

núm 32
Març 2018

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

ISSN: 2385-3751 (Ed. impresa)

AVENÇOS TECNOLÒGICS EN LA IRRADIACIÓ DEL CÀNCER DE MAMA

Xavier Sanz Latiesas
Servei d'Oncologia Radioteràpica

Les tècniques d'irradiació per al tractament de les neoplàsies han canviat d'una forma significativa en els últims anys. El trasllat del Servei d'Oncologia Radioteràpica de l'Hospital de l'Esperança a les noves instal·lacions a l'Hospital del Mar han suposat una veritable renovació tecnològica. Entre d'altres inclou la dotació de dos acceleradors lineals

Continua a la pàgina 3 →



FIGURA 1

Accelerador lineal Varian Truebeam®

d'última generació, (Truebeam® de Varian, figura 1), d'un tomògraf 4D per a la simulació dels tractaments (Siemens, figura 2) i dels nous programaris de càlcul dosimètric avançat. Les pacients amb càncer de mama es beneficien d'una manera molt important de tota aquesta nova dotació tecnològica.

Pel que fa a la preparació del tractament, el simulador TC 4D permet l'adquisició de les dades anatòmiques de la pacient al llarg de tot el cicle respiratori, la qual cosa permet conèixer el posicionament de les estructures anatòmiques, volums de tractament i dels òrgans de risc amb els moviments respiratoris. A tal propòsit el tomògraf inclou un sistema de monitorització de la respiració del pacient mitjançant un dispositiu de quatre punts reflectants aplicat a nivell pre-esternal amb el pacient en decúbit supí, un emissor i detector d'infrarojos del dispositiu mòbil i un software capaç d'integrar la corba de moviment respiratori. Al mateix temps que s'adquireixen diverses sèries d'imatges tomogràfiques al llarg de les fases respiratòries es produeix el seu enregistrament integrat. Aquest sistema permet, doncs, estudiar la posició dels volums a irradiar tant en respiració lliure com en fases concretes del cicle respiratori, com en condicions d'expiració o inspiració mantinguda. Les pacients amb càncer de mama i en especial els afectes al costat esquerre es beneficien clarament de la tècnica en inspiració profunda (*breath hold inspiration*) de forma que amb la inspiració, en augmentar el volum pulmonar, es

produeix la separació del volum mamari respecte al cor. Aquesta maniobra permet disminuir significativament les dosis d'irradiació rebudes a nivell del cor i sobretot a nivell de les coronàries. Diversos estudis han demostrat l'impacte potencial que pot tenir respecte a la disminució del risc de toxicitat crònica i la malaltia isquèmica a llarg termini. Per a la realització d'aquest procediment es fa un ensinistrament de la pacient previ a la realització de la tomografia de simulació i es reproduïxen les mateixes condicions d'inspiració profunda en les unitats de tractament coordinat pel programari que permet la repetició de les mateixes condicions de control respiratori i activar el feix d'irradiació només en aquestes condicions controlades.

Pel que fa al sistema de càlcul, el nou programari permet la realització de diverses tècniques d'irradiació. Es poden calcular tècniques d'irradiació d'intensitat modulada o híbrides combinat amb camps tangencials conformats clàssics aconseguint una major homogeneïtzació de la distribució de dosi que permet ajustar millor la dosi prescrita sobre el volum blanc i disminuir les dosis a nivell dels òrgans de risc. Per altra banda, es pot fer servir la modulació del feix d'irradiació al mateix temps que la unitat de tractament rota al voltant de la pacient, cosa que es coneix com a irradiació volumètrica modulada, arcoteràpia o VMAT. Aquesta modalitat s'està mostrant especialment útil per a la realització de la irradiació de la mama després

COMITÈ CIENTÍFIC

Joan Albanell, Manel Algara, Rosa Blat,
Xavier Castells, Imma Collet, Josep M
Corominas, Jaime Jimeno, Valentí Junca,
Francesc Macià, Juan Martínez,
Ana Rodríguez, Maria Dolors Sabadell,
Xavier Sanz, Laia Serrano, Ignasi Tusquets,
Maria del Mar Vernet

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



FIGURA 2

Tomògraf simulador 4D Siemens

BIÒPSIA DE GANGLI SENTINELLA DE LA CADENA GANGLIONAR TORÀCICA INTERNA

Jaime Jimeno Fraile
Servei de Cirurgia General

del tractament conservador amb una sobreimpressió simultània que permet donar una dosi determinada sobre el volum de la mama i al mateix temps el complement de dosi més alt sobre el llit tumoral (*boost* concomitant o integrat). Així mateix facilita la irradiació hipofraccionada amb la consegüent reducció de la durada del tractament, que ha passat de les clàssiques 25-35 sessions a les 15 actuals amb hipofraccionament diari moderat. La modulació del feix d'irradiació estàtic o dinàmic també es mostra útil per a la irradiació del cas més complexos en què es requereix la irradiació de les àrees ganglionars incloent la cadena mamària interna.

Un altre component important incorporat a les noves unitats de tractament són els sistemes d'imatge que permeten realitzar el que s'anomena radioteràpia guiada per la imatge o IGRT. Aquests es troben instal·lats de forma solidària al braç de l'accelerador lineal i consten d'un sistema emissor i receptor de quilovoltatge i al mateix temps un sistema de captació del feix de megavoltatge, cosa que permet verificar de forma molt acurada el posicionament de les pacients realitzant l'ajust exacte respecte les imatges de base proporcionades pel sistema de planificació. El sistema de quilovoltatge, de més resolució, permet obtenir imatges ortogonals i també dels camps de tractament. Al mateix temps, combinat amb el moviment del braç permet obtenir imatges tomogràfiques o *cone-beam CT* de forma que es pot no només verificar el posicionament, sinó també valorar l'estat actual d'un tumor present que eventualment pot veure adaptat el pla de tractament a la mesura real de la malaltia en un moment donat (radioteràpia adaptativa). En un futur es

complementaran tots aquest avenços amb la incorporació de tècniques d'irradiació de la pacient en posicionament en decúbit pron mitjançant immobilitzadors específics i una dosimetria encara més acurada en els casos que per raons anatòmiques així ho requereixin.

Una altra tècnica que s'incorporarà en el decurs del proper any serà la irradiació intraoperatòria mitjançant una unitat de tractament mòbil dedicada per a la seva realització durant el procediment de la tumorectomia en els estadis precoços. La unitat consisteix en un microaccelerador que administra fotons de 50 quilovolts en dosi única administrada mitjançant un aplicador esfèric adaptat a la cavitat de tumorectomia immediatament després de la resecció. La dosi a administrar és una aplicació única de 20 Gy que permet dipositar una dosi suficient a les vores de la cavitat i allarga el procediment quirúrgic entre 25 i 40 minuts només. En els casos d'absència de factors de risc de recaiguda afegits, la dosi administrada com a irradiació parcial exclusiva farà innecessària la irradiació postoperatòria global de la mama. En els casos en què el resultat anatomopatològic en base a mida, marges, grau histològic o presència de carcinoma intraductal, la dosi administrada constituirà la sobreimpressió del llit quirúrgic que se seguirà posteriorment amb irradiació externa de la mama en unes 15 sessions, amb l'avantatge que la sobreimpressió o *boost* s'administra més exactament en el llit real de la tumorectomia. Tots aquest avenços permeten realitzar cada vegada més unes irradiacions més personalitzades del càncer de mama dintre del context del tractament multidisciplinari.

En l'última dècada s'ha produït un canvi cabdal en el coneixement i en el maneig de l'estadificació i tractament axil·lar en el càncer de mama. Després de la introducció del concepte de gangli sentinella⁽¹⁾, que permetia obviar la limfadenectomia d'estadificació, hem augmentat considerablement el coneixement sobre el diagnòstic i tractament de l'extensió limfàtica del càncer de mama. Els treballs de Giuliano i cols.^(2,3) posen en evidència la possibilitat a curt i llarg termini de poder obviar la limfadenectomia axil·lar en un subgrup de pacients amb afectació axil·lar per càncer de mama, oferint una supervivència similar a llarg i a curt termini. A més també s'estan desenvolupant actualment estudis clínics que intenten valorar la possibilitat de realitzar l'estadificació axil·lar en el càncer de mama amb estudis radiològics i així poder obviar la realització de la biòpsia de gangli sentinella en aquelles pacients sense afectació clínica axil·lar en el moment del diagnòstic⁽⁴⁾. En canvi, el coneixement sobre l'extensió limfàtica extraaxil·lar i com manejar-la realment és molt inferior respecte a la localització axil·lar. De fet, si analitzem els treballs publicats sobre el drenatge limfàtic axil·lar *vs.* mamari intern, la relació de publicacions és de 6: 1.

Un dels motius que justifica aquest decalatge en l'evolució del coneixement de l'afectació extraaxil·lar és el prematur abandonament de la limfadenectomia terapèutica de la cadena toràcica interna (CTI) (vegeu nota*) donada la gran morbiditat de la cirurgia i el baix impacte en la supervivència de les pacients^(5,6). Una de les conseqüències de la manca de realització de limfadenectomies de la CTI és la gran dificultat per poder validar clarament la tècnica de la biòpsia de gangli sentinella en aquesta cadena limfàtica. La validació de la tècnica de la biòpsia selectiva de gangli sentinella en el drenatge axil·lar s'ha realitzat en gairebé tots els grups confirmant la representació d'aquests ganglis en les peces quirúrgiques de limfadenectomies axil·lars⁽¹⁾. L'abandonament de la limfadenectomia de la CTI previ a l'aparició de la tècnica de la biòpsia de gangli sentinella dificulta poder confirmar la representació dels ganglis sentinella de la malaltia ganglionar regional. Aquesta situació probablement és un factor condicionant de la manca d'evidència de l'impacte de l'afectació neoplàstica de la CTI.

Clàssicament s'ha valorat que les pacients amb afectació dels ganglis de la cadena de la toràcica interna tenien

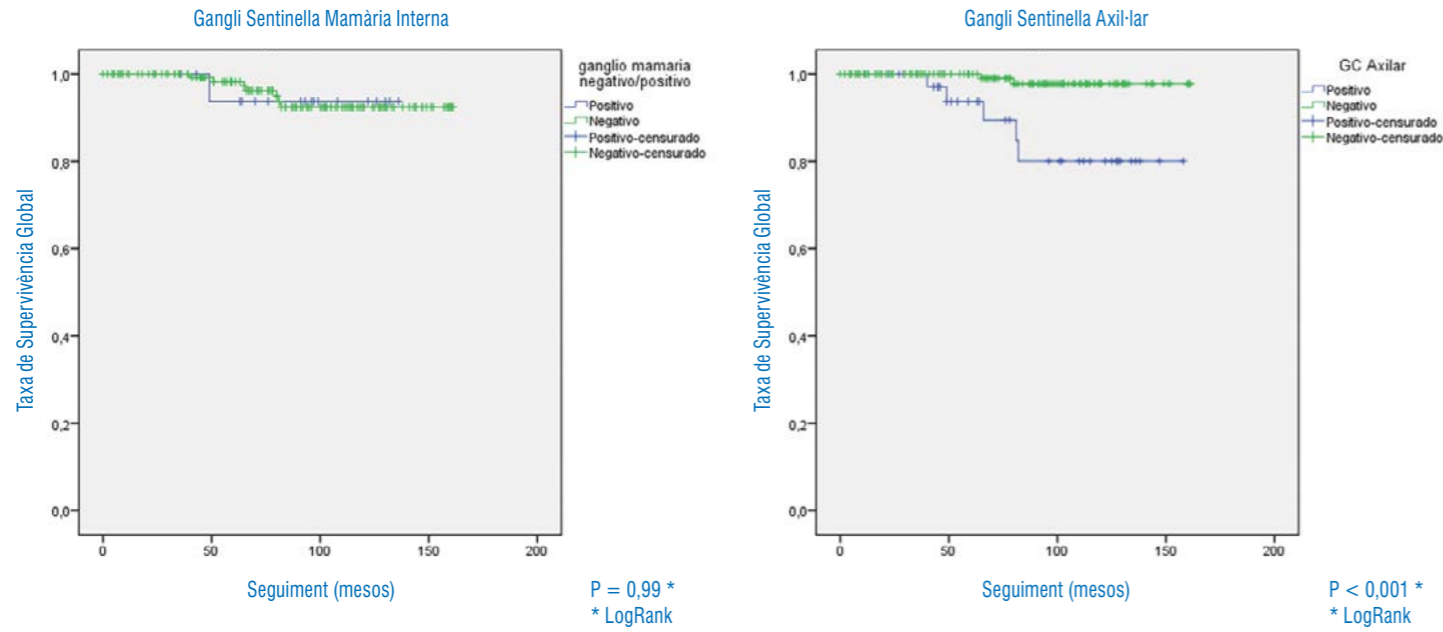


FIGURA 1

Temps lliure de malaltia segons afectació del gangli sentinella en el territori limfàtic de la toràcica interna o axil-lar

un pitjor pronòstic⁽⁷⁾. Publicacions recents presenten troballes discrepants. En l'estudi prospectiu d'Amanda i cols⁽⁸⁾ s'hi van incloure 1.772 pacients, dels quals es va identificar drenatge a la mamària interna en 334 (18.8%), amb un seguiment mitjà de 7 anys, on es va observar una relació significativa entre la migració del radioaïsoïtop a la mamària interna amb una disminució de la supervivència global lliure de malaltia sistèmica. Per contra, en estudis recents no sembla que l'afectació de la CTI tingui un gran impacte en el pronòstic de la malaltia. Young i Cols⁽⁹⁾ estudien, durant 5 anys, una sèrie de 525 dones amb càncer de mama que es van sotmetre a cirurgia radical després limfografia i es van seguir durant 118 mesos. Van observar que no hi havia diferències estadísticament significatives en la taxa de mortalitat entre el grup de migració a aixella i el grup de migració a la CTI. Tampoc hi va haver diferències en la supervivència als 5 anys entre els 2 grups ni en la recurrència de la neoplàsia mamària, fet que suggereix que seria interessant reconsiderar la indicació de biòpsia ganglionar de la CTI.

A més d'aquesta controvèrsia quant a la implicació del drenatge limfàtic a la CTI en el pronòstic de les pacients, també no és evident que l'anàlisi dels ganglis sentinella de

la CTI aportí cap benefici o ajuda en el maneig terapèutic de les pacients amb càncer de mama. Postma i cols⁽¹⁰⁾ han valorat l'impacte de la biòpsia de gangli sentinella de la CTI realitzada de forma rutinària en el pla de tractament sistèmic i locoregional. Van observar que la biòpsia de gangli sentinella de la CTI realitzada de rutina no altera el tractament sistèmic i que la radioteràpia s'altera en una petita proporció dels pacients després dels resultats del gangli sentinella.

En aquest panorama, el nostre grup ha intentat valorar l'impacte clínic de la infiltració del gangli sentinella de la CTI sobre el pronòstic del càncer de mama. Hem realitzat un estudi retrospectiu de pacients consecutives operades per càncer de mama amb indicació de biòpsia selectiva de gangli sentinella i que van presentar migració del radioaïsoïtop a la cadena ganglionar de la mamària interna, des de maig 2001 a novembre 2014. En aquest període de temps es van intervenir 1.233 pacients de biòpsia selectiva de gangli sentinella, dels quals hi va haver migració del radioaïsoïtop als ganglis de la cadena mamària interna en 102 pacients (8.27%). En el 12.3% dels pacients amb drenatge a la CTI el gangli sentinella del territori va ser positiu. En el nostre estudi vam observar que en les pacients amb indicació de

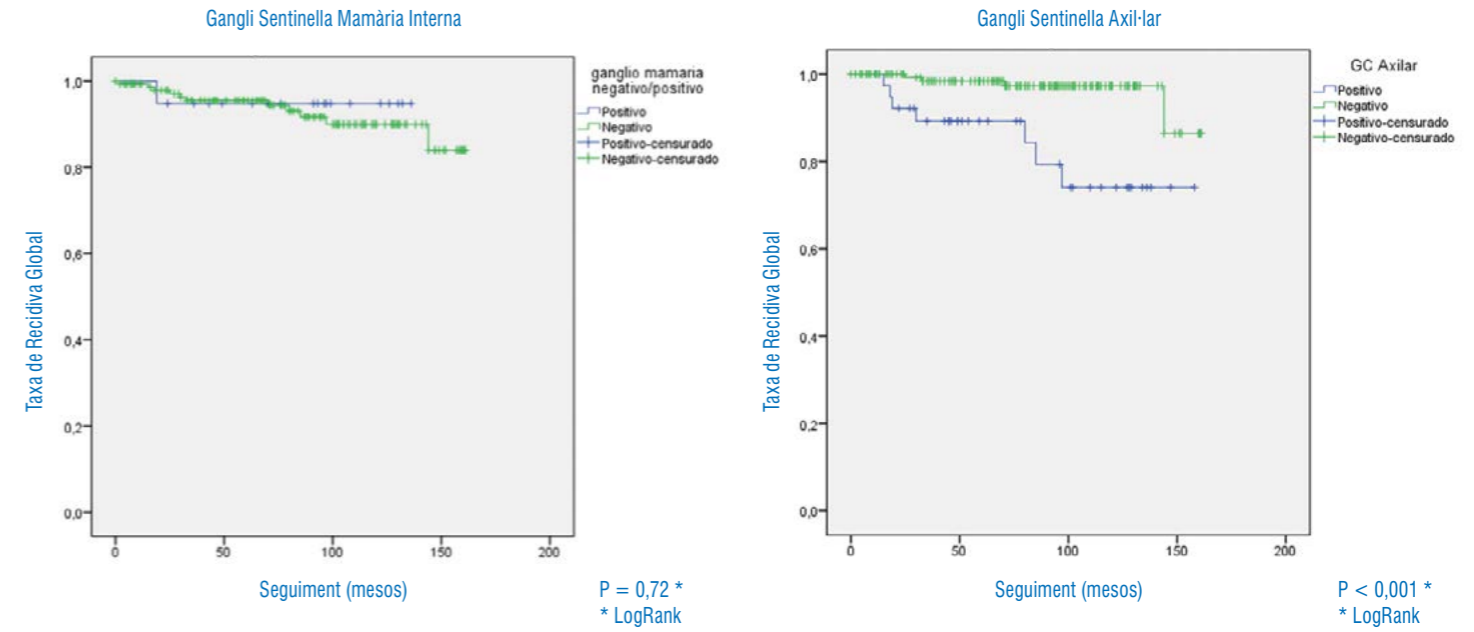


FIGURA 2

Supervivència global segons afectació del gangli sentinella en el territori limfàtic de la toràcica interna o axil-lar

biòpsia de gangli sentinella, la infiltració del gangli sentinella de la CTI no es va associar de forma significativa a altres factors de risc ni van presentar un pitjor pronòstic. En canvi, les pacients amb afectació del gangli sentinella axil-lar sí que presenten pitjor pronòstic, fet que suggereix que l'afectació axil-lar pot ser un factor predictiu dominant per a recidiva locoregional i supervivència global. Amb aquests resultats és possible que en un futur pròxim es valori ometre la realització de la biòpsia del gangli sentinella de la CTI de forma sistemàtica quan s'hi observi drenatge; es reservaria per als casos de no migració axil-lar del radioaïsoïtop.

*NOTA: Un apunt rellevant quan s'estudia el drenatge limfàtic mamari és la nomenclatura anatòmica que s'utilitza. Un dels drenatges limfàtics extraaxil-lars més freqüent és el drenatge a la cadena limfàtica dels vasos toràcics interns, molt sovint anomenats vasos mamaris interns. El *Federative International Committee on Anatomical Terminology* recentment ha revisat, analitzat i actualitzat la nomenclatura anatòmica del cos humà i recomana la utilització de vasos toràcics interns en lloc de vasos mamaris interns. La utilització d'aquesta nomenclatura ens permet homogeneïtzar la descripció de tècniques i la transmissió del coneixement amb precisió.

REFERÈNCIES

- (1) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):546–53.
- (2) Giuliano AE. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569.
- (3) Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017 Sep 12;318(10):918–26.
- (4) Fisher B. Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Total for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *English J*. 2002 Aug 22;347(16):1233–41.
- (5) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1320–5.
- (6) Lacour J, Le M, Caceres E, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer*. 1983 May 15;51(10):1941–3.
- (7) Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg*. 1983 Dec;198(6):681–4.
- (8) Kong AL, Tereffe W, Hunt KK, et al. Impact of internal mammary lymph node drainage identified by preoperative lymphoscintigraphy on outcomes in patients with stage I to III breast cancer. Vol. 118, *Cancer*. 2012. p. 6287–96.
- (9) Koo MY, Lee SK, Bae SY, et al. Long-term outcome of internal mammary lymph node detected by lymphoscintigraphy in early breast cancer. *J Breast Cancer*. 2012 Mar;15(1):98–104.
- (10) Postma EL, Van Wieringen S, Hobbelenk MG, et al. Sentinel lymph node biopsy of the internal mammary chain in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):735–41.

INVESTIGACIÓ CLÍNICA EN ONCOLOGIA: ASSAJOS CLÍNICS EN CÀNCER DE MAMA

Maria Martínez-García
Servei d'Oncologia Mèdica

La investigació clínica constitueix una part essencial del desenvolupament farmacològic en Oncologia. En aquest sentit el càncer de mama representa una patologia en la qual els esforços en recerca no tan sols abasten estadis avançats de la malaltia, sinó que cada vegada amb major intensitat es focalitzen en les etapes inicials de la patologia, com correspon als estudis en neoadjuvència i en adjuvència. És important destacar també, que en el cas concret del càncer de mama, actualment la recerca se centra en tres escenaris fonamentals que venen determinats pel perfil immunohistoquímic/molecular, de tal manera que, dins el desenvolupament de nous fàrmacs, dividirem els assajos dirigits per un costat als tumors luminals, a la malaltia HER2 positiva, i finalment als tumors triples negatius. Així mateix, hi ha estudis en marxa dins del nostre servei dirigits a pacients portadores de la mutació de BRCA, així com estudis fase I/*first in human*, amb especial interès per a determinats tipus de tumors de mama avançats.

ASSAJOS CLÍNICS OBERTS

Càncer de mama hormonodepenent (luminal)

Els esperançadors resultats assolits en els últims anys amb els nous fàrmacs inhibidors de ciclins (figures 1 i 2), concretament inhibidors de CDK4/6 juntament amb tractament hormonal per al maneig del càncer de mama avançat amb receptors hormonals positius (tant en primera línia com en malaltia hormonorefractària) ha suposat la incorporació d'aquestes molècules en multitud d'estudis al nostre centre, tant per a pacients postmenopàusiques com premenopàusiques, en comparació amb altres esquemes com pot ser la quimioteràpia convencional. Enguany estem estudiant a més el potencial benefici de la incorporació

d'aquests nous inhibidors de ciclins per al maneig d'estadis inicials de la malaltia, més concretament en l'adjuvència.

Càncer de mama HER2 positiu

Malgrat els grans avenços aconseguits en els recents anys en la supervivència del càncer de mama avançat HER2 positiu, i que han donat lloc a l'aprovació i l'ús assistencial de nous fàrmacs antiHER2, continuem, no obstant, evidenciant progressions o recaigudes de la malaltia. És per això necessari continuar investigant nous fàrmacs, com és el cas de margetuximab, que presenta una modificació en la Fc que li permet potenciar l'ADCC. Aquest estudi està actualment en marxa al nostre centre. Per un altre costat, seguim treballant en col·laboració amb els companys del laboratori de recerca i d'immunologia de l'IMIM, així com altres centres de València i Madrid, en l'estudi i la identificació de mecanismes de resistència en teràpies antiHER2.

Càncer de mama triple negatiu

En els últims anys en oncologia estem assistint a la incorporació d'estratègies farmacològiques que modulen la resposta immune contra el propi tumor, principalment bloquejant *check-points* immunològics, i traient per tant el *fre* al desenvolupament d'aquesta resposta immune antitumoral (figura 3). En el cas del càncer de mama, el subtipus en què s'estan desenvolupant amb més interès aquestes estratègies immunològiques és el subtipus triple negatiu, amb resultats esperançadors en estudis preliminars. S'estan desenvolupant combinacions d'agents quimioteràpics clàssics amb inhibidors de PD1 i PDL1, tant en primera línia de càncer de mama metastàtic, com en el context del tractament neoadjuvant en càncer de mama triple negatiu (actualment continua obert el reclutament per a aquest estudi).

FIGURA 1

Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis
Font: VanArsdale et al, Clin Cancer Res; 21(13) July 1, 2015

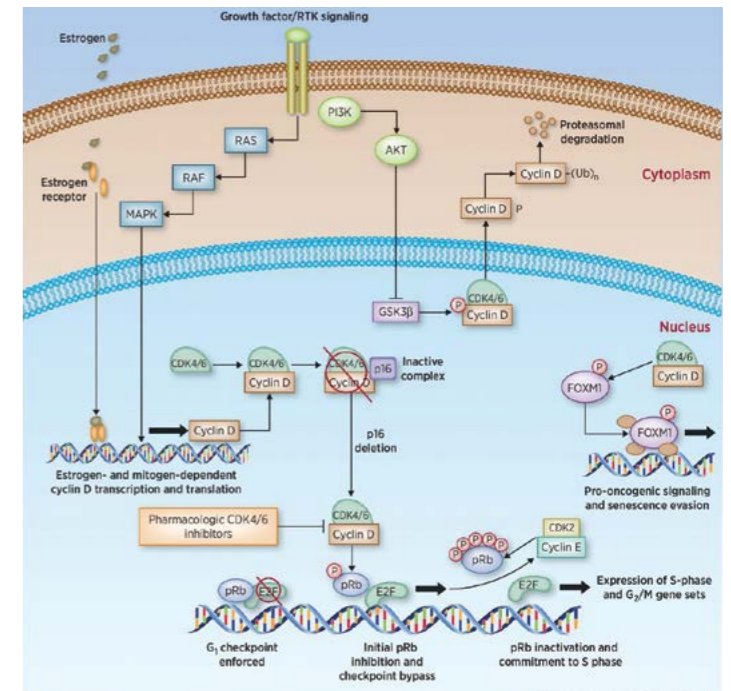


FIGURA 3

Immune checkpoint inhibition

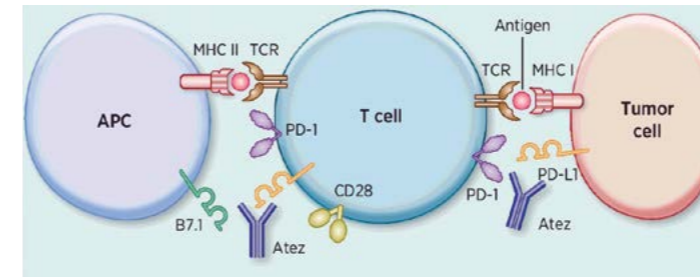
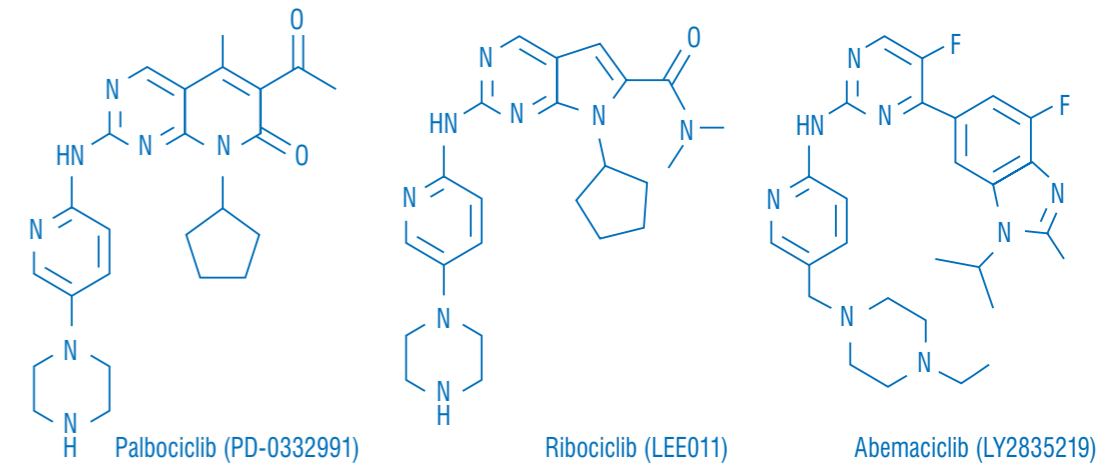


FIGURA 2

New Drugs Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis



Estudis per a pacients amb mutacions de BRCA i estudis fase I

Destacarem també que seguim estudiant activament el paper de nous fàrmacs inhibidors de PARP per a pacients amb càncer de mama i portadores de la mutació de BRCA. Així mateix, dins de la Unitat d'estudis primerencs (fase I) del nostre servei, hi ha actualment en marxa diversos assajos amb noves molècules, concretament amb nous i sofisticats anticossos bispecífics (figura 4), que modulen la resposta immunològica i són de potencial interès per al maneig d'algunes pacients amb càncer de mama avançat.

REFERÈNCIES

- Turner, NEJM 2015, (2) Finn, NEJM 2016, (3) Hortobay, NEJM 2016,
- Slegde, J Clin Oncol 2017, (5) Bang, Ann Oncol 2017,
- Nanda, J Clin Oncol 2016, (7) Bacac, Oncoimmunology 2016

FIGURA 4

Anticossos bispecífics de la cèl·lula T

AVALUACIÓ DE LA RESPOSTA PATOLÒGICA AL TRACTAMENT NEOADJUVANT

Ivonne Vázquez de las Heras
Servei d'Anatomia Patològica

El tractament neoadjuvant (TNA) s'ha indicat i s'indica per al maneig del carcinoma de mama localment avançat o el carcinoma inflamatori. Actualment s'indica cada vegada més com a tractament en estadis inicials. Múltiples estudis demostren que la resposta patològica del tumor i de ganglis limfàtics al TNA són importants predictors tant de recurrència local com de supervivència a llarg termini. A més, la resposta completa patològica és l'objectiu a assolir per a determinar l'eficàcia de nous agents en els estudis clínics.

S'han publicat alguns articles que estableixen algunes recomanacions per tal de permetre una valoració estandarditzada de les peces quirúrgiques després TNA^{1,2}. L'avaluació patològica d'una peça quirúrgica després del TNA ha d'identificar el llit tumoral i valorar els marges quirúrgics. Per a l'estudi microscòpic es recomana determinar la mida tumoral abans d'iniciar el TNA, combinant la informació clínica i la radiològica, atès que alguns sistemes d'avaluació de resposta al tractament requereixen del seu coneixement. Per a localitzar l'àrea a estudiar, el marcatge radiològic d'aquesta zona previ a l'inici del tractament és de gran ajuda per a la valoració histològica posterior. No obstant això, encara que no s'hagi marcat la zona, aquesta és habitualment reconeixible com una àrea fibrosa gomosa, encara que en ocasions en resulta molt difícil la valoració macroscòpica.

Microscòpicament, el llit tumoral es caracteritza per ser una zona d'estroma amb fibres col·làgenes, disposades de manera irregular, en què no es reconeixen estructures

glandulars normalment. Es poden observar canvis mixoides i/o endematosos, infiltrats limfocitaris, macròfags, calcificacions... En cas de no identificar aquests canvis es recomana mostrejar zones adjacents.

Histològicament, la mida/extensió tumoral és sovint difícil de valorar després del TNA. Bàsicament hi ha dos patrons de resposta tumoral després de tractament: disminució concèntrica o en forma de nusos aïllats on el carcinoma residual pot ser-hi present com a petits focus escampats per un llit tumoral mal definit. A més de l'efecte sobre la mida tumoral, el TNA sovint té efecte sobre la cel·lularitat. Generalment la reducció de la grandària tumoral es relaciona amb la reducció de la cel·lularitat, tanmateix, la mida tumoral pot no disminuir, però la cel·lularitat pot estar-ho marcadament. La comparació entre elles és la clau per a alguns sistemes de classificació de resposta al tractament, com el de Miller-Payne. No obstant això, hem de tenir en compte que la cel·lularitat tumoral és freqüentment heterogènia i que la biòpsia prèvia al tractament pot no ser representativa del tumor complet.

S'han descrit múltiples sistemes per a la valoració de la lesió residual, encara que els més utilitzats en la pràctica diària són el sistema RCB (Residual Cancer Burden), el sistema de Miller-Payne i el sistema utilitzat per *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)*. Tots ells tenen els seus avantatges i inconvenients i proporcionen una definició diferent de la mida tumoral residual.



FIGURA 1

Imatge macroscòpica corresponent a una tumorectomia de mama en la qual s'observen àrees blanquinoses d'aspecte fibrós, mal delimitades. A la part central s'identifica una zona més consistent compatible amb lesió tumoral.

El sistema RCB³ és una eina on-line (http://www.manderson.org/breastcancer_RCB), reproduïble i validada amb estudis a llarg termini, que no té en compte la mida tumoral prèvia al tractament. No obstant això, ofereix molts avantatges a l'hora de valorar aquells casos en què l'heterogenicitat de la resposta al tractament és important. Aquest sistema combina les troballes de la mida tumoral en el llit tumoral (mitjançant la determinació de les dues dimensions més grans de l'àrea residual on trobem carcinoma invasiu, que no necessàriament han de ser contigus), el percentatge de cel·lularitat en el tumor residual, metastasis en ganglis limfàtics loco-regionals i el percentatge de carcinoma *in situ* al llit tumoral. En resulta un score que permet classificar la resposta:

- RCB-0: resposta completa (score 0)
- RCB-I: malaltia residual mínima (score >0-1.35)
- RCB-II: malaltia residual moderada (score >1.35-3.2)
- RCB-III: malaltia residual extensa (score > 3.2)

El sistema de Miller-Payne⁴ compara la reducció en la cel·lularitat maligna entre pre i post-tractament. És una valoració subjectiva i no té en compte la mida tumoral (prèvia ni després de tractament). Es basa en la determinació del canvi de la densitat cel·lular en el tumor en relació amb l'observada en la biòpsia amb agulla prèvia al tractament. Estadifica per separat l'estat dels ganglis limfàtics i no té en compte el seu estat previ al TNA.

- G1: canvis cel·lulars mínims sense reducció de la densitat cel·lular.
- G2: disminució discreta de la cel·lularitat tumoral infiltrant inferior al 30% de la massa tumoral.
- G3: disminució significativa de la cel·lularitat tumoral infiltrant entre el 30-90% de la massa tumoral.
- G4: disminució marcada de la cel·lularitat tumoral infiltrant major del 90% de la massa tumoral amb persistència exclusiva de focus microscòpics.
- G5: absència de cel·lularitat tumoral infiltrant.

Per al sistema TNM⁵, l'estadificació T patològica després TNA (ypT) ve determinada per la grandària. El factor més important és determinar el focus més gran contigu de carcinoma invasiu, amb el modificador "m" en cas de múltiples focus separats per teixit fibrós/adipós.

*Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

(1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area: (mm) X (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease: (%)

(2) Lymph Nodes

Number of Positive Lymph Nodes:

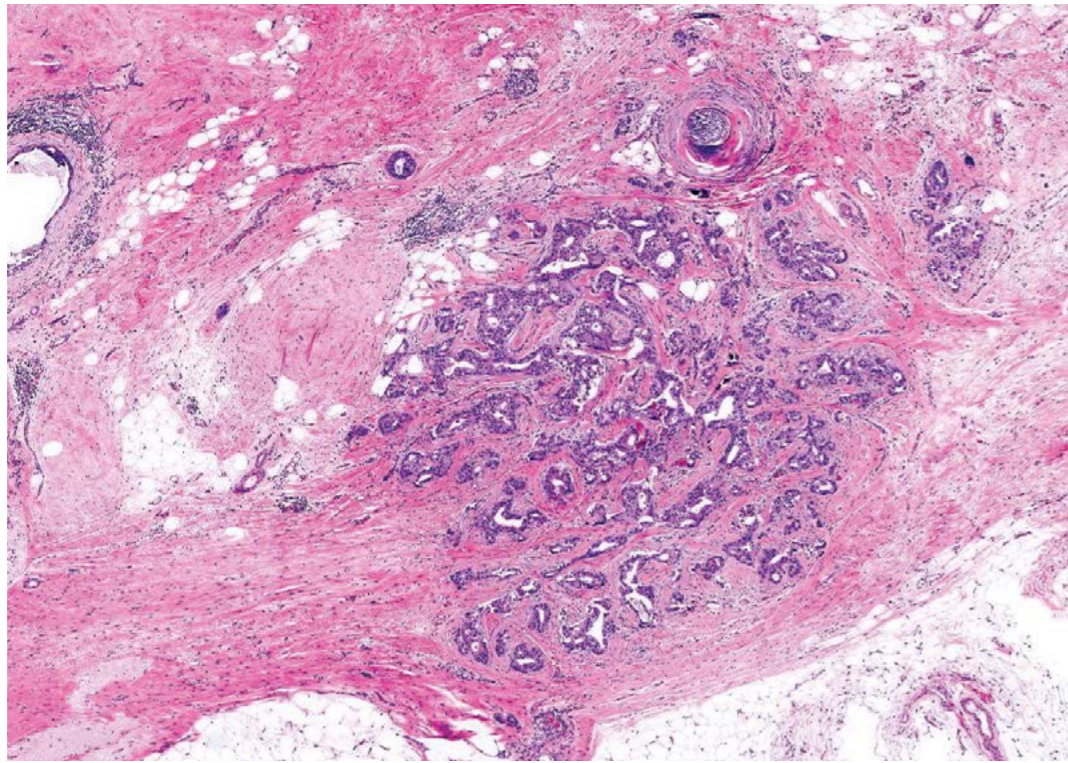
Diameter of Largest Metastasis: (mm)

Residual Cancer Burden:

Residual Cancer Burden Class:

FIGURA 2

Imatge microscòpica corresponent a parènquima mamari amb canvis compatibles amb lliit tumoral. S'observen infiltrats inflamatoris i un focus de carcinoma ductal infiltrant.



Aquesta mesura no ha d'incloure focus de fibrosi del lliit tumoral. De manera addicional es pot donar informació de la disminució de la cel·lularitat tumoral. El sistema TNM inclou en l'estadificació l'estat ganglionar (ypN). No obstant això, el ypN no discrimina entre les pacients que prèviament al TNA tenien afectació ganglionar i han respost al tractament i les que aparentment eren negatives des del diagnòstic. La resposta patològica es classifica, segons TNM (8a edició), en resposta completa, (pCR), resposta parcial (pPR) o no resposta (pNR).

- pCR o ypT0N0 o ypTisN0: resposta completa patològica. Es defineix com:
 - absència de carcinoma invasiu en la mama o en els ganglis limfàtics
 - la presència de carcinoma *in situ* en absència de carcinoma invasiu
- pPR: descens en ambdós o algun de la categoria T o N comparat amb la classificació clínica prèvia al tractament i sense augment ni en la T ni en la N.
- pNR: sense canvis aparents en la categoria T o N quan es compara amb l'estadiatge clínic o bé un augment en la categoria T o N en l'examen patològic.

Una excepció en el sistema TNM és que si el tumor va ser classificat com a inflamatori (cT4d) prèviament al TNA, seguirà sent classificat com a tal després del tractament, fins i tot en cas de resolució completa dels canvis inflamatoris.

REFERÈNCIES

- (1) Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Annals of Oncology* 2015; 26: 1280-1291.
- (2) Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trial of breast cancer: recommendations from an international working group. *Modern Pathology* 2015; 28: 1185-1201.
- (3) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414-22.
- (4) Ogston KN; Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; oct 12(5): 320.7.
- (5) Amin MB. *AJCC Cancer Staging*. Springer International Publishing, 2017.

ACTUALITZACIÓ TECNOLÒGICA EN LA SECCIÓ DE RADIOLOGIA DE MAMA: CESH - MAMOGRAFIA ESPECTRAL AMB CONTRAST MILLORAT

Rodrigo Alcántara Da Silva
Servei de Radiologia

La mamografia continua sent una eina fonamental en el diagnòstic precoç del càncer de mama, encara que la seva sensibilitat i especificitat siguin una mica limitades, especialment en mames denses. D'altra banda, la ressonància magnètica (RM) amb gadolini és considerada la tècnica més sensible en la detecció de lesions mamàries, estant limitada pel seu alt cost, temps requerit i disponibilitat.

El desenvolupament de la mamografia digital amb tècnica espectral va donar pas a la utilització de contrastos iodats en la valoració d'àrees de vascularització augmentada en el parènquima mamari (neoangiogènesi), les quals aporten informació fisiològica i complementen la informació morfològica obtinguda amb l'estudi estàndard.

Senobright és un programa desenvolupat per GE Healthcare que possibilita la realització de mamografies amb contrast mitjançant una tècnica d'energia dual. La Secció de radiologia mamària de l'Hospital del Mar compta amb dos mamògrafs equipats per a la realització d'aquesta modalitat, un *Senographe Essential (SenoBright™)* i un *Senographe Pristina (SenoBright 3D™)*.

Un examen de CESH requereix la introducció d'un mitjà de contrast iodat per via intravenosa (1,5 cc/kg a 3 cc/kg, màxim 100 mg de contrast). Després de la injecció de contrast, s'obtenen les quatre projeccions habituals en una mamografia estàndard (fig. 1), però en aquest cas el sistema

realitza dues exposicions consecutives per cada compressió. La imatge inicial, de baixa energia, s'obté mitjançant una exposició similar a la de la mamografia convencional (26-30 KVP) i el iode no és visible perquè el quilovoltatge està per sota del seu límit d'absorció d'energia (33,2 KVP). Immediatament després s'adquireix una segona imatge, d'alta energia (45-49 KVP), que en estar per sobre del límit K d'absorció d'energia del iode, obté la informació de la captació del contrast. El resultat seran 8 mamografies i l'aplicació instal·lada realitza un algoritme de sostracció de les dues projeccions aportant una tercera imatge on només es mostraran les zones de retenció de contrast.

La dosi glandular mitjana de radiació rebuda amb la tècnica de mamografia contrastada és comparable a la de la mamografia digital estàndard (1,2x) i inferior a la d'una mamografia analògica, estant així mateix per sota dels valors acceptables segons les guies europees i americanes.

L'ordre de les adquisicions no sembla ser fonamental. Alguns autors suggereixen començar per la mama no sospitosa, mentre que altres recomanen intercalar les projeccions. No s'aplica el concepte de valoració dinàmica/cinètica atès que les adquisicions es realitzen de manera relativament independent durant el període de 2-7 minuts. S'ha de considerar, a més, que la compressió interfereix en el rentat.

Les principals indicacions per a la realització d'una CESH serien les pacients amb contraindicacions per sotmetre's

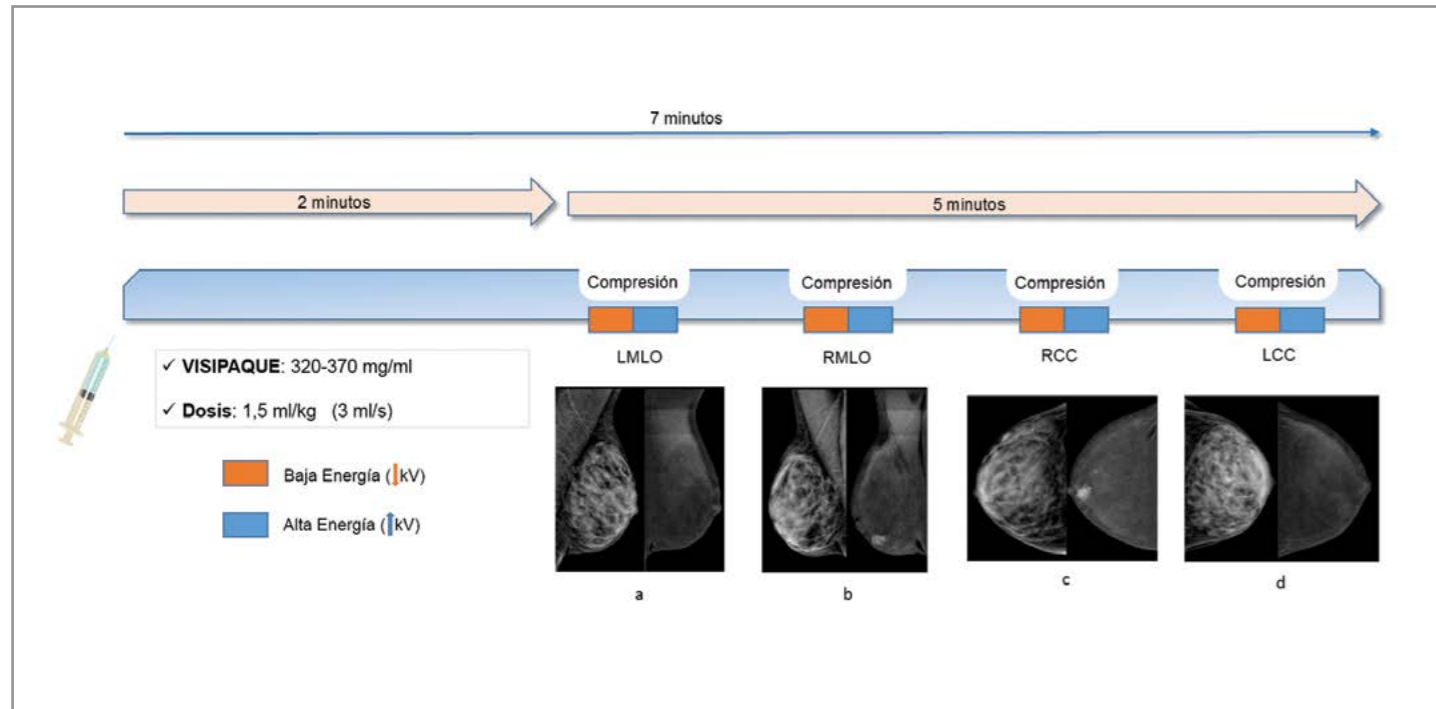


FIGURA 1

Protocol de realització de CESH utilitzat en el Servei de Radiologia de mama de l'Hospital del Mar. Després de la injecció de contrast, s'obtenen les quatre projeccions habituals en una mamografia estàndard, però en este cas el sistema realitza dos exposicions consecutives per cada compresió.

a una RM (dispositius no compatibles, claustrofòbia, obesitat), sospita clínica de càncer de mama (diagnòstic ràpid), valoració de cicatrius (recidiva *versus* necrosi grassa), càncers primaris ocults o troballes no conclouents en altres proves d'imatge. També s'en pot considerar l'ús per a seguiment de pacients en neoadjuvència i en dones amb mames denses i/o d'alt risc.

En el nostre servei s'ha introduït la CESH com a tècnica de diagnòstic inicial en les pacients amb lesions d'alta sospita clínica, habitualment derivades des de centres d'atenció primària via circuit de diagnòstic ràpid de càncer. La considerem com a tècnica de primera línia en pacients simptomàtiques de més de 35 anys amb anormalitats mamàries clínicament sospitoses i de segona línia en pacients menors de 35 anys i troballes sospitoses per ecografia.

L'adequada correlació amb la mida tumoral per RM i la mida final per anatomia patològica augmenta la seguretat

del radiòleg per a predir l'estadi local en una primera aproximació diagnòstica prèvia a la RM.

Les lesions malignes solen mostrar un realç de tipus moderat-intens a causa de la major vascularització (figura 2). No obstant això, lesions amb atípies poden presentar un tènue realç, que també pot ser visible en algunes lesions benignes. Les lesions quístiques es visualitzen com a àrees de captació negativa, de vegades amb un halo de captació (figura 3).

La mamografia espectral amb contrast és una alternativa a la RM, ràpida i de fàcil disponibilitat, que obté informació sobre la vascularització de lesions sospitoses, sent de gran utilitat en el context d'un circuit de diagnòstic ràpid de càncer. Permet una major taxa de detecció i localització de focus addicionals (multifocalitat, multicentricitat i bilateralitat), i és de gran ajuda en el diagnòstic, resolució de problemes i enfocament de procediments intervencionistes.

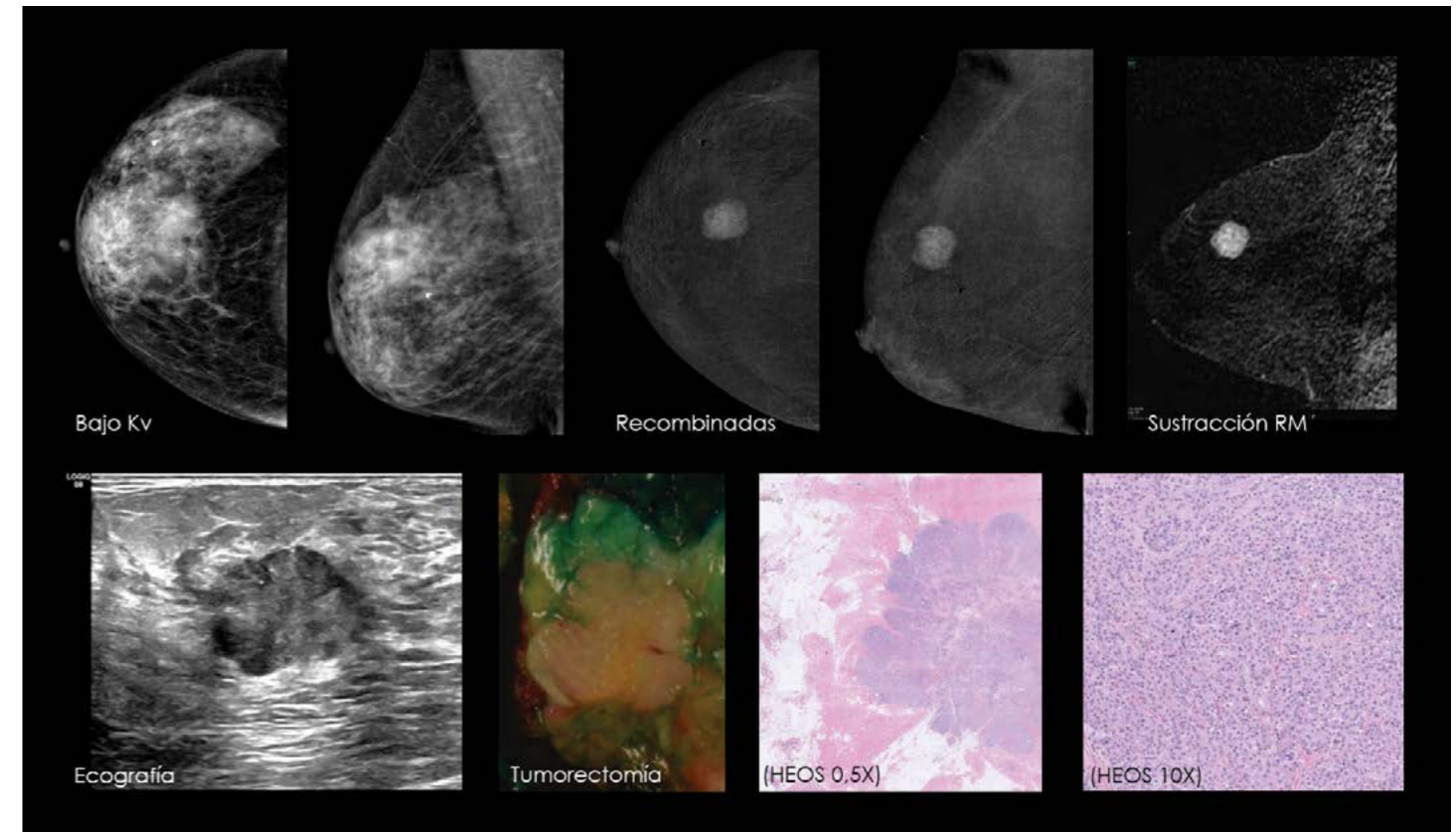


FIGURA 2

Carcinoma infiltrant de tipus no especial grau II. Pacient de 56 anys amb nòdul palpable en MD. En imatges de baixa KV s'identifica nòdul dens ovalat i microlobulat, parcialment enfosquit pel parènquima adjacent, amb realç moderat-intens en imatges recombinades. En tall histològic amb poc augment (HEOS 0,5x) s'observa una proliferació epitelial, de contorns expansius i d'aspecte sòlid. A major augment (HEOS 10x), la lesió creix de manera sòlida, formant petits nusos de cèl·lules arrodonides, amb citoplasmes eosinòfils.

*Imatges d'AP, Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital del Mar. Dra. Vázquez de las Heras.

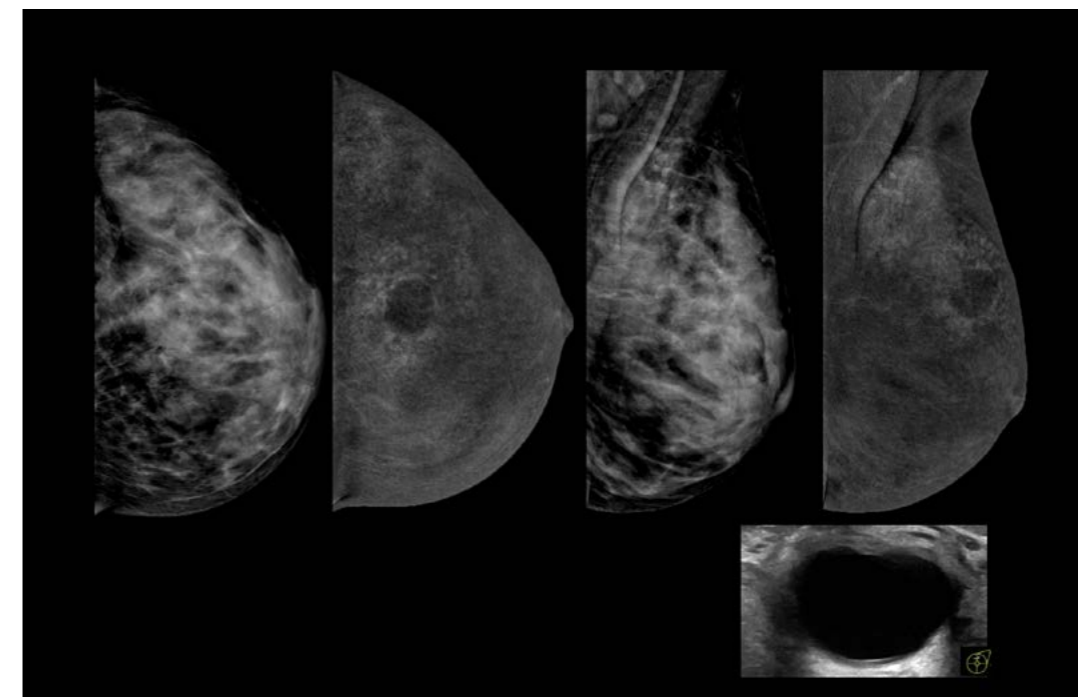


FIGURA 3

Quist simple. Pacient de 36 anys amb un nòdul de recent aparició en mama esquerra. CESH: en unió dels quadrants superiors de la ME s'intueix nòdul de contorns parcialment ocults, amb hipocaptació en imatges recombinades. L'ecografia confirma quist simple.

AVALUACIÓ DE LA QUALITAT TÈCNICA DE LES MAMOGRAFIES EN UN PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ DE CÀNCER DE MAMA

Margarita Posso Rivera
Servei d'Epidemiologia i Avaluació

L'avaluació de la qualitat tècnica de les mamografies és essencial en els programes de detecció precoç del càncer de mama, els quals han de garantir que no s'utilitzin imatges de baixa qualitat per a la detecció de neoplàsies. Una mala qualitat de la imatge pot afectar negativament la detecció i afavorir la pèrdua de casos. De fet, s'ha reportat que una alta qualitat de la imatge comporta taxes de detecció més elevades i disminució dels càncers d'interval^{1,2}. Per aquests motius, es recomana realitzar com a mínim una avaluació de la qualitat cada any^{3,4}.

Durant les últimes dècades s'han desenvolupat diversos mètodes per avaluar la qualitat tècnica de les mamografies i sistemes per a la classificació de la qualitat d'acord amb aquesta avaluació⁵. Els mètodes d'avaluació més coneguts són el Sistema PGMI (*Perfect, Good, Moderate, Inadequate*) del Programa de cribratge de mama del Regne Unit⁴, els *Criteris de la Comissió Europea*, actualitzats el 2006⁶, i les *Guies del Col·legi Americà de Radiologia*, actualitzades el 2016³.

A nivell europeu, el mètode més utilitzat és el **Sistema PGMI** que ha estat adaptat a diferents països i regions⁷. Es tracta d'un sistema que permet la classificació de la qualitat de la mamografia a partir de la revisió de diferents característiques de la imatge radiològica⁴. Tanmateix, si bé és cert que la definició de cadascuna de les categories d'avaluació està documentada, hi ha una manca d'instruccions detallades

per aplicar el sistema en el moment de realitzar la lectura radiològica. Per aquesta raó s'han desenvolupat variacions del sistema i s'han generat instruccions específiques que permeten l'adaptació a cada país o regió⁷.

En el Programa de detecció precoç de càncer de mama del Parc de Salut Mar es realitza una avaluació continuada de la qualitat tècnica de les mamografies mitjançant la realització d'audits. El Sistema PGMI s'ha utilitzat des de l'any 2013. No obstant això, és a partir del 2015 que, fruit del treball conjunt entre els radiòlegs i epidemiòlegs del Programa, s'ha aconseguit una versió estàndard de les instruccions que permet avaluar la qualitat tècnica de les mamografies tant per al conjunt del Programa, com per a cadascun dels diferents tècnics especialistes en radiodiagnòstic (TER) que hi treballen. I això tant de forma global, com diferenciant les diverses dimensions de la qualitat tècnica que s'avaluen. A continuació, presentem els resultats dels últims quatre audits realitzats durant el període 2015-2017.

MÈTODES

Qüestionari d'avaluació de la qualitat tècnica de les mamografies

El qüestionari per a realitzar l'audit de qualitat s'ha elaborat a partir de l'adaptació del sistema PGMI original⁴. A

FIGURA 1A. PROJECCIÓ OBLIQUO-MEDIOLATERAL

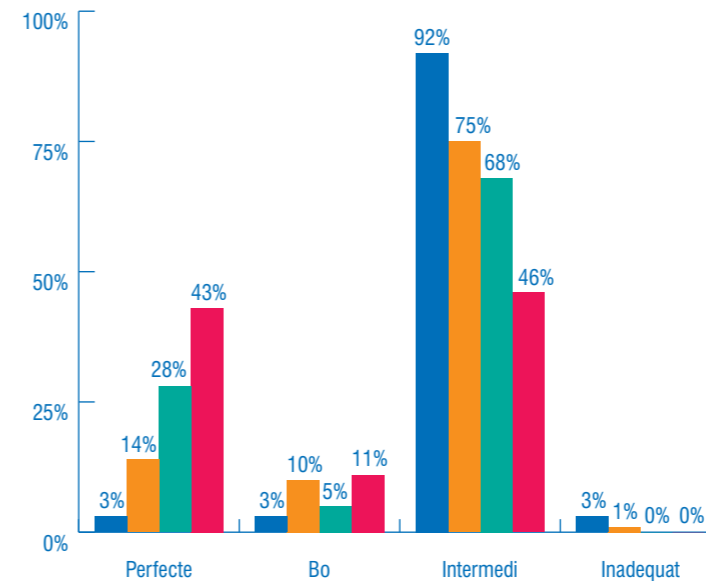


FIGURA 1B. PROJECCIÓ CRÀNIO-CAUDAL

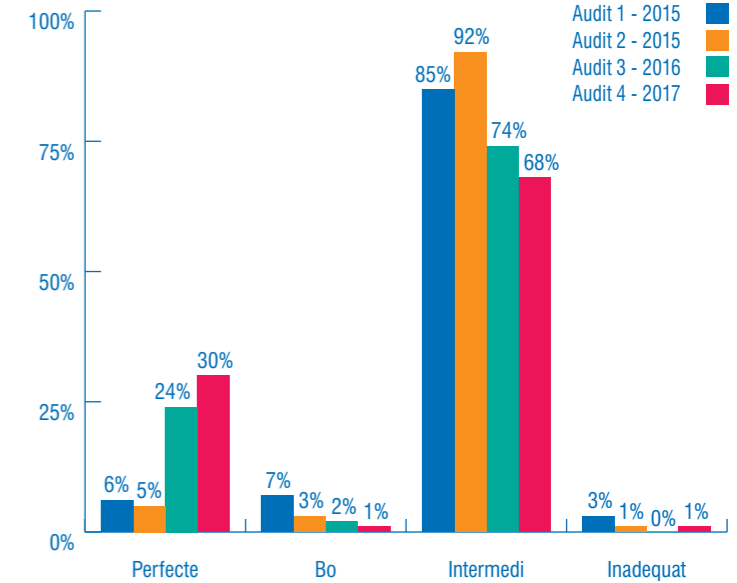


FIGURA 1

Classificació de la qualitat de la tècnica mamogràfica segons tipus de projecció. Programa de detecció precoç de càncer de mama del Parc de Salut Mar. 2015-2017

més, també s'han considerat els criteris de la Comissió Europea⁶ i del Col·legi Americà de Radiologia³. S'hi van fer les modificacions pertinents per tal d'adaptar-lo a la mamografia digital, al nostre context i al format d'Access (Taula 1).

Selecció i característiques de la mostra

En cada audit de qualitat es realitza una selecció aleatòria de 20 mamografies per cada TER. S'exclouen les mamografies de dones amb discapacitats físiques o dificultats importants del moviment i de dones amb pròtesis de mama. La mostra s'estratifica per grup d'edat: la meitat de mamografies de dones de 50-59 anys i l'altra meitat de dones de 60-69 anys, per tal de compensar el fet que les dones grans poden presentar més dificultats a l'hora de fer-se la mamografia. El període de realització de les mamografies ha de ser representatiu del període avaluat.

Valoració de les mamografies per part dels radiòlegs

Tres radiòlegs amb dedicació preferent a la patologia mamària efectuen la valoració de les mamografies i emplen el qüestionari Access de forma independent. Cada radiòleg valora les diferents àrees avaluades (Taula 1) per a cada mama i per a cadascuna de les projeccions de la mamografia: crànio-caudal (CC) i obliquo-medialateral (OML). L'avaluació s'efectua de forma cega

respecte al nom del TER. Per a facilitar aquesta valoració els radiòlegs disposen d'un Atlas, que es va elaborar i consensuar entre ells, amb les imatges i definicions dels criteris que cal avaluar.

Anàlisi de la valoració dels radiòlegs

Es realitza una anàlisi descriptiva per a cada projecció i una mesura global de la qualitat segons la classificació PGMI. Les projeccions obliques dreta i esquerra són avaluades de forma independent; però la classificació final es realitza sobre la base d'ambdues. S'actua igual en les projeccions crànio-caudals. Al realitzar l'anàlisi dels resultats es considera com a definitiva la resposta en què coincideixen com a mínim dos dels tres radiòlegs.

RESULTATS

La qualitat global de les projeccions avaluades va mostrar una millora constant durant el període 2015-2017. El percentatge de projeccions OML classificades com a perfectes va passar d'un 3% (N= 4/120) a l'any 2015 a un 43% (N= 43/100) l'any 2017. Una tendència similar es va observar en les projeccions CC, que van passar d'un 6% (N= 7/120) de projeccions perfectes el 2015 a un 30% (N= 30/100) el 2017 (Figura 1a i 1b). No obstant aquesta millora constant, es van identificar algunes àrees

amb major freqüència d'inadequacions com van ser l'angle inframamari, el múscul pectoral fins al mugró, el teixit glandular extern, l'ombra del múscul pectoral, els plecs cutanis i el mugró de perfil (Figura 2a i 2b).

La qualitat de les mamografies no va mostrar diferències importants segons TER. Així, en el primer audit (any 2014) les àrees amb major freqüència d'inadequacions van mostrar una distribució similar entre les TERs (Figura 3a). Aquestes inadequacions es van reduir de forma similar mostrant una distribució més baixa en l'últim audit (any 2017) (Figura 3b).

Després de la realització de cada audit es va dur a terme una sessió de feed-back amb els radiòlegs i TERs amb la finalitat de discutir els casos més complicats i fomentar la formació continuada.

CONCLUSIONS I RECOMANACIONS

- L'avaluació de la qualitat de la tècnica mamogràfica mitjançant el sistema PGMI és una oportunitat per detectar problemes i àrees de possible millora.
- En el Programa de detecció precoç de càncer de mama del Parc de Salut MAR els audits han permès augmentar considerablement el percentatge de mamografies perfectes, mantenint sempre el d'inadequades per sota del 3%.
- El sistema PGMI adaptat que proposem pot ser un instrument d'utilitat per als programes de cribatge amb mamografia digital. L'anàlisi dels resultats dels audits permet elaborar plans de treball amb accions concretes per millorar la qualitat. Les sessions de reinformació dels resultats motiven l'equip de TER i incentiven la formació.

REFERÈNCIES

- (1) Hofvind S, et al. Quality assurance of mammograms in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *European Journal of Radiology*, 2009.
- (2) Taplin S, et al. Screening mammography: clinical image quality and the risk of interval breast cancer. *AJR*, 2002.
- (3) ACR. American College of Radiology. Subcommittee on Quality Assurance in Mammography of the Committee on Mammography Accreditation Digital mammography. Quality control manual. 2016.
- (4) NHSBSP. National Quality Assurance Coordinating Group for Radiography. Quality assurance guidelines for mammography including radiographic quality control. 2006.
- (5) Li T, et al. A review of methods of clinical image quality evaluation in mammography. *Eur J Radiol*, 2010.
- (6) Carmichael JHE. European guidelines on quality criteria for diagnostic radiographic images. 2006.
- (7) Boyce M, et al. Comparing the use and interpretation of PGMI scoring to assess the technical quality of screening mammograms in the UK and Norway. *Radiography*, 2015.

TAULA 1

Sistema PGMI-adaptat per a l'avaluació de la qualitat tècnica de les mamografies

PREGUNTA	CLASSIFICACIÓ			
	PERFECTE	BO	INTERMEDI	INADEQUAT
1. ETIQUETATGE				
1.1. Nom i cognoms de la dona?*				
1.2. Lateralitat?	Sí	Sí	Sí	No
1.3. Data i hora?	Sí	Sí	Sí	No
2. NITIDESA				
2.1. És nítida la imatge?	No	Sí	Sí	No
3. ARTEFACTES				
3.1. Hi ha algun artefacte (objectes estranys) a la imatge?	No	Sí, no afectant la lectura	Sí, no afectant la lectura	Sí, afectant la lectura
4. PLECS CUTANIS				
4.1. Hi ha algun plec cutani visible?	Sí	Sí, no afectant la lectura	Sí, no afectant la lectura	Sí, afectant la lectura
5. VISUALITZACIÓ CLARA I COMPLETA DE TOTA LA MAMA (OML). Són clarament visibles:				
5.1. El múscul pectoral fins a nivell del mugró?	Sí	Sí	No	No
5.2. L'angle inframamari?	Sí	Sí	No	No
5. VISUALITZACIÓ CLARA I COMPLETA DE TOTA LA MAMA (CC).				
5.1. Es visualitza el teixit glandular intern (medial)?	Sí	Sí	No	No
5.2. Es visualitza el teixit glandular extern (axil-lar)?	Sí	Sí	No	No
5.3. Es visualitza el greix retroglandular?	Sí	Sí	No	No
5.4. Es visualitza l'ombra del múscul pectoral al marge de la imatge?	Sí	No	No	No
6. MUGRÓ DE PERFIL				
6.1. Mugró de perfil, sense superposició sobre el teixit mamari ni la regió retroaxil·lar?	Sí	Sí	No	No
7. IMATGE SIMÈTRICA A LA CONTRALATERAL				
7.1. La imatge és simètrica a la de la mama contralateral?	Sí	No	No	No

FIGURA 2

Percentatge de mamografies amb una o més inadequacions en la qualitat tècnica segons tipus de projecció

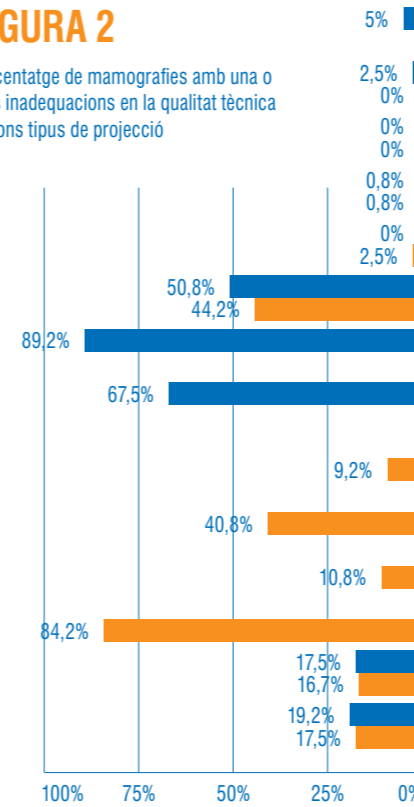


Figura 2a. Audit 1 - 2015

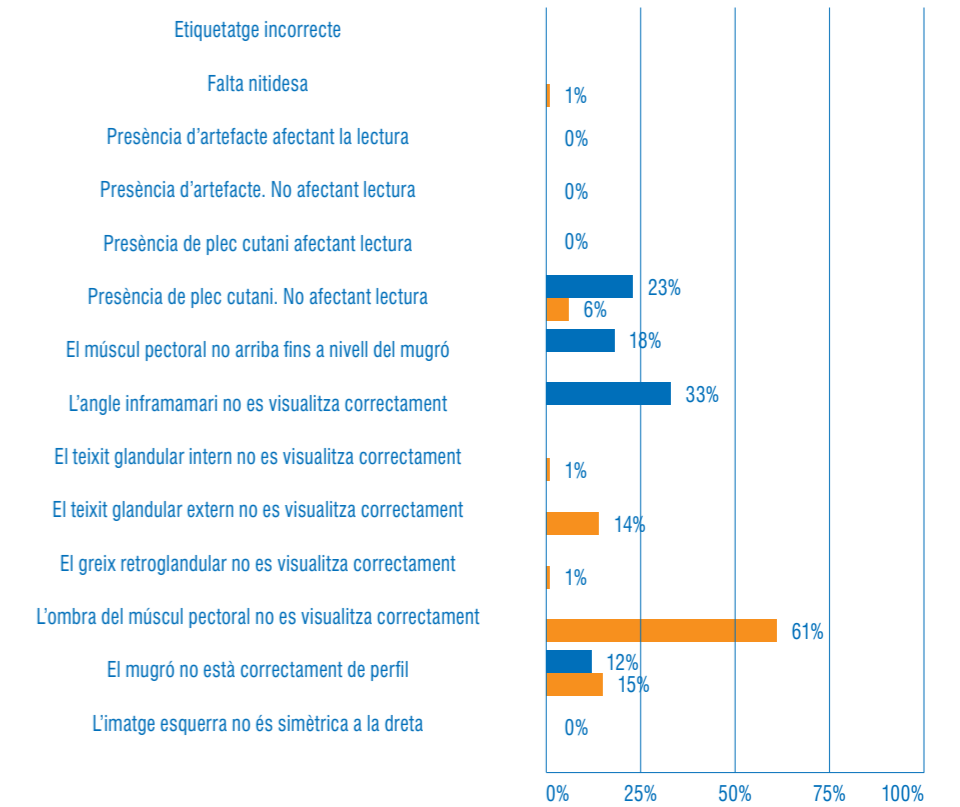


Figura 2b. Audit 4 - 2017

FIGURA 3

Percentatge de projeccions OML amb inadequacions segons àrees avaluades i segons tècnics especialistes en radiodiagnòstic (TER)

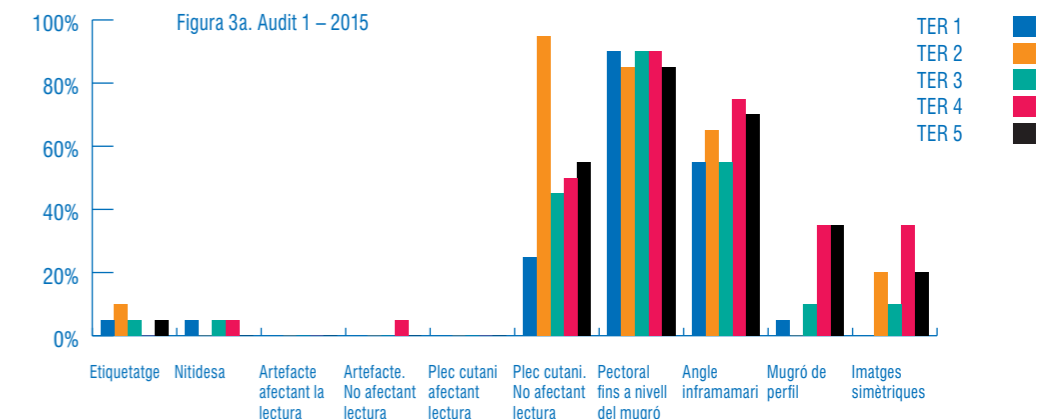


Figura 3a. Audit 1 - 2015

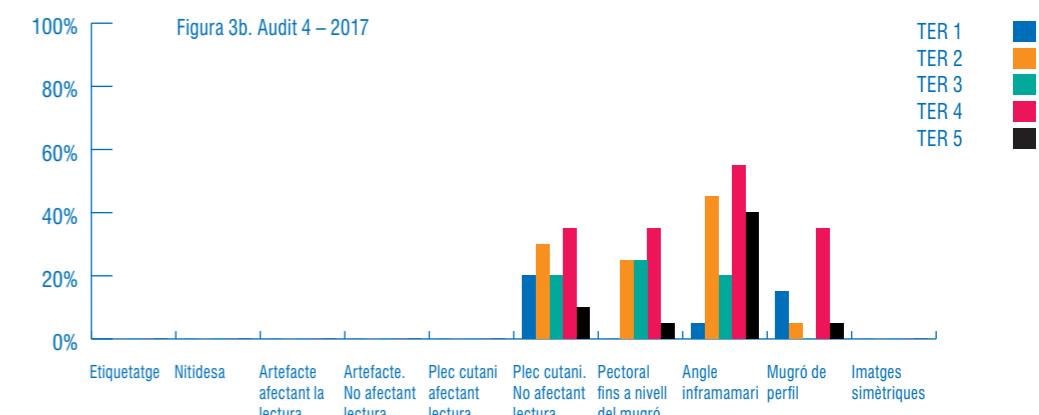


Figura 3b. Audit 4 - 2017

ÍNDIX

AVENÇOS TECNOLÒGICS EN LA IRRADIACIÓ DEL CÀNCER DE MAMA	1
<i>Xavier Sanz Latiesas</i> Servei d'Oncologia Radioteràpica	
BIÒPSIA DE GANGLI SENTINELLA DE LA CADENA GANGLIONAR TORÀCICA INTERNA	5
<i>Jaime Jimeno Fraile</i> Servei de Cirurgia General	
INVESTIGACIÓ CLÍNICA EN ONCOLOGIA: ASSAJOS CLÍNICS EN CÀNCER DE MAMA	8
<i>María Martínez-García</i> Servei d'Oncologia Mèdica	
AVALUACIÓ DE LA RESPOSTA PATOLÒGICA AL TRACTAMENT NEOADJUVANT	10
<i>Ivonne Vázquez de las Heras</i> Servei d'Anatomia Patològica	
ACTUALITZACIÓ TECNOLÒGICA EN LA SECCIÓ DE RADIOLOGIA DE MAMA: CESM - MAMOGRAFIA ESPECTRAL AMB CONTRAST MILLORAT	13
<i>Rodrigo Alcántara Da Silva</i> Servei de Radiologia	
AVALUACIÓ DE LA QUALITAT TÈCNICA DE LES MAMOGRAFIES EN UN PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ DE CÀNCER DE MAMA	16
<i>Margarita Posso Rivera</i> Servei d'Epidemiologia i Avaluació	

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 (ed. digital) ISSN 2385-376X