



Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama

Maig '05

N. 17

Editorial

Mamografia digital directa

Al setembre del 2004 es va realitzar el canvi dels mamògrafs convencionals per equips digitals, per a la realització de les mamografies del Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama que l'IMAS realitza als districtes de Ciutat Vella, Sant Martí, Gràcia, Sarrià i Sant Gervasi de Barcelona ciutat.

Existeixen diferents sistemes per a realitzar radiografies en format digital. Un d'ells és la radiografia digital indirecta o CR (Computed Radiography), en què la pel·lícula fotogràfica és substituïda per una làmina de fòsfor fotoestimulable quan és travessada pel feix de raigs X i posteriorment llegida per un feix de radiació làser. Un altre, de més recent desenvolupament, es basa en matrius de detectors que emeten un senyal elèctric, quan hi incideixen els raigs X, proporcional a la quantificació de fotons, fet que genera directament una imatge radiogràfica.

Els equips instal·lats són del model DM1000TM d'AGFA. Aquest mamògraf utilitza com a detector un fotoconductor de Seleni amorf (a-Se) amb una àrea d'obtenció d'imatges de 24 x 29 cm i una mida de matriu de 3.328 x 4.096 píxels.

Les imatges obtingudes són visualitzades per l'operador i enviades automàticament a les estacions de treball, on s'analitzen en monitors d'alta resolució que amb el programa específic poden ser tractades per al diagnòstic.

Des que fa més d'un segle es van descobrir els raigs X hi ha hagut moltes millores tècniques, però una de les més importants innovacions dels últims 25 anys la constitueix la digitalització de les imatges.

La història de les tècniques per al tractament digital de la imatge es remunta al 1921, quan foren enviades per cable submarí, entre Londres i Nova York, les primeres fotografies de premsa codificades digitalment. No obstant el processat digital de les imatges, tal com el coneixem actualment, va haver d'esperar l'aparició dels ordinadors per al desenvolupament de mètodes aplicables a aquesta àrea. Avui en dia l'abaratiment i la disponibilitat de dispositius d'adquisició, emmagatzatge i reproducció d'imatges, ha contribuït enor-



Els avantatges de la mamografia digital directa són considerables:

- S'eviten les repeticions o en tot cas aquestes són immediates, ja que l'operador podrà comprovar al seu monitor l'exploració efectuada.
- La mida del detector permet capturar pràcticament totes les mides de mama amb una sola exposició, fet que disminuirà la radiació rebuda.
- Desapareixen les reveladores amb líquids, cosa que contribueix a la millora del medi ambient. La impressió d'imatges es realitza amb impressores seques mitjançant làser.
- El processat digital pot contribuir a millorar una imatge o realitzar mesures precises de distàncies, perímetres i àrees.
- Les mamografies digitals s'arxiven en PACS i poden ser gravades en CD-ROM, la qual cosa proporciona una marcada milloria en la disponibilitat de cerca i comparació d'imatges.
- Les imatges digitalitzades poden transmetre's a distància si es disposa de la infraestructura adequada.
- A un nivell més elaborat d'anàlisi, es poden aplicar tècniques de diagnòstic assistit per ordinador.

Encara és aviat per a presentar resultats, donada la recent incorporació d'aquests equips, però els estudis publicats coincideixen en el fet que existeix una disminució en les recitacions, és a dir, una disminució de falsos positius, si bé no s'observa un augment significatiu en el nombre de càncers detectats respecte a la mamografia convencional.

Juan Martínez
IDIMAS-CRC Mar

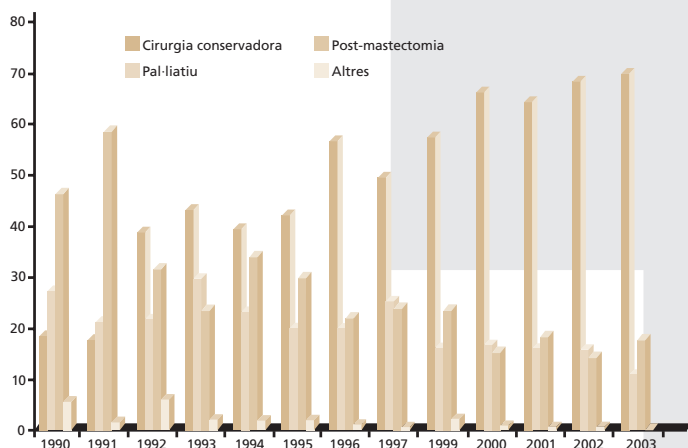


Càncer de mama. Evolució de la radioteràpia adjuvant i resultats.

La prevalença a Catalunya del càncer de mama es calcula en unes 53.000 dones. La supervivència d'aquestes pacients està millorant, amb una reducció de la mortalitat anual d'un 2% i assolint-se una supervivència als 5 anys d'un 76%. Aquesta millora es produeix sobretot gràcies a l'impacte dels programes de detecció precoç.

La radioteràpia és una modalitat terapèutica que participa en tots els estadis de la malaltia. A l'Institut d'Oncologia Radioteràpica hem realitzat fins l'any 2003 un total de 3.628 tractaments de pacients amb càncer de mama, dels quals 58,7% han estat complementaris a la cirurgia conservadora, un 18% després de mastectomia, un 4,4% per a la pal·liació de la malaltia local i un 17,5% per a la pal·liació de les metàstasis. Aquesta distribució ha variat en el temps i s'observa un increment progressiu de les indicacions d'adjuvants al tractament conservador respecte a la irradiació local després de mastectomia (fig. 1).

Figura 1. Evolució de les indicacions de radioteràpia en càncer de mama a través del temps, al Servei de Radioteràpia.

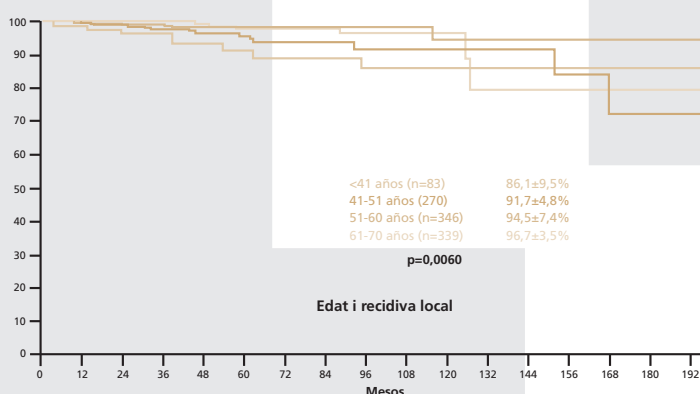


A continuació es presenten els resultats de quatre grups d'estudi:

- Tractament conservador en carcinoma intraductal:** Hem analitzat 101 casos, tots amb un seguiment mínim de 3 anys. L'edat mitjana fou de $55,8 \pm 9,9$ anys. El 35,6% presentaven patró tipus comedocarcinoma. Els marges estaven a menys de 3 mm o afectes en el 30,7% dels casos. Totes les pacients varen rebre irradiació sobre la mama. La supervivència és del 100% i la supervivència lliure de recidiva local estimada als 5 anys del 92%. Hem detectat tres recidives locals; dues en forma d'intraductal i l'altra, infiltrant.
- Tractament conservador en carcinoma invasiu:** Hem analitzat 1.159 malaltes, amb un seguiment mínim de 2 anys. La cirurgia practicada fou tumorectomia (90%), amb marges lliures en el 80% dels casos i amb carcinoma intraductal en el 43% de les pacients. Els ganglis foren negatius en un 72% en la limfadenectomia. Un 76% de les pacients van rebre tractament sistèmic. Les supervivèn-

cies global i específica estimades a 5 anys han estat de 85 i 90% respectivament. Només s'han detectat 35 casos de recidiva local. Dels factors de risc de recidiva local analitzats (edat, mida tumoral, carcinoma intraductal i marges), només l'edat per sota dels 40 anys ha demostrat tenir una influència estadísticament significativa (fig. 2) en concordança amb els últims resultats publicats a la literatura. La toxicitat secundària al tractament ha estat molt infreqüent i en el 85% dels casos es valora el resultat estètic com a bo.

Figura 2. Impacte de l'edat en el control local del tractament conservador del càncer de mama.



- Malaltia localment avançada:** Hem analitzat 482 casos. En 328 s'ha practicat mastectomia seguida de radioteràpia i en 154 s'ha administrat quimioteràpia primària; en aquest segon grup, i en funció de la resposta obtinguda, en el 75% s'ha practicat cirurgia + radioteràpia, 8% radioteràpia + cirurgia, o només radioteràpia en la resta. La supervivència lliure de recidiva local s'ha situat entre el 58 i el 92% del casos, amb millor resultat en aquelles pacients, predominantment T3, que amb bona resposta inicial a la quimioteràpia han estat intervingudes posteriorment.

- Esquema de radioteràpia setmanal:** La radioteràpia implica un desplaçament diari a l'Hospital durant 5-7 setmanes. Per tal de facilitar l'accés al tractament, des de 1992 a les malaltes grans (edat superior a 70 anys) o amb malalties invalidants els hem ofert un tractament consistent en 6 fraccions de 650 cGy, un cop per setmana. Hem analitzat 93 malaltes que tenen un seguiment mínim de 2 anys. L'edat mitjana ha estat de $75,6 \pm 6,0$ anys. En el 88,2% es va irradiar únicament la mama i en la resta la mama i àrees ganglionars. Després d'un seguiment de 38 mesos, la supervivència global i causa específica estimades són del 87% i 92% respectivament, i la supervivència lliure de recidiva local és del 99%. La toxicitat aguda fou semblant a l'observada amb el tractament convencional i, tal com era previsible, la tardana fou lleugerament superior: un 19% de les malaltes presenten fibrosi cutània (61% grau I, 28% grau II i la resta grau III).

Xavier Sanz
Nuria Rodríguez
Institut d'Oncologia Radioteràpica



Impacte del tractament hormonal substitutiu en els resultats del nostre Programa de Cribratge de Càncer de Mama

L'ús de tractament hormonal substitutiu (THS) durant la menopausa per evitar-ne els símptomes carencials s'ha associat a efectes contraproductius sobre la glàndula mamària. El que ha tingut més ressò, i que ha portat a limitar les indicacions del THS, és l'increment en la incidència de càncer de mama^{1,2}. Un altre efecte també important és la densificació del parènquima mamari que el THS induïx fins en un 50% de les usuàries, segons el tipus de tractament i les dosis utilitzades³. És a aquest efecte que diversos autors han atribuït la disminució de la sensibilitat i de l'especificitat dels programes de cribratge de càncer de mama (CCM) en dones usuàries de THS^{4,7}.

Per tal d'establir quin impacte podia tenir el THS al nostre medi i concretament al CCM que es realitza a l'IMAS, vam analitzar la sensibilitat i l'especificitat del cribratge en una ronda del CCM, concretament la desenvolupada entre gener del 2000 i gener del 2002, als districtes que cobreix l'IMAS (Ciutat Vella, Sant Martí, Gràcia i Sarrià-Sant Gervasi), comparant els resultats de dones menopàusiques que no havien realitzat mai THS amb els de dones que l'havien utilitzat en algun moment de la seva vida. La informació sobre THS s'obtingué de les entrevistes prèvies a la mamografia realitzades per personal entrenat, on es pregunta sistemàticament per l'ús de THS.

En aquesta ronda del CCM varen participar-hi 30.073 dones, de les quals 22.783 eren menopàusiques i se'n tenia informació sobre l'ús de THS: 20.206 no l'havien utilitzat mai davant de 2.577 (11.3%) que l'havien utilitzat en el passat o l'utilitzaven encara en aquell moment. En valorar l'especificitat del CCM s'observà que era inferior en el grup de dones amb THS (93.3% contra 94.7%), diferència que fou estadísticament significativa ($p=0.008$). Aquesta disminució de l'especificitat produí un percentatge més alt de dones reconvoques per a noves exploracions en el grup amb THS (6.9% contra 5.6%). No hi havia però, diferències significatives respecte al nombre de proves invasives aplicades a les dones que feien o havien fet THS (2.5% contra 2.1%), entenent com a proves invasives la punció aspiració amb agulla fina, la biòpsia amb agulla gruixuda i la biòpsia quirúrgica (taula I). Tampoc hi havia diferències significatives entre els dos grups quant a sensibilitat (85.7% en dones usuàries de THS contra 88.1% en dones no usuàries). D'aquestes dades podem concloure que l'ús de THS als districtes en què l'IMAS realitza CCM és baix (11.3%) i probablement amb tendència a disminuir donada la limitació de prescripció que s'aconsella del THS clàssic. Efectivament, coincidint amb el que altres autors han descrit, observem que en dones usuàries de THS l'especificitat del CCM és lleugerament

inferior que en les dones no usuàries i aquesta mínima diferència és estadísticament significativa. Això implica que aquest grup de dones són més reconvoques per a noves proves complementàries. De totes formes no són sotmeses a més biòpsies o punçons per a citologia, si més no de forma significativa, probablement perquè noves projeccions o l'ecografia són suficients per aclarir "l'excés de dubte" que s'hi planteja. Per altra banda, no coincidim amb altres autors quant a la disminució de la sensibilitat, donat que aquesta no es veu significativament afectada. Una explicació d'aquesta diferència amb el que altres han publicat podria ser que en altres cribratges poblacionals de càncer de mama es fa una sola projecció cada tres anys i una sola lectura, mentre que al CCM de l'IMAS es fa doble lectura i doble projecció cada dos anys, la qual cosa facilitaria un diagnòstic més precís. Finalment cal dir que l'escassa modificació de l'especificitat del CCM en dones usuàries de THS al nostre medi no invalida ni de bon tros els resultats del cribratge en aquest grup de població.

M^a del Mar Vernet

Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Unitat de Patologia Mamària

Taula I: Especificitat i sensibilitat de la ronda de cribratge segons el tractament hormonal substitutiu

| | | Grup sense tractament | Grup amb tractament | Xi2 | p |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|------------------|-------|
| Reconvocatòria | | 1133 /20124 (5.6%) | 178 /2571 (6.9%) | 7.122 | 0.008 |
| Falsos positius | | 1051 | 172 | | |
| Especificitat del CCM | | 19073/20124 (94.77%) | 2399/2571 (93.30%) | | |
| Proves invasives* | | 424 (2.1%) | 65 (2.5%) | 1.956 | 0.162 |
| Càncers detectats | En el cribratge | 82 | 6 | (Test de Fisher) | 0.603 |
| | Benigne | 11 | 1 | | |
| | Sensibilitat | 88.1% | 85.7% | | |

* Punció aspiració amb agulla fina, biòpsia amb agulla gruixuda i biòpsia quirúrgica



Inhibidors de l'aromatasa i osteoporosi

La introducció, ja fa uns anys, de la teràpia hormonal coadjuvant per al càncer de mama s'ha traduït en un augment de la supervivència i un descens de la recidiva del càncer, els últims anys. EL tamoxifèn ha estat el tractament estàndard per a la dona postmenopàusica amb càncer de mama i receptors estrogènics positius.

Recentment, la introducció dels inhibidors de l'aromatasa ha canviat lleugerament les pautes terapèutiques establertes fins al moment. Aquest fet ha comportat la necessitat de preocupar-se, a més, per la salut òssia de les pacients que inicien tractament amb inhibidors de l'aromatasa. Aquest grup de fàrmacs es classifiquen en no esteroïdals, com anastrozol i letrozol, i esteroïdals com exemestà (figura 1). Tots tres produeixen una marcada reducció dels estrògens circulants en la dona postmenopàusica, al bloquejar la conversió, per l'enzim aromatasa, d'andrògens a estrògens (figura 2). Aquesta acció deixa la dona sense l'únic estrogen residual que es produeix després de la menopausa: l'estrone.

Els estudis aleatoritzats en els quals els inhibidors de l'aromatasa han demostrat el seu efecte beneficiós sobre la recidiva del càncer de mama i l'aparició d'una segona neoplàsia han recollit en forma d'efectes secundaris les fractures osteoporòtiques que havien presentat les pacients durant el tractament. Les dades, encara que poc precises i, no considerades com a objectius dels diferents estudis, apunten cap un increment en la incidència d'osteoporosi i de fractures en aquestes pacients.

La recomanació, que sembla oportuna, fóra realitzar una densitometria òssia a totes aquelles pacients que iniciïn una teràpia amb inhibidors de l'aromatasa i un seguiment anual per a comprovar la seva evolució des del punt de vista ossi. L'inici d'un tractament antiresortiu per a frenar la pèrdua de massa òssia probablement estaria indicat en aquelles dones que fossin diagnosticades d'osteoporosi i en les quals s'evitencis una pèrdua de massa òssia durant el seguiment. No obstant això, no hi ha dades que puguin recolzar la idea d'iniciar un tractament antiresortiu conjuntament amb els inhibidors de l'aromatasa, però sí que podrien aplicar-s'hi els mateixos criteris que s'apliquen per a l'osteoporosi postmenopàusica.

En resum, amb els inhibidors de l'aromatasa s'obren grans esperances per al tractament del càncer de mama en la dona postmenopàusica. Al mateix temps, suposa ocupar-se de malalties que podrien considerar-se com a secundàries, com l'osteoporosi, la qual a causa de les fractures pot condicionar una minva de la qualitat de vida.

Bibliografia:

- Kudachadkar R, O'regan RM. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:145-63
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:1793-802
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1081-92
- Baum M, Buzdar A, Cuzick J et al, The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer.* 2003;98:1802-10

Xavier Nogués i Solán

Servei de Medicina Interna.

Unitat de Recerca en Fisiopatologia Òssia i Articular

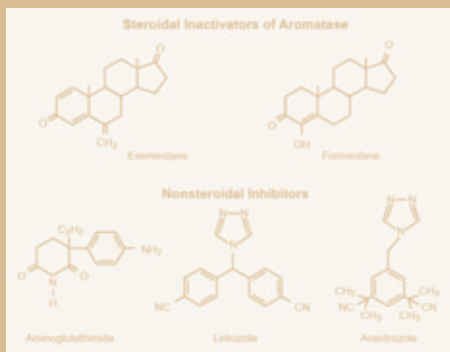


Figura 1:
Inhibidors de
l'aromatasa.
Estructura
química.

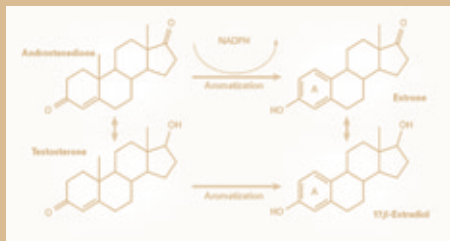


Figura 2:
Conversió
d'andrògens a
estrògens per
mitjà de l'enzim
aromatasa.

L'osteoporosi postmenopàusica es produeix, des del punt de vista fisiopatològic, per la desaparició dels estrògens, que són un factor regulador de la resorció òssia i depressor de l'activació osteoclàstica per mitjà del sistema OPG/RANK-L.

La privació de l'estrone que es produeix amb els inhibidors de l'aromatasa repercutirà així, teòricament, encara més en la pèrdua de massa òssia de les pacients postmenopàusiques tractades amb aquests fàrmacs.