

núm 33
Març 2019

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

pcmama@parcdesalutmar.cat



LA PERSONALITZACIÓ DEL CRIBRATGE DEL CÀNCER DE MAMA

Margarita Posso i Marta Román
Servei d'Epidemiologia i Avaluació

El cribratge de càncer de mama amb mamografia està establert mundialment perquè ha demostrat una reducció de la mortalitat per aquesta causa. Els programes europeus de cribratge generalment consideren l'edat com l'únic factor de risc i per això recomanen fer una mamografia cada dos o tres anys a les dones d'entre 45 i 74 anys(1).

Continua a la pàgina 3 →

ESTUDI	POBLACIÓ (N, EDAT)	FACTORS DE RISC	ESTRATÈGIA DE CRIBRATGE SEGONS EL RISC
MYPEBS (França, Regne Unit, Israel, Itàlia, Bèlgica)	85.000 40-70 anys	Edat, densitat, història familiar, antecedent de lesió benigna, polimorfismes (SNPs)	Risc Baix → Mamografia c/4 anys Risc Intermedi → Mamografia c/2 anys + Ecografia (dens ↑) Risc Alt → Mamografia c/any + Ecografia (dens ↑) Risc Molt alt → Mamografia c/any + Ressonància
WISDOM (Estats Units)	100.000 40-70 anys	Edat, densitat, història familiar, antecedent de lesió benigna, polimorfismes (SNPs)	Risc Baix → Mamografia c/2 anys a partir dels 50 anys Risc Intermedi → Mamografia c/2 anys Risc Alt → Mamografia c/any Risc Molt alt → Mamografia c/any + Ressonància
TBTS (Itàlia)	33.200 40-50 anys	Edat, densitat	BIRADS 3/4 → Mamografia c/any BIRADS 1/2 → Mamografia c/2 anys

TAULA

Estudis que estan avaluant la personalització en el cribatge de càncer de mama

A més de l'edat, hi ha d'altres factors de risc que haurien de tenir-se en compte per facilitar la classificació de les dones en grups de risc i oferir-les una estratègia de cribatge més personalitzada. En aquest sentit, els models de predicció de risc individual juguen un paper important per plantejar noves estratègies de cribatge perquè poden predir si una dona desenvoluparia càncer de mama dins un període de temps definit(2). En el Servei d'Epidemiologia i Avaluació de l'Hospital del Mar hem portat a terme dues revisions sistemàtiques per conèixer els models de predicció de risc individual que existeixen actualment així com els estudis que avaluen diferents estratègies de cribatge basades en el risc. En els següents apartats presentem breument els principals resultats d'aquestes revisions.

MODELS DE RISC INDIVIDUAL

Es van identificar 22 estudis que van descriure el desenvolupament de models de risc individual de càncer de mama orientat a dones de la població general. Els models més utilitzats van ser el de Gail(3), el del Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC)(4) i el de Rosner & Colditz(5), tots aquests models van estar centrats en predir el risc de càncer en dones, sense tenir en compte si eren dones participants en un cribatge organitzat. A més, dels altres cinc models originals que vàrem identificar, només un es va centrar en les dones del cribatge(6) confirmant, així, la falta d'estudis en aquest context. Els models van utilitzar entre cinc i tretze factors de risc per modelitzar el

risc. L'edat va ser l'única variable inclosa en tots els models. Altres factors inclosos en els models van ser la història familiar, les biòpsies anteriors, la densitat mamària, els patrons radiològics i els marcadors poligenètics.

En general, aquesta revisió ens va ser d'utilitat per confirmar que tot i que durant l'última dècada els models han mostrat millores a la seva precisió discriminatòria, encara queda molt marge per millorar aquesta precisió. De fet, el millor valor d'àrea sota la corba ROC (AUROC) va ser el 0,71 reportat per Eriksson et al.(6). A més, els models van mostrar limitacions metodològiques sobretot en el tipus de disseny d'estudi utilitzat per recol·lectar la informació dels factors de risc. Així, actualment no existeix un consens per recomanar un sol model com el millor per predir el risc individual en dones que acudeixen al cribatge. No obstant això, els resultats són prometedors i sembla que afegir variables noves, com l'expressió genètica o les característiques radiològiques de les mamografies prèvies podrien tenir un impacte positiu en la capacitat de discriminació del model.

ESTUDIS QUE ESTAN AVALUANT LA PERSONALITZACIÓ EN EL CRIBRATGE DE CÀNCER DE MAMA

En aquesta revisió es van identificar tretze estudis dirigits a avaluar els resultats d'efectivitat i cost-efectivitat de les estratègies de cribatge segons el risc. Nou estudis van ser de modelització matemàtica, tres van ser protocols d'estudis aleatoritzats en marxa i un estudi va ser un pilot

COMITÈ CIENTÍFIC

Joan Albanell, Manel Algara, Núria Argudo, Rosa Blat, Xavier Castells, Imma Collet, Josep M Corominas, Valentí Junca, Francesc Macià, Juan Martínez, Ana Rodríguez, Xavier Sanz, Ignasi Tusquets, Ivonne Vázquez, 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.studiopenrose.com

*"It is time to move from debate to wisdom by asking new questions
and generating new knowledge"*

Laura Esserman

observacional. Malgrat l'heterogeneïtat entre els estudis identificats, les estratègies que els autors van proposar per fer un cribratge personalitzat van tenir diversos aspectes comuns. Per una banda, la població s'estratifica en grups de riscos (de dos a quatre grups, principalment) i la majoria d'estratègies es basen en l'edat, història familiar, antecedent de lesió benigna de la mama i densitat mamogràfica com factors de risc per fer l'estratificació.

No obstant aquestes similituds, les estratègies difereixen en l'interval de temps entre les rondes, l'edat d'inici o final del cribratge i la recomanació de fer alguna prova addicional o diferent de la mamografia. Les periodicitats d'exploració que es proposen actualment en la literatura científica varien entre fer un cribratge anual fins al cribratge cada vuit anys segons el grup de risc. L'edat d'inici també va variar en els estudis. Alguns estudis, la majoria dels Estats Units, van avaluar iniciar el cribratge als 35 anys, mentre que els estudis europeus van proposar un inici al voltant dels 50 anys. Respecte a l'edat de finalització del cribratge, aquesta va variar entre els 69 i els 90 anys, la qual va ser avaluada principalment en els models de simulació. La prova de cribratge majorment avaluada va ser la mamografia però alguns estudis proposen afegir-hi la ressonància magnètica o l'ecografia en dones amb alt risc (Taula).

Finalment, pel que fa als resultats disponibles, els models van mostrar un millor perfil amb les estratègies personalitzades versus el cribratge estàndard quant a costos i anys de vida ajustats per qualitat.

CONCLUSIONS

L'evidència actual ens anima a continuar amb el desenvolupament i avaluació dels models de risc individual perquè aquests models són una peça fonamental per plantejar estratègies basades en el risc. En la mateixa línia, encara que actualment no tenim resultats concloents, l'evidència es mostra a favor de la personalització en el cribratge. A més del repte que suposa seguir avaluant metodològicament les estratègies de cribratge, ens queda també el repte d'avaluar la seva factibilitat i acceptabilitat així com altres aspectes logístics i organitzatius abans de fer un pas més cap a la personalització.

REFERÈNCIES

- (1) The European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC)[Internet]. 2016. Available from: <https://ecibc.jrc.ec.europa.eu/recommendations/>.
- (2) Steyerberg EW. Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. New York: Springer Science; 2009.
- (3) Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;81(24):1879-86.
- (4) Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, et al. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. Ann Intern Med. 2008;148(5):337-47.
- (5) Rosner B, Colditz GA. Nurses' health study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 1996;88(6):359-64.
- (6) Eriksson M, Czene K, Pawitan Y, et al. A clinical model for identifying the short-term risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2017;19(1):29.

ONCOGERIATRIA: CIRCUIT DE LA VALORACIÓ GERIÀTRICA

Maria Pi-Figueras
UFISS Geriatria

La relació entre l'envelliment i el càncer és molt clara, donat que a mesura que augmenta l'edat de l'individu, augmenta el risc de desenvolupar càncer. L'edat és el principal factor de risc pel càncer. Es calcula que la població mundial creix a un ritme de **1.18%** per any i que més del **50%** dels tumors succeeixen en persones **≥ 65 anys**. Per aquest motiu, amb la inversió de la piràmide poblacional en les últimes dècades, un envelliment poblacional cada vegada major, en l'actualitat el maneig dels pacients d'edat avançada amb càncer representa ja un repte per a la comunitat mèdica^{1,2}. (figura 1)

Donat aquest envelliment poblacional, cada vegada es diagnostiquen més dones > 70 anys de càncer de mama. Les pacients amb edat avançada tenen **6 vegades més probabilitats** de ser diagnosticades de càncer de mama i **8 vegades menys probabilitat** de sobreviure, respecte a les dones joves. En aquestes pacients d'edat avançada la decisió del tractament i de prevenció dels efectes secundaris és important³.

La població d'edat avançada és molt heterogènia. És una població amb diferents comorbiditats, discapacitat i fragilitat que els fa més o menys vulnerables als estressos externs. (figura 2)

La població d'edat avançada, poc representada als assajos clínics, té unes característiques especials:

- La manera de desenvolupar i manifestar la malaltia
- La tolerància als tractaments.
- Diferents expectatives

L'objectiu de l'**oncogeriatría** s'ha convertit en l'optimització de l'**atenció global** que el pacient amb edat avançada i càncer requereix, realitzant una **atenció personalitzada i especialitzada**.

En les pacients d'edat avançada amb càncer de mama existeixen dificultats en el maneig. Com en altres patologies existeixen poca o cap evidència en el tractament

Població en milers

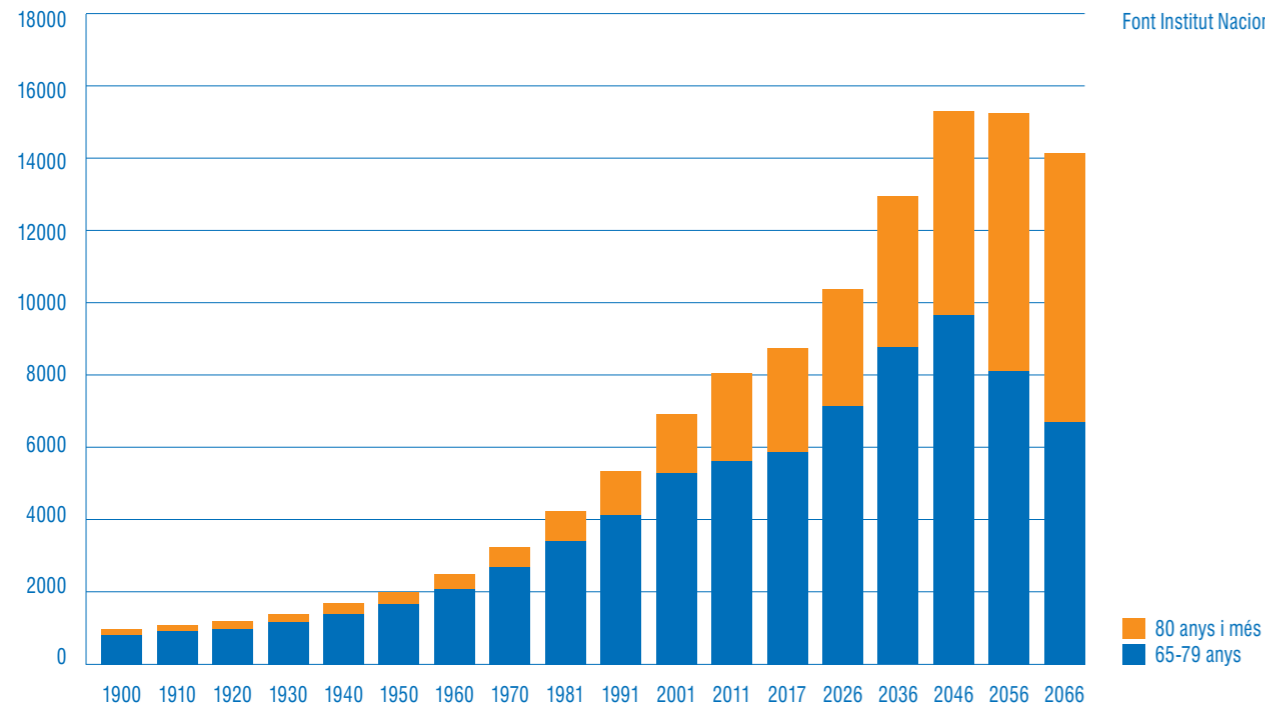


FIGURA 1

Font Institut Nacional d'estadística (INE)

d'aquestes pacients, i les guies clíniques estan basades en assajos clínics en gent jove. Els elements que influeixen en la presa de decisions en aquestes pacients, no depenen únicament de les característiques del tumor, sinó també de les següents variables^{4,5,6}:

TIPUS DE TUMOR

- Tipus histològic
- Síntomes secundaris
- Extensió de la malaltia
- Resposta al tractament

PACIENT D'EDAT AVANÇADA

- Procés envelliment fisiològic
- Comorbiditats
- Situació funcional (activitats bàsiques i instrumentals de la vida diària)
- Situació nutricional
- Situació cognitiva
- Situació social
- Polifarmàcia

EXPECTATIVES DE LA PACIENT

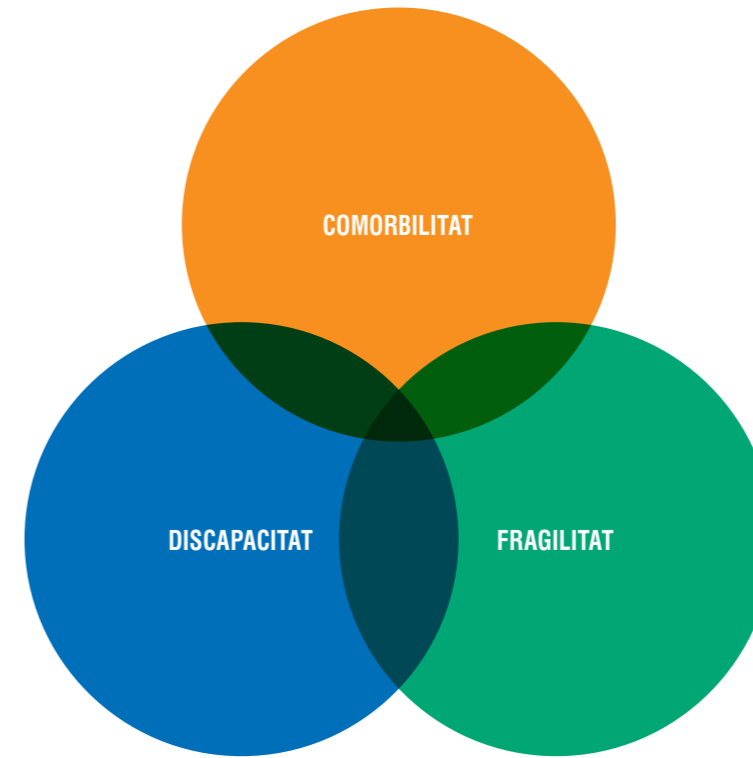
- Mantenir l'autonomia
- Preferències de la pacient

És a dir, s'han de tenir en compte altres realitats freqüents en l'edat avançada (biologia de l'envelliment, comorbiditats, polifarmàcia, síndromes geriàtriques, malnutrició, funcionalitat, deteriorament cognitiu, depressió, suport social...).

La **valoració geriàtrica integral (VGI)** és un procés diagnòstic multidimensional i interdisciplinari dirigit a identificar i avaluar problemes mèdics, funció física, mental, nutricional i social, d'un determinat pacient, per establir un pla terapèutic integral i una avaluació sistemàtica a llarg termini⁷. Mitjançant la VGI identifiquem àrees potencials de dèficits en l'estat de salut general d'un pacient d'edat avançada, que han demostrat predir la toxicitat a la quimioteràpia i poden guiar per tal de millorar els resultats en aquests⁸. Els estudis d'intervenció en pacients amb edat avançada i càncer són limitats, i sobretot estan dirigits a demostrar com la VGI pot afectar en la presa de decisions pel tractament, així com el seu impacte en l'atenció clínica

FIGURA 2

Edat avançada: població heterogènia



general, ja que detecta dèficits que augmenten la toxicitat i empitjoren la qualitat de vida⁹. La majoria són estudis multi-component i avaluen la intervenció sobre diferents dèficits. Actualment està en període de reclutament l'estudi NutriAgeCancer, que avalua l'estat nutricional de >70 anys, portat a terme per la National Cross-UCOG Survey, sense resultats publicats. Actualment hi ha diferents estudis que valoren l'impacte d'un abordatge nutricional i un pla d'exercici que es troben en període de reclutament o finalitzats però sense resultats publicats, sobretot, en relació a neoplàsies digestives, tumors de cap i coll, i en càncer de mama; malgrat que cap d'ells només està dissenyat per edat avançada; com per exemple l'estudi ENHANCE, o l'estudi NEXT.

Al Parc de Salut Mar s'inicià la valoració per geriatria, a partir del projecte de millora de qualitat assistencial en pacients ancians diagnosticats de càncer de còlon. Posteriorment es va fer extensiu a la resta de patologies oncològiques.

Tal com proposa la literatura científica i les diferents societats científiques (NCCN, ASCO, SIOG, SEOM, SEGG...) es realitza una valoració geriàtrica integral i posterior classificació dels ancians en 3 grups, per tal d'ajudar a la presa de decisions i optimitzar el tractament¹⁰:

GRUP 1 – NO FRÀGIL

Funcionalment independent i sense comorbiditats (bona reserva funcional). Tractament estàndard.

GRUP 2 – FRÀGIL VULNERABLE

Deteriorament funcional intermedi, amb dependència lleu ≥ 1 AIVD i/o poca comorbiditat (≥ 2) o risc de malnutrició. (< reserva funcional, < capacitat de tolerar estrès > risc, complicacions i discapacitat). Tractament adaptat.

GRUP 3 – MOLT FRÀGIL

Major dependència funcional, ≥ 1 ABVD i/o ≥ 1 síndromes geriàtrics i/o comorbiditat severa i/o malnutrició greu (reserva funcional esgotada, el mínim estrès pot provocar conseqüències greus). Tractament simptomàtic.

Per tal de seleccionar els pacients que valorarà el geriatre, es realitza prèviament un test de screening de fragilitat (**Test screening G8**)¹¹. El pacient fràgil (**G8 \leq 14**), serà

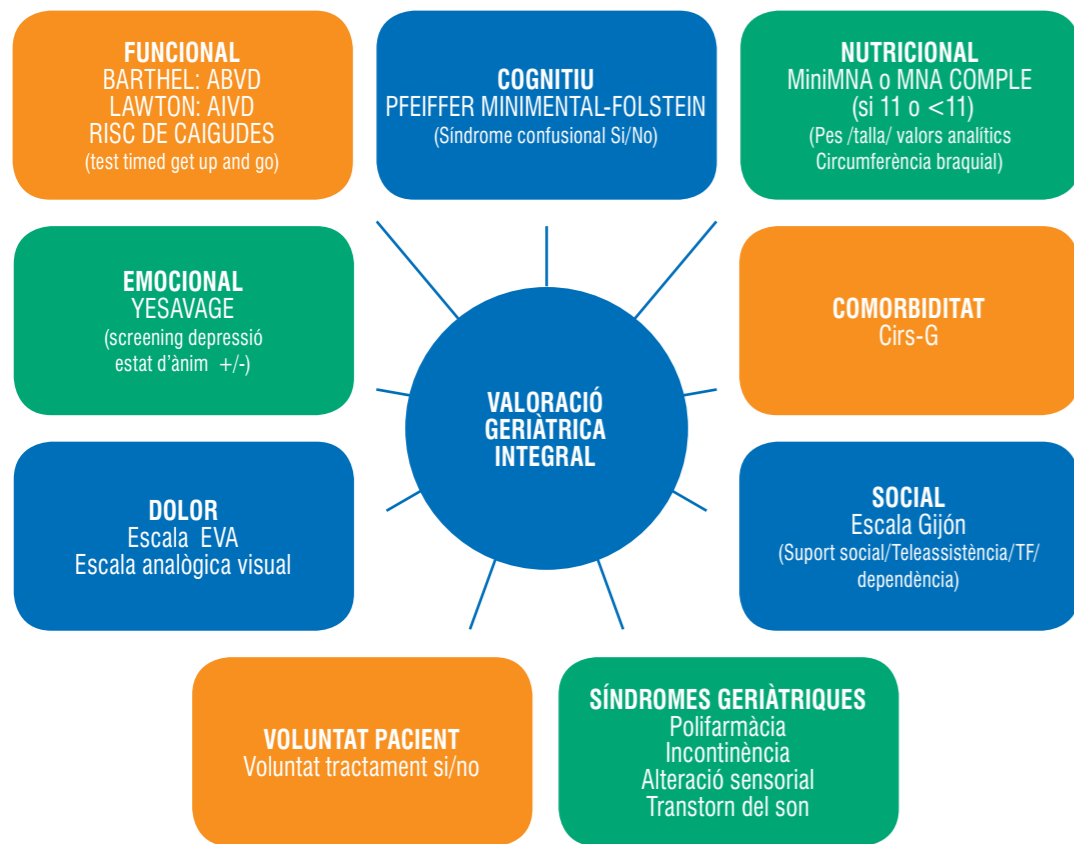


FIGURA 3

Valoració geriàtrica integral: escales de valoració.

qui es beneficiarà de la valoració geriàtrica integral. És important detectar la fragilitat en ancians, ja que augmenta el risc de quimiotoxicitat, mortalitat i complicacions postoperatòries¹².

En el circuit del Comitè de Patologia Mamària de l'Hospital del Mar, la pacient d'edat avançada (> 70 anys) es presenta al comitè i es deriva a la consulta de geriatria per a realitzar la valoració.

Quan podem establir la col·laboració entre oncòleg i geriatra? A l'Hospital del Mar es realitza **abans d'iniciar** el tractament, **durant** i **al finalitzar** al tractament. És important individualitzar el tractament del pacient ancià per maximitzar els beneficis i minimitzar els riscos. La nostra valoració tindrà lloc a consulta externa o a planta d'hospitalització.

Alguns dels pilars bàsics de la nostra intervenció són a nivell funcional, nutricional, comorbidityats, polifarmàcia i a nivell cognitiu.

A NIVELL FUNCIONAL (ACTIVITATS INSTRUMENTALS I BÀSIQUES DE LA VIDA DIÀRIA)

A les pacients d'edat avançada amb càncer de mama alguns tractaments es poden associar a major risc de

deteriorament funcional i pèrdua de massa muscular, augmentant el risc de presentar efectes secundaris dels tractaments, i en conseqüència augment de la dependència funcional en les AVD. La prescripció **d'exercici físic (aeròbic i anaeròbic)** hauria de ser obligatòria en l'atenció del pacient ancià oncològic. L'exercici redueix la toxicitat i efectes secundaris¹³. Els programes de prehabilitació en càncer de mama disminueixen les complicacions dels tractaments i milloren els resultats funcionals. La durada ideal és de 4-6 setmanes.

A NIVELL NUTRICIONAL

Hi ha elevada prevalença de malnutrició en pacients ancians oncològics: **30-85%**. Fins a 2/3 dels casos es deuen a causes **reversibles**. La malnutrició augmenta la toxicitat al tractament quimioteràpic, augmenta l'estada hospitalària, la institucionalització i la mortalitat en pacients amb malalties concomitants.

Segons SIOG les intervencions geriàtriques poden ser efectives per millorar els paràmetres nutricionals (grau de recomanació B)^{14,15}.

COMORBIDITATS

La valoració de la comorbidityat és important perquè és un factor pronòstic independent pels resultats del càncer i s'associa a disminució de l'esperança de vida. A major comorbidityat, augmenten els efectes secundaris i toxicitats als tractaments, taxes d'abandonament al tractament i les complicacions peri-quirúrgiques.

Cal recordar que existeix major risc de cardiotoxicitat en ancianes amb càncer de mama Her2 + tractades amb trastuzumab, i per aquest motiu és important realitzar monitorització cardíaca en aquestes pacients^{16,17}.

POLIFARMÀCIA

El risc d'interaccions augmenta fins al 100% quan s'administren **≥ 8** medicaments. Realitzem revisió de la polifarmàcia a la consulta utilitzant els criteris STOPP/START¹⁸.

A NIVELL COGNITIU

Les pacients amb deteriorament cognitiu presenten major dificultat d'adherència al tractament, major risc de toxicitat per quimioteràpia, menor tolerància al tractament i major risc de delírium¹⁹.

CONCLUSIONS

- És important aplicar a la pràctica clínica la VGI en la pacient oncològica d'edat avançada. Facilita la presa de decisions.
- Establim un llenguatge comú en el maneig de l'ancià amb càncer.
- La VGI pot modificar significativament el pla terapèutic en algunes pacients i permetre la detecció precoç de síndromes geriàtriques.
- La VGI ha demostrat la seva eficàcia, però requereix temps i un equip multidisciplinari amb experiència en aquest tipus de pacients.
- És important desenvolupar protocols d'actuació interdisciplinari en el pacient oncològic.
- És important la inclusió d'aquestes pacients en assajos clínics.

REFERÈNCIES

- (1) Arnitage P, Doll R. A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. *Br J Cancer*. 1961;11:161-9.
- (2) Organisation for Economic Co-operation and Development. Health ageing societies and the looming pension crisis. Paris: OECD; 2004.
- (3) Muss HB. Coming of age: breast cancer in seniors. *Oncologist* 2011;16 Suppl 1:79-87.
- (4) De Magalhaes JP. How ageing processes influence cancer. *Nat Revs Cancer*. 2013;13: 357-361.
- (5) Balducci L. Oncologia geriàtrica: desafios para el nuevo siglo. *European Journal of Cancer* (Ed. Española). 2001; 1:102-125
- (6) Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13:e148-60.
- (7) LZ Rubinstein. Geriatric assessment: an overview of its impacts. *Clin Geriatr Med* 1987.
- (8) Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Annals of Oncology*. 2013; 24: 1306-1312
- (9) Fretwell MD. Evaluación funcional exhaustiva. En: Berkow R, Abrams WB. *El Manual Merck de Geriatria*. Eds Doyma, S.A. Barcelona 1992; pp 185 - 190.
- (10) Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treat. Rev*. 2005 Aug;31(5):380-402.
- (11) Bellera CA, Rainfray M. Screening Older cancer patients: first evaluation of the G-8 Geriatric screening tool. *Annals of Oncology*. 2012; 23: 2166-2172
- (12) Balducci L, et al. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *SurgOncol* 2010. Sep;19(3):117-23.
- (13) Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J ClinOncol*. 2014; 32(24):2595-2603
- (14) Inouye SK, Peduzzi PN, Robinson JT, Hughes JS, Hoswitz RI, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA*. 1998. Apr 15; 279 (15): 1187-93
- (15) Balducci L, Wallace C, Khansur T, Vance RB, Thigpen JT, Hardy C, Nutrition, cancer and aging: an annotated review. *Diet, carcinogenesis and aging. J. Am Geriatr Soc*. 1986. Mar; 34 (2): 127-36
- (16) Leung HW, Chan AL. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in elderly women with HER-2-positive breast cancer: a meta-analysis of real-world data. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1661-71
- (17) Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol* 2018;19:323-36.
- (18) Delgado Silveira et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96.
- (19) Schagen SB, Van Dam FS, Muller MJ, et al. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 1999 Mar 1; 85 (3): 640-50.



IRRADIACIÓ SETMANAL DE LA DONA GRAN I NOVES ALTERNATIVES DE TRACTAMENT EN EL CÀNCER DE MAMA

Xavier Sanz
Servei d'Oncologia Radioteràpica

El càncer de mama és una malaltia molt prevalent que augmenta la seva incidència amb l'augment de l'edat de la dona. La dona gran requereix tractaments adaptats en concordança al seu estat de salut i les possibles comorbiditats i per tant hi ha encara una major necessitat d'individualitzar els tractaments. Per això és de gran utilitat l'avaluació onco-geriàtrica integral, com la que es fa a la nostra unitat funcional de càncer de mama. En l'actualitat, després d'un tractament quirúrgic conservador hi ha sempre indicació d'una irradiació complementària. Arreu del món s'ha reconegut l'hipofraccionament diari moderat, o sigui, a dosis lleugerament superiors al fraccionament clàssic de 2 Gy per sessió, com a estàndard en la irradiació del càncer de mama permetent reduir el tractament des d'una durada de 5 a 7 setmanes a unes més còmodes 3-4 setmanes¹⁻³ o bé la utilitat de la irradiació parcial⁴ en casos ben seleccionats. Aquesta reducció de la durada del tractament ha estat possible per les millores tecnològiques en el càlcul dosimètric (figura 1) i també l'administració del tractament que inclou la realització de la sobreimpressió del llit tumoral de forma simultània o concomitant. Els resultats del tractament hipofraccionat diari han demostrat la seva equivalència en termes d'eficàcia, tolerància i estètica en diversos assajos aleatoritzats. Les taxes de toxicitat crònica se situen entorn un 12% dels casos amb un resultat estètic bo o excel·lent superior al 95% inclús en el context de pacients que hagin rebut tractament sistèmic.

En qualsevol cas en la dona gran no sempre és factible l'administració de tractament diari per causa de l'estat general, les comorbiditats o les dificultats pel desplaçament per a rebre el tractament necessari. És per aquesta raó que s'han assajat alternatives de tractament amb una reducció marcada del nombre de sessions a expenses d'un increment de la dosi per fracció. Des dels anys 80 s'han utilitzat esquemes de tractament d'una fracció setmanal^{5,6}. El fraccionament utilitzat ha oscil·lat entre els 5 i el 6,5 Gy per sessió, un cop per setmana, i un total de 4 a 6 sessions. La majoria de les sèries publicades han reportat un bon control de la malaltia si bé a expenses d'una toxicitat crònica que oscil·la entre el 22 i el 39% dels casos. En la majoria d'aquestes sèries les pacients havien estat tractades amb fotons procedents d'una bomba de cobalt 60 i amb sistemes de planificació dosimètrica convencional. Més recentment s'han reportat millores en la tolerància a llarg termini amb el fraccionament setmanal més baix de 5-5,5 Gy.

En el nostre centre disposem d'experiència acumulada en la irradiació setmanal en la dona gran després de la cirurgia conservadora o radical⁷. Entre 1992 i 2016 s'han inclòs en aquesta modalitat de tractament 486 dones majors de 70 anys (amb una mitjana de 79 anys) amb un fraccionament de 6,25 Gy i més recentment de 5 Gy en 6 fraccions en aplicar l'evidència publicada. Prop de 3/4 parts de les pacients estaven afectes de càncer de

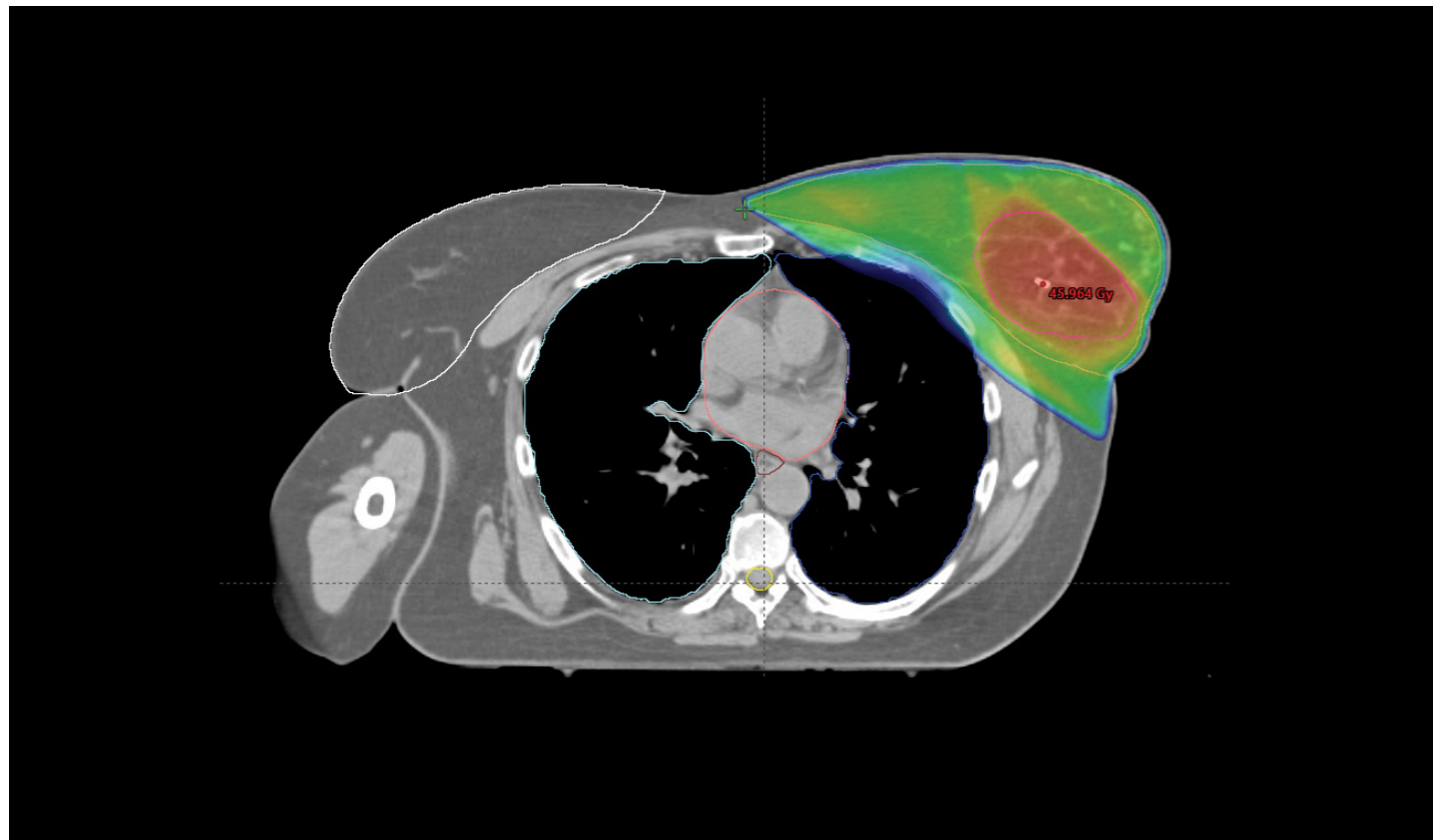


FIGURA 1

Distribució dosimètrica avançada en la irradiació del càncer de mama.

mama en estadis inicials, o de grau histològic I o II. En el 60% dels casos es van tractar amb fotons de 6 MV d'un accelerador lineal i dosimetria tridimensional conformada. Un 15% de les pacients van rebre la irradiació també en les àrees ganglionars per positivitat en l'afectació nodal a la limfadenectomia. La supervivència global ha estat del 75% al cap de 5 anys si bé la supervivència en càncer específica ha estat del 90% donat el fet que en aquest grup de població la mortalitat ha estat motivada més freqüentment per altres malalties que no pas el càncer de mama. El control local ha estat molt alt, situat en un 96,5% dels casos. Els factors que més han influït en la recaiguda de la malaltia han estat l'estadi avançat i el grau de diferenciació. Només un 25% de les pacients va presentar toxicitat aguda en forma de dermatitis predominantment de grau 1 o 2. En canvi un 30% de les pacients han patit seqüeles en forma de fibrosi de grau 1 a 3 avaluat pels criteris de la CTCAE v4.0.

A fi de confirmar els resultats a llarg termini i l'impacte de la dosi per fracció hem realitzat una avaluació comparativa

del fraccionament utilitzat inicialment (6,25 Gy en el 90% de les pacients) respecte al més recent de 5 Gy per sessió. Hem inclòs un total de 46 pacients llargs supervivents en les que s'ha avaluat la toxicitat crònica i hem pogut verificar que amb la disminució del fraccionament de 6,25 a 5 Gy es produeix una millora significativa en la reducció de la hiperpigmentació, l'edema, la fibrosi i el dolor local que se situa en una taxa d'un 18% dels casos. Per tal de corroborar de forma més objectiva aquests resultats les pacients han estat sotmeses a una avaluació de la preservació de la qualitat de la pell amb un sistema multisonda Multi-Skin Center 750-B2 (CK Electronic GmbH), ja emprat prèviament per nosaltres en l'avaluació de l'hipofraccionament diari moderat amb sobreimpresió també hipofraccionada⁸, comparant la pell de la mama irradiada amb les mesures obtingudes a la mama contralateral. En aquesta comparació s'ha detectat que no hi ha diferències quant a la pigmentació o la hidratació però sí que es detecta una menor reducció de l'elasticitat de la pell ($p < 0,001$). Aquesta reducció de la toxicitat amb

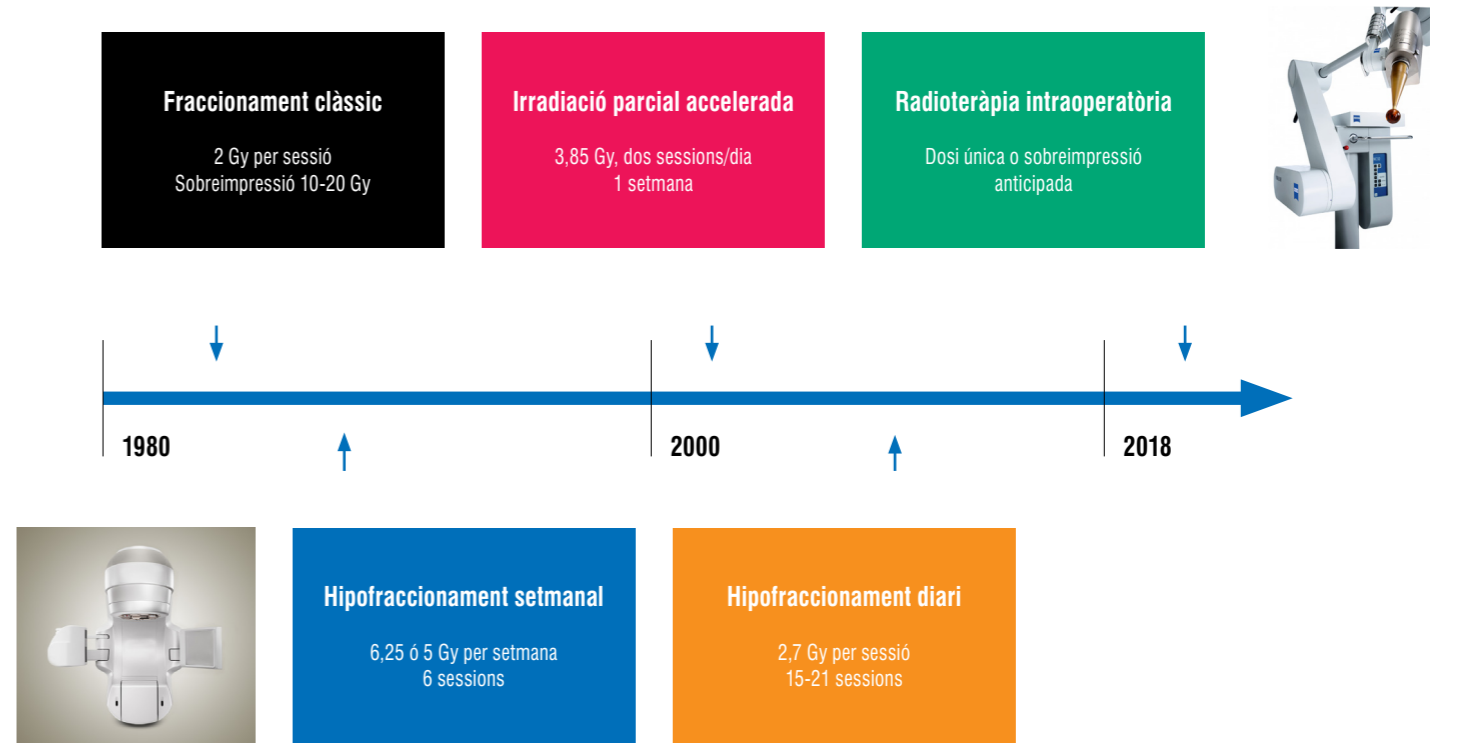


FIGURA 2

Evolució de les opcions i esquemes d'irradiació en el càncer de mama operat al llarg del temps.

la disminució de la dosi per fracció s'ha obtingut sense comprometre el resultat oncològic.

El tractament d'irradiació encara més curt s'està testant dintre d'assajos aleatoritzats en els quals es compara l'estàndard de 40 Gy en 3 setmanes respecte a 26-27 Gy en 5 fraccions i només una setmana de tractament (FAST-forward Trial) havent-se reportat de moment només els resultats de tolerància a curt termini⁹. El tractament hipofraccionat setmanal emprat per nosaltres s'inscriu dintre del context de la diversificació de les opcions d'irradiació en el càncer de mama (figura 2) que ha incorporat recentment la modalitat d'irradiació intraoperatòria que en casos seleccionats i de baix risc pot permetre obviar la necessitat d'irradiació posterior i possiblement augmentar la qualitat de vida de les nostres pacients, sobretot en cas d'edat avançada.

REFERÈNCIES

- (1) Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9618):1098-107.
- (2) Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14(11):1086-1094.
- (3) Whelan T, Pignol J, Levin M, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *NEJM* 2010; 362: 513-520.
- (4) Rodríguez N, Sanz J, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(5): 1051-1057.
- (5) Ortholan C, Hannoun-Lévi JM, Ferrero JM, et al. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 154-162.
- (6) Dragun A, Quillo A, Riley E, et al. A Phase 2 Trial of Once-Weekly Hypofractionated Breast Irradiation: First Report of Acute Toxicity, Feasibility and Patient Satisfaction. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013; 85(3): e-123-e128.
- (7) Sanz J, Zhao M, Rodríguez N, et al. Once-Weekly Hypofractionated Radiotherapy for Breast Cancer in Elderly Patients: Efficacy and Tolerance in 486 Patients. *Biomed Res Int* 2018; 8321871.
- (8) Sanz J, Rodríguez N, Foro P, et al. Hypofractionated boost after whole breast irradiation in breast carcinoma: chronic toxicity results and cosmesis. *Clin Transl Oncol* 2017 Apr;19(4):464-469.
- (9) Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol* 2016 Jul;120(1):114-8.

CANVIS EN EL TNM AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8ª EDICIÓ

Sònia Servitja i Ivonne Vázquez
Servei d'Oncologia Mèdica / Servei d'Anatomia Patològica

El sistema TNM (Tumor-Node-Metàstasi) s'utilitza des del 1959 per establir l'extensió anatòmica dels tumors i determinar-ne l'estadi. Els principals objectius del sistema TNM eren ajudar a planificar el tractament, establir diferències pronòstiques i permetre un llenguatge extrapolable i intercanviable amb altres professionals. Però l'estadi no reflecteix la biologia del tumor i el pronòstic varia depenent de la presència de factors pronòstics i predictius de resposta. És per això que, des del gener del 2018, la 8a edició del TNM inclou un TNM pronòstic.

La classificació dels estadis anatòmics segons mida tumoral (T), afectació ganglionar (N) i presència o no de metàstasi (M) no ha variat pràcticament de la 7a edició a la 8a.

Els canvis més rellevants del TNM anatòmic són:

- El carcinoma lobel·lar in situ passa a considerar-se una lesió benigne, deixa d'estadificar-se com Tis.
- La mida patològica del tumor i de l'afectació ganglionar es calcula en funció del nòdul més gran, no tenint en compte els focus satèl·lits peri-lesionals.
- Per a l'avaluació de la mida tumoral després d'un tractament neoadjuvant es té en compte també la mida del focus tumoral més gran. En els casos de respostes on persisteixen múltiples focus aïllats de cèl·lules tumorals, es donarà la mida ypT del focus més gran, afegint (m) després del ypT (per exemple, si el focus més gran fa 6mm, però n'hi ha de 2, 4 i 5mm en una zona de fibrosi de 2cm, es classificaria com ypT1c(m)).

Però sabem que no tots els tumors que tenen una mateixa mida i una mateixa afectació ganglionar (mateix estadi anatòmic) es comporten igual. El comportament no depèn de la mida ni de l'afectació ganglionar, sinó dels factors pronòstics i els predictius de resposta. Per ajustar el

pronòstic dels tumors de mama hem de tenir en compte el grau histològic, l'estat dels receptors hormonals (estrògens i progesterona) i de l'Her2.

La 8a edició del TNM inclou el TNM pronòstic que ajusta l'estadi anatòmic en funció de grau, receptors hormonals, Her2 i, si se'n disposa, del resultat de les plataformes genòmiques (especialment OncotypeDX). Amb aquesta estratègia s'intenta ajustar el TNM anatòmic al pronòstic del tumor. Així, un tumor que té un estudi anatòmic IIB, grau 1, Her2 positiu i receptors hormonals positius té un pronòstic equivalent a un estadi IA.

L'estadi pronòstic s'ajusta a la baixa en els tumors triple positius (aquells que expressen receptors d'estrògen, de progesterona i Her2). Així els tumors T2 N0 i T1 N1 (estadi IIA del TNM anatòmic) es reclassificarien com a estadis IA del TNM pronòstic.

Per contra, els tumors triple negatius (aquells que no expressen receptors d'estrògen, de progesterona ni Her2), el TNM pronòstic augmenta respecte al TNM anatòmic. Així els tumors T2N1 i T3N0 (estadi anatòmic IIB) si són triple negatius i grau 3 es consideren estadi IIIA pronòstic.

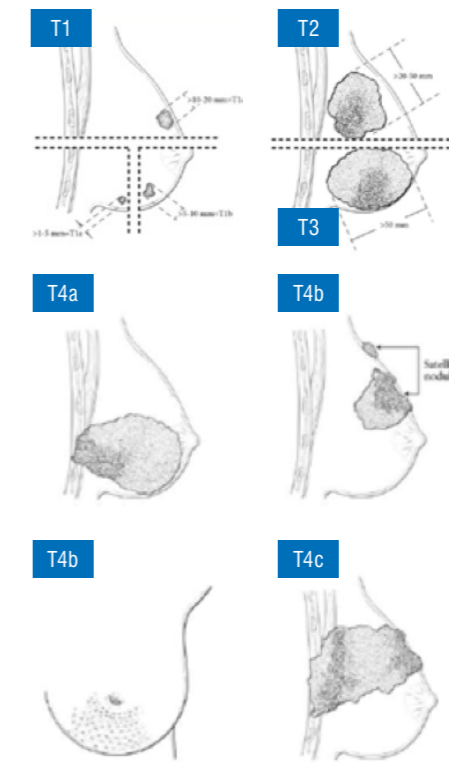
En funció del grau histològic, l'estat d'Her2 i dels receptors d'estrògen i progesterona, un mateix estadi anatòmic pot correspondre a 5 estadis pronòstics diferents.

El resultat de la plataforma Oncotype DX, utilitzada com a eina pronòstica i predictiva de resposta, s'ha introduït com a variable per ajustar l'estadi pronòstic. Aquells casos de càncer de mama Her2 negatius que expressen receptor d'estrògen i que tenen un estadi anatòmic T1N0 (estadi IA), T2 N0 (estadi IIA), si el resultat de l'Oncotype DX és <11, independentment del grau

TNM ANATÒMIC: ESTADI

T	N0	N1mi	N1	N2	N3
1	IA	IB	IIA	IIIA	IIIC
2	IIA	IIB	IIB	IIIA	IIIC
3	IIB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIC
4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIC

TNM ANATÒMIC: MIDA TUMORAL



TNM ANATÒMIC: AFECTACIÓ GANGLIONAR

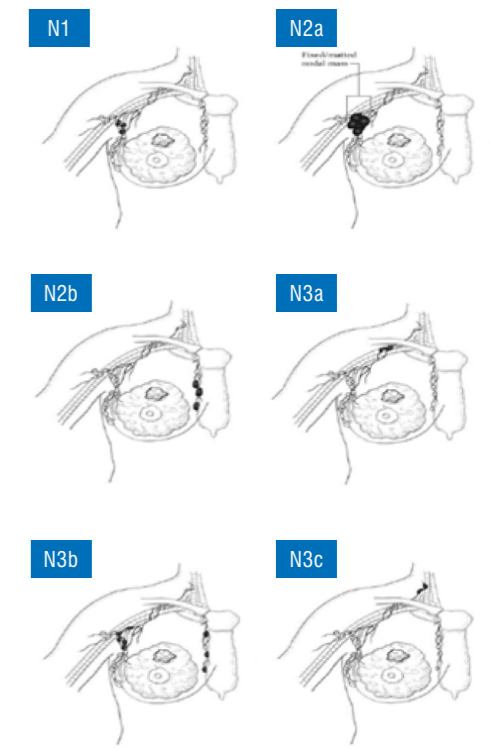


FIGURA 1

TNM anatòmic

WHEN TNM IS...	AND GRADE IS...	AND HER2 STATUS IS...	AND ER STATUS IS...	AND PR STATUS IS...	THEN THE PATHOLOGICAL PROGNOSTIC STAGE GROUP IS...
IIIA	G1	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Negative	IIIA
		Negative	Positive	Positive	IB
			Negative	Negative	IIIA
			Positive	Negative	IIIA
			Negative	Negative	IIIA
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G2	Positive	Positive	Positive	IB
			Negative	Positive	IIIA
		Negative	Positive	Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
			Positive	Negative	IIIB
			Negative	Negative	IIIB
	G3	Positive	Positive	Positive	IIA
			Negative	Positive	IIIA
		Negative	Positive	Negative	IIIA
			Negative	Positive	IIIA
			Positive	Negative	IIIB
			Negative	Negative	IIIC

histològic i de l'expressió de receptor de progesterona, es classifiquen com a estadi pronòstic IA.

Així doncs, els principals canvis en l'última edició del TNM són:

1. El carcinoma lobel·lar in situ no s'estadifica com a pTis, es considera lesió benigne.
2. Agafen pes els factors pronòstics/predictius (grau histològic, l'estat d'Her2 i dels receptors hormonals (estrògen i progesterona) i resultat d'OncotypeDX) per ajustar el TNM anatòmic al TNM pronòstic.
3. Incorpora l'Oncotype com a eina per ajustar a la baixa l'estadi pronòstic: pT1-2 pN0 si RS<11 estadi IA.

Mentre el canvi conceptual d'ús de TNM pronòstic en lloc de l'anatòmic s'instaura a la pràctica clínica habitual, caldrà identificar si es tracta d'estadi anatòmic o pronòstic.

REFERÈNCIES

- (1) AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition.
- (2) Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer Eight Edition Cancer Staging Manual. Giuliano AE., Connolly JL, Edge SB, et al. Ca Cancer J Clin 2017 8;67(4):290-303

FIGURA 2

Els estadis anatòmics IIIA, es poden classificar en estadis pronòstics IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, segons el grau histològic, l'Her2 i els receptors hormonals

RESULTATS DE LA RONDA 11 DEL PROGRAMA ALS DISTRICTES DE CIUTAT VELLA I SANT MARTÍ

Margarita Posso i Francesc Macià
Servei d'Epidemiologia i Avaluació

Presentem els resultats de la 11a ronda (2016-2017) del Programa de detecció precoç de càncer de mama als districtes de Ciutat Vella (I) i de Sant Martí (X). Recordem que a Barcelona el Programa va començar en aquests dos districtes a finals del 1995, si bé posteriorment els districtes de Gràcia (VI), des del 1999, i de Sarrià-Sant Gervasi (V), des del 2001, també es van incorporar al programa de cribatge que gestiona el PSMAR (**figura 1**). La presentació d'aquests resultats ens permet oferir-vos una interessant mirada evolutiva dels indicadors del Programa al llarg d'aquests 22 anys i 11 rondes biennals completes.

Com es mostra en la **taula 1**, la població diana per a l'onzena ronda (2016-2017) va ser de 39.269 dones, molt similar a la ronda anterior. Se'n varen excloure 3.096 (7,9%), sobretot per canvis de domicili, causats pel moviment demogràfic de la població. Així, finalment es van convocar 36.173 dones. En la **taula 1** es desglossen els principals indicadors de la ronda 11 segons cribatge inicial i successiu, i en la **taula 2** es comparen els indicadors globals de les onze rondes.

En relació amb la participació, cal destacar que als districtes de Ciutat Vella i Sant Martí, la taxa de participació s'ha mantingut al voltant del 62%, molt similar a la ronda anterior, però lleugerament inferior respecte a les rondes 9 i 8. Després d'un augment en les primeres rondes, la taxa de participació es va estabilitzar al voltant del 65% des de la tercera ronda (2000-2001) fins a la vuitena (2010-2011); en les tres últimes rondes,

la taxa de participació del 62% pot ser atribuïda a diversos factors, i en especial a una reducció en el percentatge d'exclusions notificades o detectades, malgrat l'important increment observat de la població diana censada, així com a un increment de dones convidades d'origen estranger (sobretot en el grup de 50-54 anys).

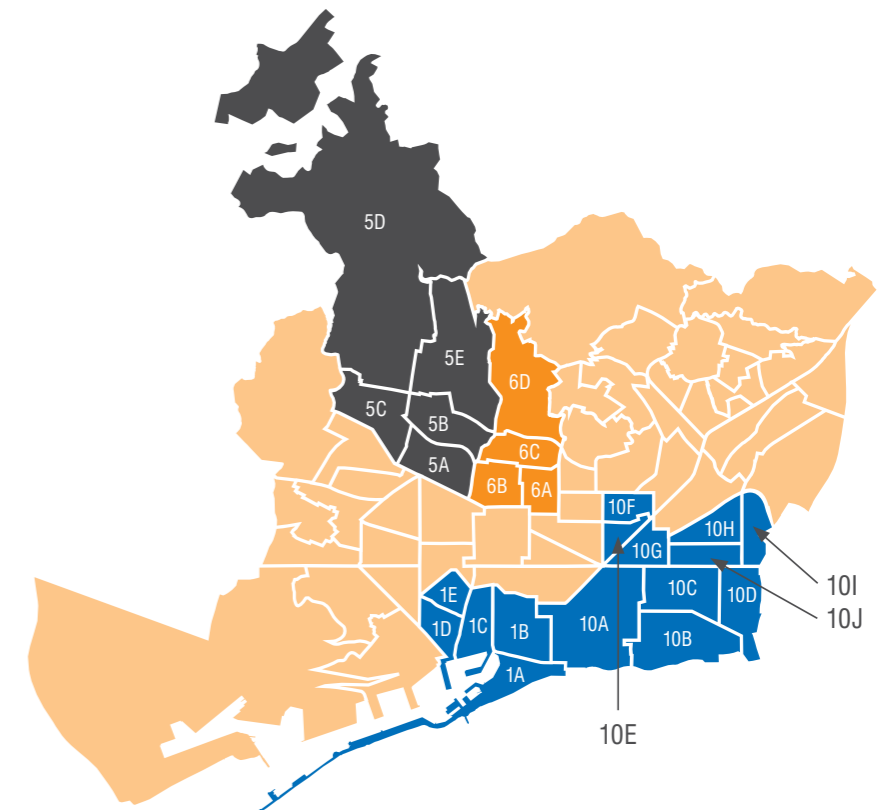
Per àrees bàsiques de salut (ABS) la participació oscil·la entre el 74,2% i el 72,5% del Besòs i de la Pau, les més altes de tota la ciutat, i el 51,9% i el 52,5% del Gòtic i del Camp de l'Arpa, zones que tanmateix tenen una cobertura molt bona, la qual cosa és indicativa que la menor participació no és sinó el reflex d'un nivell més alt de cribatge extern (**figura 2**). El cribatge extern inclou totes aquelles dones que hi participen perquè ja es realitzen la mamografia per una altra via (pública o privada), així com aquelles que s'han fet una mamografia en els últims 6 mesos. Si mirem l'evolució del cribatge extern, podem dir que globalment, i amb força estabilitat, se situa al voltant del 21% (**taula 2**). Com és d'esperar, aquesta xifra és molt més baixa en el cribatge successiu. La cobertura, és a dir, el percentatge de dones que es realitzen mamografies de cribatge, tant a través del Programa com per altres vies, en els últims anys es manté al voltant del 83%.

Les dones amb un resultat positiu de la mamografia a les quals es va citar per fer proves complementàries varen representar el 4,3% de les participants, xifra excel·lent que és la més baixa observada des del començament del Programa. En aquesta última ronda, la taxa de detecció

FIGURA 1

Àrees del Programa de detecció precoç de càncer de mama del PSMAR, segons any d'inici del Programa. Mapa d'àrees bàsiques de salut de la ciutat de Barcelona

ANY D'INICI DEL PROGRAMA
■ 1995 Ciutat Vella, Sant Martí
■ 1999 Gràcia
■ 2001 Sarrià-Sant Gervasi



TAULA 1

Indicadors principals del Programa a Ciutat Vella i Sant Martí en la Ronda 11 (cribatge inicial i successiu)

	RONDA 11 2016-2017					
	GLOBAL RONDA 11		CRIBRATGE INICIAL		CRIBRATGE SUCCESSIU	
	n	%	n	%	n	%
Població diana	39.269	100	15.516	100	23.753	100
Exclusions	3.096	7,9	1.873	12,1	1.223	5,1
Població convocada	36.173	92,1	13.643	87,9	22.530	94,9
Cobertura	29.946	82,8	9.142	67,0	20.804	92,3
Participació	22.324	61,7	3.536	25,9	18.788	83,4
Participació 1a citació	20.537	56,8	2.648	19,4	17.889	79,4
Cribatge extern ¹	7.622	21,1	5.606	41,1	2.016	8,9
Reconvocatòria	957	4,3	391	11,1	566	3,0
VPP mamografia	125	13,1	22	5,6	103	18,2
Controls avançats	82	0,4	34	1,0	48	0,3
PAAF/BAG	311	1,4	111	3,1	200	1,1
VPP PAAF/BAG	125	40,2	22	19,8	103	51,5
Biòpsia quirúrgica	9	0,0	4	0,1	5	0,0
Càncers detectats (taxa per mil)	125	5,6	22	6,2	103	5,5
Carcinomes in situ ²	26	20,8	5	22,7	26	25,2
Carcinomes invasius ²	99	79,2	17	77,3	77	74,8
Carcinomes invasius < 1 cm ²	34	33,7	8	36,4	23	22,3
No afectació ganglionar ²	94	87,9	14	63,6	75	72,8
Tractament conservador ²	95	88,8	10	45,5	80	77,7
Interval de temps diagnòstic-tractament (mediana)	28 dies		28 dies		29 dies	

¹ Inclou les dones que s'han realitzat una mamografia en els últims 6 mesos

² En el càlcul dels percentatges no s'hi inclouen els casos en què es desconeixen la histologia, estadificació i/o tractament.

TAULA 2

Indicadors principals del Programa a Ciutat Vella i Sant Martí des de la ronda 1 a la ronda 11 (1996-2017)

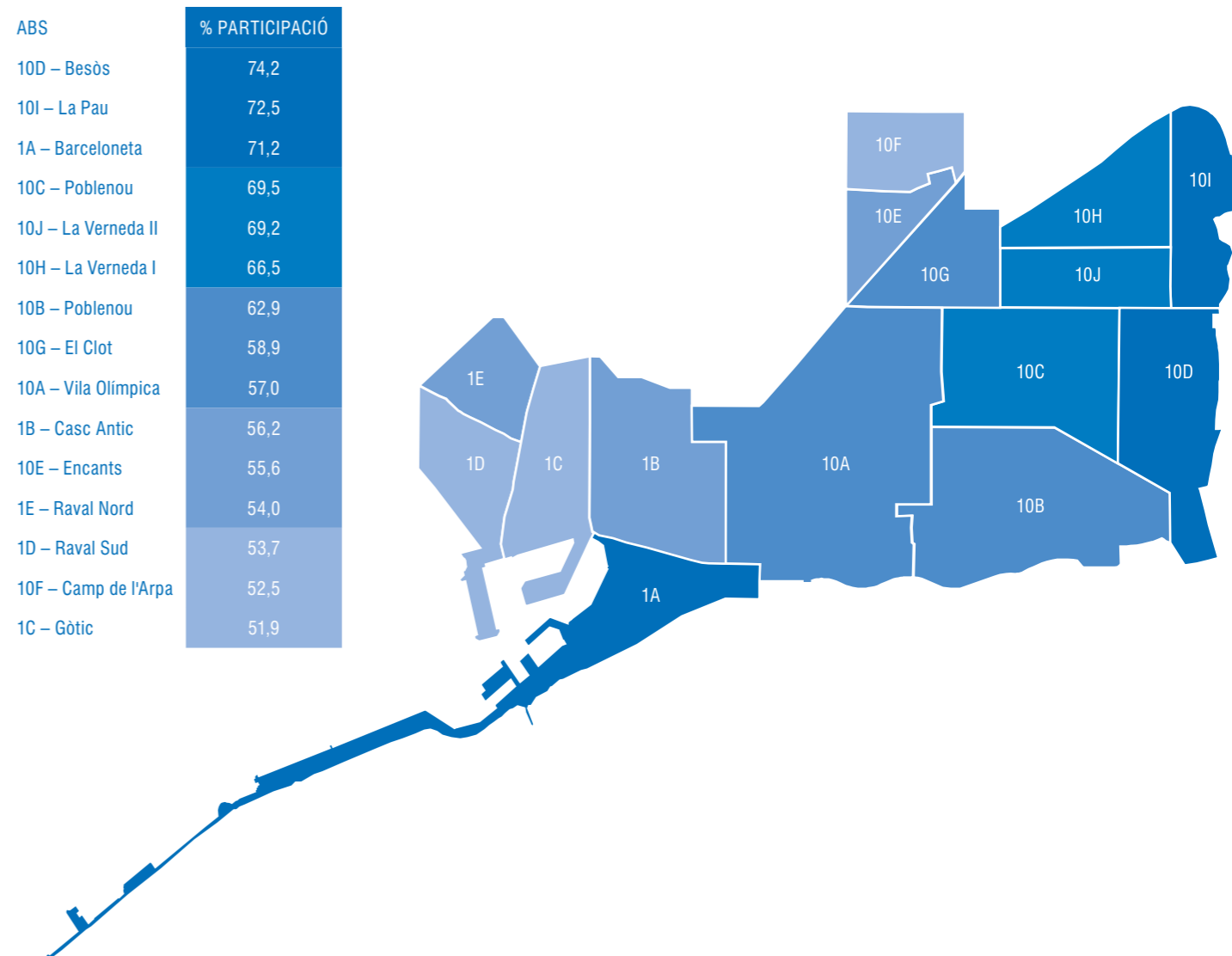
	RONDA 1	RONDA 2	RONDA 3	RONDA 4	RONDA 5	RONDA 6	RONDA 7	RONDA 8	RONDA 9	RONDA 10	RONDA 11
	1996-1997	1998-1999	2000-2001	2002-2003	2004-2005	2006-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013	2013-2014	2016-2017
Població diana	30.843	30.776	33.660	35.603	36.147	35.443	36.631	37.499	38.744	39.682	39.269
Exclusions	10,1%	6,8%	5,0%	7,5%	9,0%	8,4%	8,8%	9,0%	8,3%	8,1%	7,9%
Població convocada	27.726	28.692	31.977	32.948	32.892	32.475	33.413	34.125	35.516	36.451	36.173
Cobertura	82,9%	84,9%	85,2%	85,4%	86,2%	87,3%	87,0%	85,9%	84,6%	82,8%	82,8%
Participació	54,7%	63,5%	65,2%	64,8%	65,1%	65,4%	65,5%	65,4%	63,1%	62,0%	61,7%
Participació 1ª citació	46,8%	56,5%	59,2%	59,0%	59,8%	59,7%	60,2%	59,0%	55,6%	54,5%	56,8%
Cribatge extern ¹	28,1%	21,3%	20,0%	20,7%	21,1%	21,9%	21,5%	20,6%	21,6%	20,8%	21,1%
Reconvocatòria	9,4%	5,6%	5,3%	5,8%	5,2%	4,6%	4,5%	4,7%	5,4%	6,2%	4,3%
VPP mamografia	7,0%	7,2%	7,2%	9,0%	6,9%	9,4%	9,8%	10,5%	7,7%	7,1%	13,1%
PAAF/BAG	5,1%	2,5%	2,3%	2,5%	1,6%	1,3%	1,3%	1,3%	1,5%	1,6%	1,4%
VPP PAAF/BAG	12,9%	16,3%	16,9%	20,9%	22,8%	32,0%	34,4%	38,0%	26,6%	27,2%	40,2%
Biòpsia quirúrgica	0,5%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Controls avançats	5,4%	0,6%	0,3%	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,4%	0,4%	0,4%
Càncers detectats (nombre total)	100	74	80	111	77	91	96	109	92	99	125
Taxa detecció càncer (per mil)	6,6	4,1	3,8	5,2	3,6	4,3	4,4	4,9	4,1	4,4	5,6
Carcinomes in situ ²	9,0%	13,5%	14,1%	18,0%	16,9%	22,0%	16,7%	12,0%	14,3%	17,7%	20,8%
Carcinomes invasius ²	91,0%	86,5%	85,9%	82,0%	83,1%	78,0%	83,3%	88,0%	85,7%	82,3%	79,2%
Carcinomes invasius < 1 cm	27,5%	15,6%	36,7%	27,9%	39,3%	24,2%	35,1%	30,7%	28,9%	34,2%	33,7%
No afectació ganglionar ²	71,0%	82,0%	80,3%	70,1%	84,7%	81,2%	78,5%	79,4%	72,4%	84,4%	87,9%
Tractament conservador ²	71,0%	82,4%	87,3%	84,3%	84,9%	89,3%	85,9%	89,1%	87,5%	90,4%	88,8%
Interval de temps diagnòstic-tractament (mediana)	22 DIES	25 dies	24 DIES	28 DIES	22 DIES	23 DIES	30 DIES	28 DIES	29 DIES	25 DIES	28 DIES

¹ Inclou les dones que s'han realitzat una mamografia en els últims 6 mesos

² En el càlcul dels percentatges no s'hi inclouen els casos en què es desconeixen la histologia, estadificació i/o tractament.

FIGURA 2

Participació segons Àrea Bàsica de Salut (ABS).
Districtes de Ciutat Vella i Sant Martí. Ronda 11 (2016-2017)



va ser del 5,6 per mil, la taxa més alta observada des de la segona ronda (**taula 2**). El 24,8% de carcinomes varen ser in situ. Dels càncers invasius, el 24,8% tenien una grandària inferior a 1 cm. Cal destacar que s'ha realitzat tractament conservador en el 72% de les pacients i que l'interval de temps entre el diagnòstic i el tractament (28 dies de mediana) s'ha situat dintre dels estàndards desitjats.

En conjunt, podem dir que al llarg de la història del nostre Programa s'han presentat diferents canvis i tendències que constitueixen una font susceptible d'avaluació permanent amb l'objectiu de mantenir-nos dins dels millors estàndards de qualitat.

ÍNDEX

LA PERSONALITZACIÓ DEL CRIBRATGE DEL CÀNCER DE MAMA	1
<i>Margarita Posso i Marta Román</i> Servei d'Epidemiologia i Avaluació	
ONCOGERIATRIA: CIRCUIT DE LA VALORACIÓ GERIÀTRICA	5
<i>Maria Pi-Figueras</i> UFISS Geriatria	
IRRADIACIÓ SETMANAL DE LA DONA GRAN I NOVES ALTERNATIVES DE TRACTAMENT EN EL CÀNCER DE MAMA	10
<i>Xavier Sanz</i> Servei d'Oncologia Radioteràpica	
CANVIS EN EL TNM AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8^a EDICIÓ	14
<i>Sònia Servitja i Ivonne Vázquez</i> Servei d'Oncologia Mèdica/Servei d'Anatomia Patològica	
RESULTATS DE LA RONDA 11 DEL PROGRAMA ALS DISTRICTES DE CIUTAT VELLA I SANT MARTÍ	16
<i>Margarita Posso i Francesc Macià</i> Servei d'Epidemiologia i Avaluació	