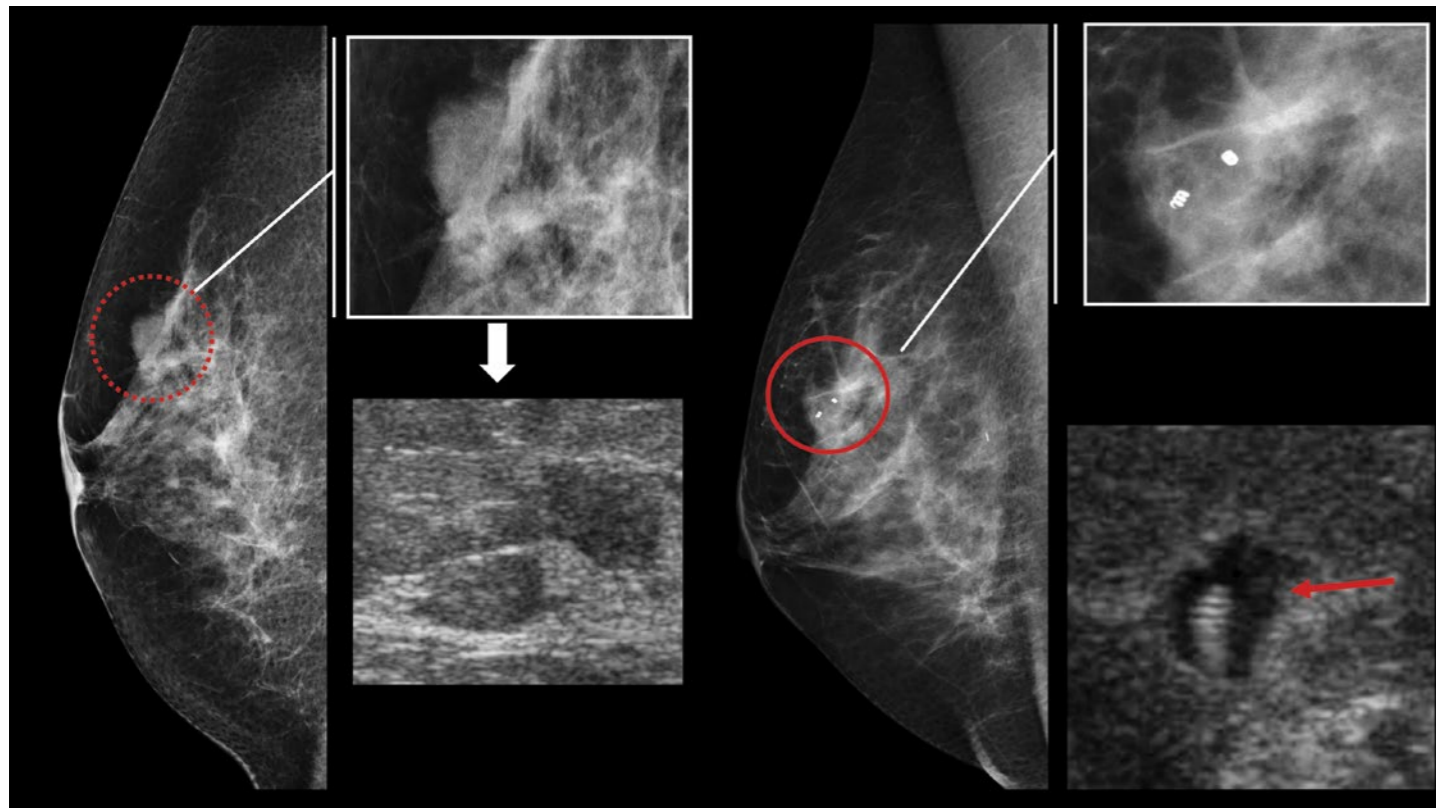


FIGURA 2, CORRELACIÓ ENTRE TÈCNiques

En la mamografia es visualitza als quadrants infero-interns de la mama esquerra, terç posterior; el focus hiperdens corresponent al marcador metàl·lic (cercle discontinu i imatge ampliada). En l'ecografia s'identifica una imatge tubular hipocogènica corresponent al gel de polietilè hidratat (quadrat discontinu) amb una imatge hiperecogènica central corresponent a l'espiral metàl·lic. En la resonància magnètica, seqüència T2 amb supressió grassa en el plànol sagital, es visualitza l'artefacte ferromagnètic corresponent a l'espiral de titani i la hiperintensitat corresponent al material de recobriment (cercle discontinu i imatge ampliada).

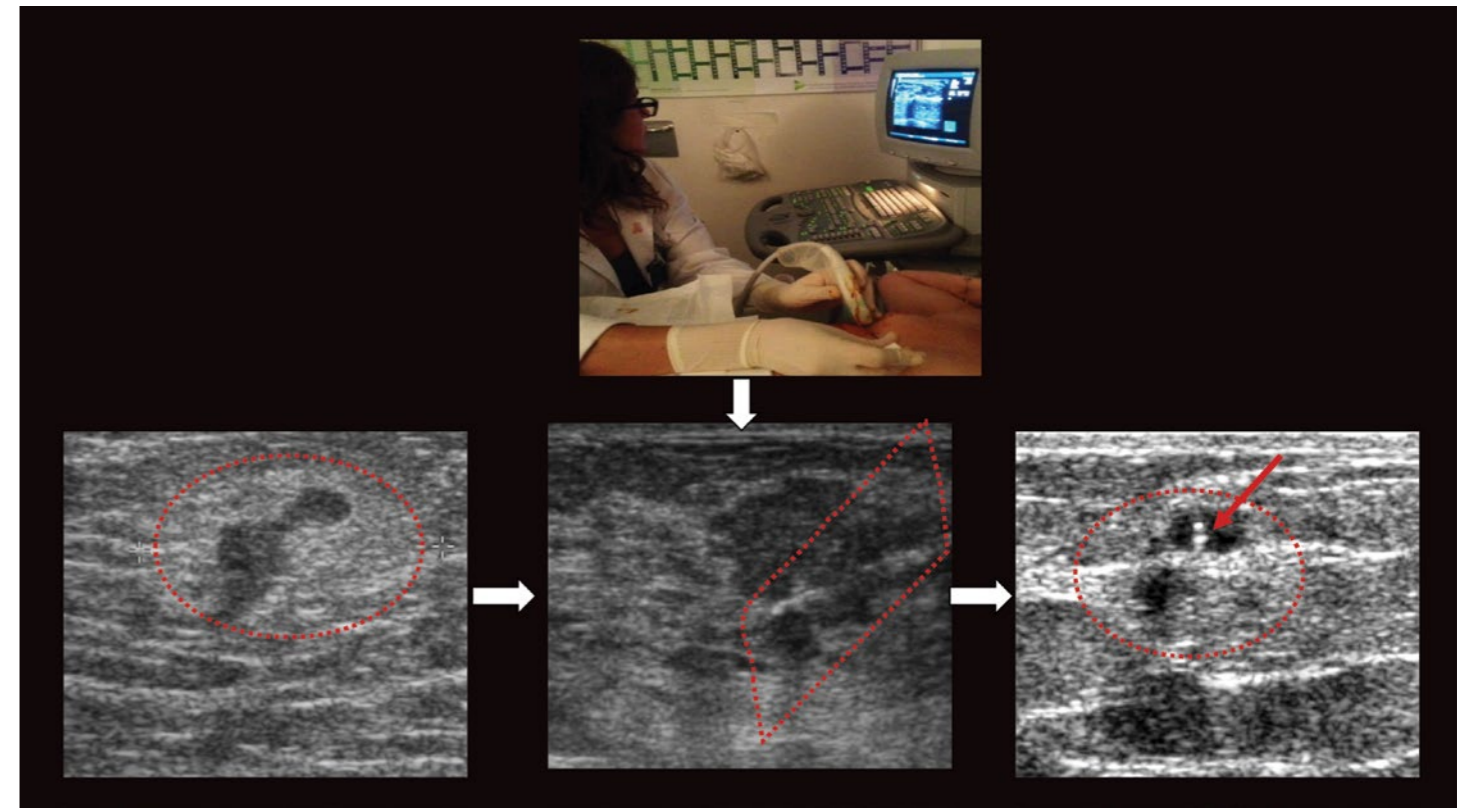


FIGURA 4, MARCATGE DIAGNÒSTIC

En l'ecografia diagnòstica es visualitzen unes lesions altament sospitoses de malignitat (imatge esquerra) i s'introdueix el marcador mitjançant guia ecogràfica (imatge central). Al cap de 24-48 h (imatge dreta) es pot visualitzar el marcador hidratat en el centre de la lesió

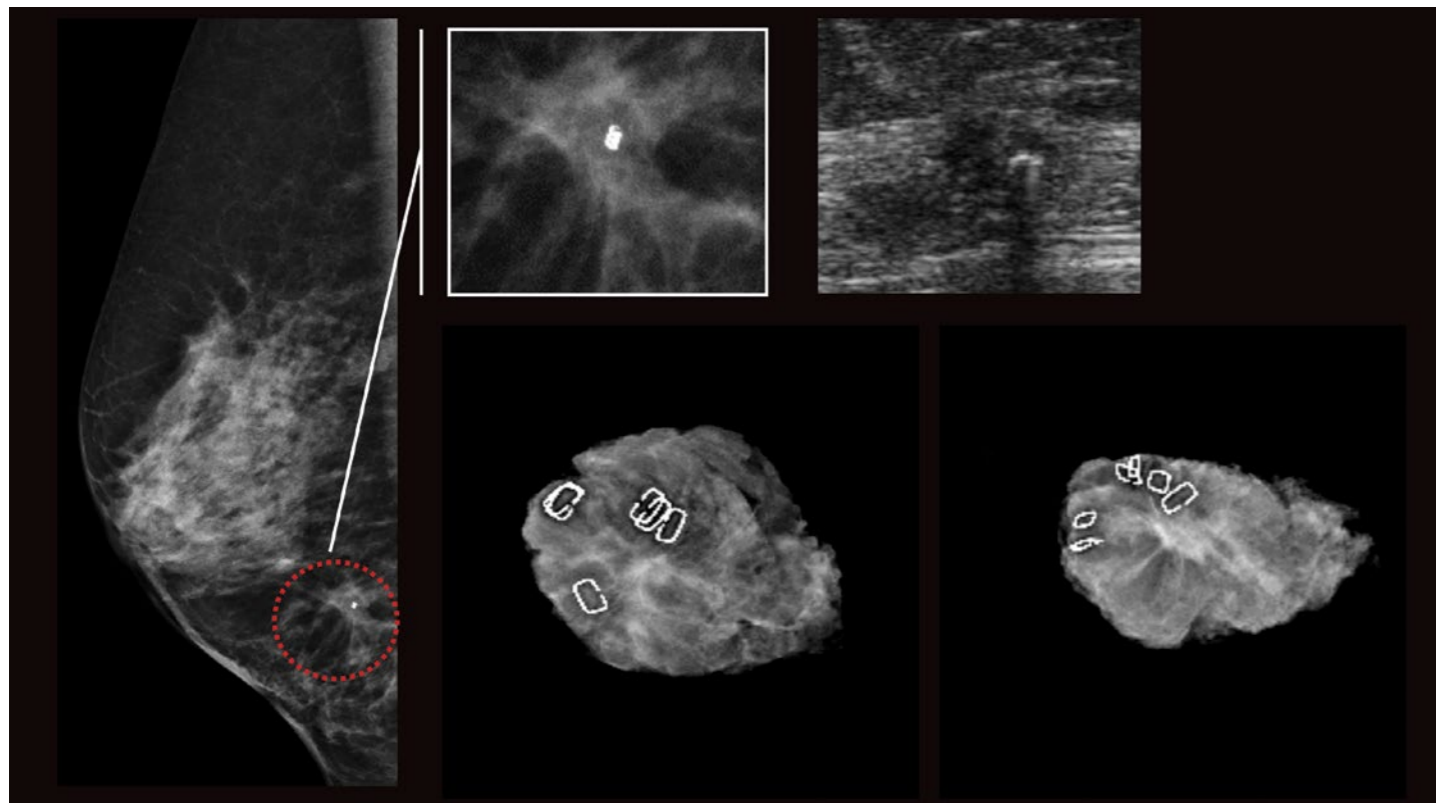


FIGURA 3, MIGRACIÓ

Pacient de 60 anys diagnosticada de carcinoma infiltrant no especial. Es col·loca un marcador hidrosoluble; en la mamografia de control es visualitza correctament localitzat al centre de la distorsió (cercle discontinu i imatge ampliada). En la radiografia de comprovació post-exèresi identificada amb la tècnica MAS, s'observa inclusió de la distorsió en la peça quirúrgica; no obstant això, no es visualitza el marcador dins la lesió. En la valoració peroperatoria, el Servei d' Anatomia Patològica corrobora la presència del tumor centrat en la peça.

ACTUALITZACIÓ EN RADIOTERÀPIA INTRAOPERATÒRIA

Xavier Sanz Latiesas
Servei d'Oncologia Radioteràpica

La radioteràpia intraoperatòria és una modalitat de tractament local que en els seus inicis ha comportat uns nivells de complexitat importants, que inclouen el trasllat del pacient anestesiats des de la sala operatòria a la unitat de tractament, la coordinació de tots els equips implicats i unes eines adients per a realitzar tot aquest procediment. Normalment ha estat indicada en recidives de tumors abdominals, principalment.

Des de fa anys tota aquesta complexitat ha quedat resolta gràcies al fet de disposar d'unitats de tractament mòbils i de menor grandària, cosa que ha permès la realització del tractament de la irradiació dins de les sales operatòries i immediatament a la resecció quirúrgica del tumor. Les primeres unitats d'acceleradors mòbils, desenvolupats sobretot a Itàlia i als Estats Units, permeten administrar un feix d'electrons directament al llit tumoral. Aquesta funcionalitat ha fet possible implementar la radioteràpia intraoperatòria en una neoplàsia tan freqüent com el càncer de mama.

La tècnica, desenvolupada per Veronesi, consistia en quadrantectomia, obertura del teixit mamari fins a la fàscia del pectoral, separació del teixit de la fàscia per permetre col·locar un disc protector de la paret toràcica i pulmó, tancar provisionalment el teixit peritumorectomia i deixar-lo exposat per al tractament d'irradiació mitjançant un feix directe, amb una durada del temps de tractament que no sobrepassa els dos minuts. En cas d'irradiació exclusiva, s'administra una dosi de 20-21 Gy; i en cas de realitzar-se com a sobreimpressió, s'administren uns 10-12 Gy amb previsió d'una irradiació externa posteriorment. Una vegada acabat el tractament es procedeix a desfer el

tancament provisional, retirar el disc protector, tancar la tumorectomia i la pell com habitualment (o bé realitzant tècniques de remodelació oncoplastica si es considera indicat). Tot el procediment allarga normalment la cirurgia en un temps aproximat de 20-30 minuts.

Per altra banda, l'ús d'aquests acceleradors lineals mòbils requereix d'unes disposicions addicionals de radioprotecció. Més modernament disposem de micro-acceleradors que proporcionen feixos de baixa energia, 50 kV (Carl-Zeiss Intrabeam®, Xoft Axxent®), que permeten una versatilitat més gran en la realització del tractament (figura 1). Des del punt de vista de la tècnica quirúrgica no cal modificar la tècnica de resecció perquè no requereix disc protector. Aquest es basa en que l'energia administrada permet administrar una dosi de 20 Gy en la superfície dels aplicadors esfèrics de diàmetres entre 15 i 50 mm i que baixa a 5 Gy a 5 mm de profunditat. La irradiació, en aquest cas, dura entre 20 i 35 minuts; però tot el procediment quirúrgic restant no es veu allargat significativament. Un altre avantatge és que els requeriments de radioprotecció a nivell de la sala operatòria són similars als que es necessiten per a un arc quirúrgic habitual. Els avantatges de la radioteràpia intraoperatòria són la visualització directa del llit tumoral en el moment de la cirurgia, amb un potencial menor risc de pèrdua geogràfica, l'evitació d'una possible repoblació cel·lular tumoral entre la cirurgia i la radioteràpia externa diferida i una reducció dràstica del temps que la pacient és sotmesa a irradiació.

Un altre avantatge potencial és la millor integració de l'abordatge global de tractament, és a dir, la possibilitat de completar tractament local previ al sistèmic (fig 2).



FIGURA 1

Radioteràpia intraoperatòria amb accelerador mòbil de fotons 50 kV.

I quins són els resultats actualitzats d'aquestes tècniques? En el primer assaig publicat amb 1.035 pacients aleatoritzades sotmeses a radioteràpia externa o intraoperatòria (ELIOT) es demostra que la taxa de recidiva ipsilateral és del 4.4% i de recidiva local "vertadera" de 2,5%, estadísticament diferent als resultats obtinguts amb radioteràpia externa, però amb una menor toxicitat local¹. En pacients amb una millor selecció del factors de risc per a recidiva local i tractades amb la mateixa tècnica s'ha demostrat uns resultats de la irradiació intraoperatòria comparables amb la irradiació externa.

El segon assaig prospectiu, amb tècnica intraoperatòria, però realitzat amb unitat Intrabeam, demostra igualment una equivalència en termes de no inferioritat i una supervivència lliure de recidiva local superponible amb la nova tècnica, si bé el seguiment mitjà es considera encara una mica curt per a confirmar aquests resultats. Atès que la major part de les recidives locals en aquests grups de pacients es produeix en els 2-3 primers anys i no s'esperen pics ulteriors d'incidència de recidiva local, es pot considerar que aquests resultats es mantindran estables en el temps i confirmaran l'eficàcia de la radioteràpia intraoperatòria en grups de pacients ben seleccionades².

Per altra banda, la tècnica intraoperatòria té també utilitat com a tractament de sobreimpressió en una sola sessió, ja que estalvia entre 5 i 10 sessions de radioteràpia externa i permet una durada total del tractament complementari clarament reduïda. Això té l'avantatge afegit d'una exactitud major en la

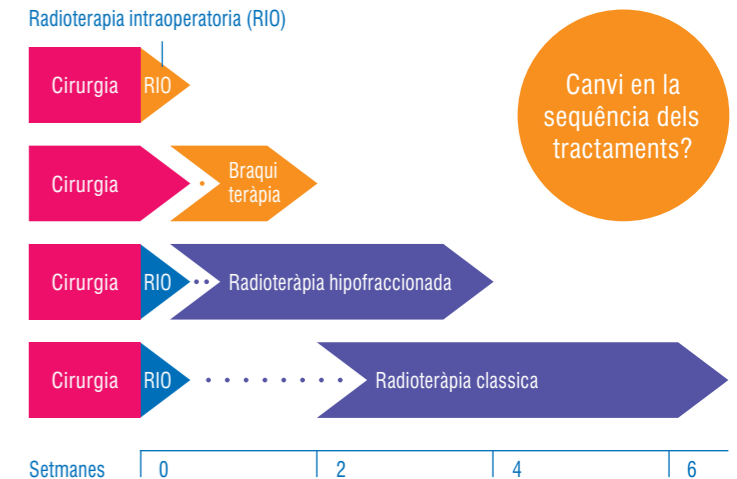


FIGURA 2

Representació esquemàtica de la seqüència de radioteràpia intraoperatòria com a irradiació exclusiva o bé com a sobreimpressió.

localització del llit tumoral, que es visualitza directament en el moment de l'exèresi. Aquest fet és especialment important quan s'utilitzen tècniques quirúrgiques neoplàstiques. Estudis de cost han demostrat que tant com a tractament exclusiu com en sobreimpressió permet una major eficiència en l'ús dels recursos assistencials disponibles. Aquesta està essent una de les principals raons per a la difusió de la tècnica Intrabeam a llarg d'Europa i recentment en el nostre país. Els estudis en marxa amb aquesta tècnica inclouen l'assaig TARGIT-B (comparació de la sobreimpressió amb Intrabeam versus radioteràpia externa), TARGIT-C (assaig fase IV de consolidació de la tècnica en tumors mamaris de mida petita) i TARGIT-E (assaig fase II per a avaluació de la tècnica en pacients d'edat avançada).

En conclusió, les tècniques de radioteràpia intraoperatòria en càncer de mama, tant com a tractament exclusiu com en modalitat de sobreimpressió, permeten una millor integració del tractament local en l'abordatge multidisciplinari d'aquesta malaltia i augmenten el confort de les malaltes.

REFERÈNCIES

- (1) U Veronesi, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized control trial. *Lancet Oncol*, 2013; 14:1269-77.
- (2) Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-years results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet* 2014; 383: 603-13.

ÍNDEX

LIMFADENECTOMIA AXIL·LAR EN EL TRACTAMENT DEL CÀNCER DE MAMA AL SEGLE XXI	1
<i>Mar Vernet Tomàs</i> Servei d'Obstetrícia i Ginecologia	
APLICACIÓ DE LA PATOLOGIA DIGITAL A LA PATOLOGIA MAMÀRIA	4
<i>Josep M^a Corominas Torres</i> Servei d'Anatomia Patològica	
EL PROJECTE CAMISS	6
<i>Maria Sala Serra</i> Servei d'Epidemiologia i Avaluació	
ASSAIGS CLÍNICS I PROJECTES D'INVESTIGACIÓ EN CÀNCER DE MAMA	10
<i>Sònia Servitja Tormo</i> Servei d'Oncologia	
MARCADORS RADIOLÒGICS I CIRURGIA ECOGUIADA	14
<i>Rodrigo Alcántara Da Silva, Ana Rodríguez Arana, Francisco Plancarte Zapata, Juan Martínez Orfila, Anna Agustí Claramunt</i> Servei de Radiologia	
ACTUALITZACIÓ EN RADIOTERÀPIA INTRAOPERATÒRIA	18
<i>Xavier Sanz Latiesas</i> Servei d'Oncologia Radioteràpica	

Dipòsit Legal B 6782-2014

Programa de detecció precoç del càncer de mama (Ed. impresa) ISSN 2385-3751

Programa de detecció precoç del càncer de mama (Internet) ISSN 2385-376X