

actuals. Aquesta disminució del temps d'irradiació persegueix tres objectius: augmentar la comoditat de les malaltes; poder realitzar la irradiació la setmana després de la cirurgia, abans de les quimiote-ràpia; i, finalment, disminuir la càrrega de treball de les unitats de radioteràpia. Malgrat aquests avantatges de la irradiació parcial de la mama, actualment no està totalment definit el seu paper ja que no disposem de prou dades per establir aquest tractament de forma assistencial i cal esperar els resultats dels estudis aleatoritzats que estan en curs. Els avenços tecnològics han proporcionat excel·lents resultats i ara permeten plantejar nous reptes i, probablement, a mig termini la irradiació parcial de la mama serà una terapèutica habitual i cada equip haurà d'oferir el millor tractament en funció de les opcions tecnològiques al seu abast.

El taller sobre la participació de la població immigrant en els programes de cribatge de càncer de mama planteja una situació nova però que significa un canvi important a la societat actual. Es varen evidenciar les diferències en la incidència i en els determinants de salut entre els diferents països originaris de la immigració actual. Pel que fa al grau de participació de les dones immigrants en els cribatges de càncer de mama les dades no son del tot coincidents. Les aportades per l'enquesta de Salut de Barcelona mostren una participació força igual a la de la població autòctona i les del cribatge de Ciutat Vella i Sant Martí, indiquen una disminució de la participació de la població immigrant, cada any més elevada en línia a l'augment de la mateixa.

Adil Qureshi va aproximar les dificultats que suposa aquesta situació per part dels professionals, definint l'espectre de situacions en què els prejudicis i els condicionants culturals poden fer difícil la seva relació amb la diversitat cultural creixent. Rosa Puigpinós va aportar els primers resultats de com els diferents col·lectius de dones immigrants perceben i valoren un programa de cribatge, entre les dones de l'est d'Europa i de l'orient llunyà es desprènia una diversitat de percepcions important. Mentre que les primeres tenen assumit que el sector públic vetllí per la seva salut en tant que treballadores que han de disposar de bona salut per ser més productives; el segon grup no tenen cap precedent d'aquest hàbit preventiu, de manera que no poden assumir com a necessari aquest plantejament i no creuen en la possibilitat de canviar el destí.

En el taller sobre consells i estils de vida en dones intervingudes de càncer de mama, Eduard Escrich va plantejar els aspectes relacionats amb la nutrició. Se sap que la incidència del càncer de mama mostra importants variacions geogràfiques. Tot indica que a més de factors genètics i hormonaals també existeixen altres factors de tipus ambiental implicats en el desenvolupament del càncer de mama, que actuen com a iniciadors i/o promotors de la carcinogènesi. Els nutricionals es consideren de gran transcendència ja que els hàbits alimentaris suposen una exposició contínua al llarg de la vida. Nombrsos estudis experimentals i epidemiològics han posat de manifest la relació entre els greixos o lípids de la dieta i el càncer de mama. S'ha demostrat que *in vivo* les dietes riques en greixos polinsaturats n-6 són capaces d'accelerar el curs clínic del càncer de mama; en canvi les dietes riques en oli d'oliva verge, exerceixen un efecte modulador negatiu.

Les investigacions del grup multidisciplinari per a l'estudi del càncer de mama, pretenen determinar la possible activitat de components habituals de l'alimentació humana, més enllà del seu valor nutricional, que permetin formular opinions científiques en relació amb la salut de la població o el risc de malaltia, emmarcant-se en el camp de la prevenció secundària i fins i tot primària del càncer de mama.

Roser Belmonte exposa que el paper de la rehabilitació després de la cirurgia en el càncer de mama, se centra en la prevenció i tractament de les complicacions derivades després de la cirurgia

amb limfadenectomia axil·lar i la radioteràpia.

En l'actualitat i degut als programes de cribatge es detecten càncers de mama de menor mida que poden ser tractats amb cirurgies conservadores i amb menor disseminació limfàtica. Gràcies a la biòpsia selectiva de gangli sentinella, cada vegada són menors les limfadenectomies, però malgrat aquesta evidència encara es practiquen en un nombre no menyspreable. Les diferents complicacions són dolor, mobilitat de l'espatlla, lesions neurològiques i limfedema en extremitat superior. Es va posar de relleu que no existeix curació per al limfedema, que només s'alleuja amb la prevenció i que els programes de rehabilitació i l'adaptació dels recursos existents són bàsics perquè la dona pugui desenvolupar una vida diària normalitzada.

La taula d'infermeria i tècnics va versar sobre el paper dels diferents professionals a les unitats de consell genètic. Camen Yagüe va recordar que si bé el càncer de mama hereditari és poc freqüent, un 10% del total dels càncers de mama, el seu complex maneig justifica la necessitat d'unitats específiques i és imprescindible el paper d'infermeria en aquestes unitats, que inclouria: la realització de la història clínica, la identificació de les famílies de risc, l'educació de les pacients, el suport en el moment del consentiment informat, el suport durant el seguiment, el recull de dades i la participació en els projectes d'investigació.

Francisco Gil va explicar que no hi ha molts estudis sobre intervenció psicoterapèutica individual o grupal en els pacients que consulten a una Unitat de Consell Genètic, però els pocs que hi ha, demostren un benefici ja que disminueix els nivells d'angoixa i els símptomes depressius, a més d'esdevenir una ocasió per a redirigir els dols per pèrdues que la malaltia ha provocat en aquella família. Gemma Navarro va descriure com eren les mutacions més freqüents (delelions o insercions en els cromosomes BRCA 1 i BRCA 2) amb les diferents tècniques utilitzades per a detectar-les, i les alteracions menys freqüents com la síndrome de Li-Fraumeni, la malaltia de Cowden, mutacions del gen STK11 o delelions del gen Check 2, entre d'altres. Finalment, Marta Castells va exposar des d'un punt de vista pràctic com s'havia de fer l'arbre familiar en els pacients en què se sospitava càncer de mama hereditari, quins eren els criteris a seguir per decidir si es procedia al l'estudi o no i el seguiment que normalment es recomanava en funció del resultat de l'estudi.



Manel Algara, Francesc Cots, Valentí Junçà, Ignasi Tusquets, i Mar Verret

Moderadors XII Jornada sobre el Càncer de Mama

Maig '08
N. 22

Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama

Editorial Adéu al Pepe Royo

El passat dia 4 de desembre va morir en Josep Royo. L'equip de "mama" hem volgut dedicar aquest butlletí al record del Pepe, donat que l'anterior butlletí del mes de novembre encara el vam poder compartir amb ell, tot i que ja li havia aparegut la malaltia, que fou molt curta i agressiva. Aquest editorial només vol ser un petit homenatge col·lectiu a la seva memòria.

El Pepe feia molts anys que treballava al Servei de Radiodiagnòstic de l'Hospital de l'Esperança; però molts de nosaltres el vàrem poder conèixer millor a partir de l'any 1995, quan es va iniciar el Programa de Detecció Precoç de Càncer de Mama, en què va participar com a radiòleg lector de mamografies des del primer dia. Amb el Paco, el Juan, la Marichi, la Teresa, l'Àngel i el Marcos eren els radiòlegs de referència del Programa.

El Pepe, juntament amb el Juan (amics i companys de feina de molts anys), a més s'encarregaven de realitzar les exploracions complementàries a les dones quan el resultat de la mamografia era positiu.

Així, en aquests últims dotze anys hem treballat molt a prop del Pepe, malgrat el grapat de carrers i places que separen ambdós hospitals. Tots sabíem del seu alt nivell de responsabilitat amb la feina, de la seva capacitat de treball, de la seva bona disposició per ajudar i fer favors... i això ens el feia molt present. Suau i discret en les formes, amable amb tothom, sabia molt bé com treballar en equip i crear un bon ambient de treball.

Com a professional destacava tant per la seva experiència com per l'empatia amb els pacients que explorava, amb el seu estar sempre pendent de les dones que hi havia programades, vetllant perquè no s'esperessin gaire temps, perquè tinguessin el mínim dolor quan les punxava, amantent a donar-





Recerca clínica en el càncer de mama

Un programa de recerca en càncer té com a objectius aportar millores en la prevenció, en el diagnòstic de la malaltia i en l'evolució de les àrees terapèutiques de tal manera que incideixi en l'increment de les taxes de curació i en millores de la qualitat de vida. En aquest sentit, la recerca clínica en el càncer de mama ha permès millorar progressivament les taxes de supervivència, i alhora ha evolucionat cap a tractaments amb menys cost de morbilitat.

Un aspecte cabdal de la recerca clínica és la seva integració amb la investigació translacional i la investigació bàsica. En el nostre cas en concret, podem dir a hores d'ara que les col·laboracions amb programes traslacionals i bàsics és cada vegada més sòlida, especialment en el camp del tumor que ens ocupa.

Dins la nostra Unitat Funcional hi ha endegats un seguit de programes de recerca clínica que cobreixen quasi tots els àmbits d'actuació: prevenció secundària, estratègia quirúrgica, radioteràpia, rehabilitació, adjuvància, neoadjuvància, tractaments en malaltia avançada, salut òssia, anàlisi de supervivència i aspectes relacionats amb qualitat de vida. Tot això ha estat conseqüència d'un llarg procés que ha girat al voltant de professionals motivats i cada cop més preparats per assolir aquest *plus* afegit a l'assistència.

És especialment important esmentar aquells aspectes que han a favorit les nostres línies de recerca. Sens dubte, el Registre de Tumors i els sistemes integrats d'informació clínica han representat i representen una eina fonamental per a la recerca clínica del nostre entorn. Per altra banda, la disponibilitat d'un Banc de Teixits i dels laboratoris especialitzats de diferents Serveis i Unitats de Recerca ens ha permès integrar línies d'investigació translacional. No es tracta en aquest article de fer una descripció exhaustiva de tots els programes de recerca en què estem involucrats, però si vull fer esment de tres línies concretes ja que representen un exemple d'integració natural entre diversos Serveis Clínics.

El projecte: "Evolució temporal de la supervivència en el càncer de mama. Anàlisi del Registre de Tumors de l'Hospital del Mar en el període 1992-2005" és fruit d'una col·laboració del Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica i varis membres de la Unitat Funcional. Aquest estudi ens ha permès obtenir dades de supervivència observada i específica projectades a 5 i 10 anys que ben segur seran referència molt útil tant per nosal·tres com per d'altres hospitals del país.

Fa ja dos anys que vàrem dissenyar un protocol prospectiu d'avaluació de salut òssia en dones postmenopàusiques que reben hormonoteràpia adjuvant amb inhibidors d'aromatasa.

Perfils moleculars del càncer de mama. Cap a una nova classificació?

Es coneguda la frase que diu " Déu fa els tumors i els homes les classificacions" . Totes les classificacions morfològiques intenten agrupar els tumors segons patrons histològics arquitecturals i pel seu aspecte i característiques cel·lulars. No obstant aquestes classificacions no tindrien cap sentit si les mateixes no es correlacionessin amb aspectes evolutius de la malaltia (factors pronòstics) i a la vegada poguessin ser utilitzats per predir una resposta a una teràpia (factors predictius). És indubtable que tota nova classificació aporta sobre l'anterior una millora en el coneixement biològic, el que permet un avanç sobre aquesta.

El càncer de mama de forma tradicional basa la seva classificació en el tipus histològic (classificació de l'OMS) i la seva valoració pronòstica, en el grau histològic, la mida tumoral i la presència de

L'aportació de la Unitat de Recerca del Funcionalisme Osi (URFOA) ha fet possible la viabilitat d'aquest projecte. Un aspecte important a destacar entre les primeres dades obtingudes és la importància dels nivells de concentració plasmàtica de vitamina D i la seva vinculació amb el risc de pèrdua de massa òssia.

La tercera línia rellevant és la participació en els estudis multicèntrics de neoadjuvànncia seleccionant per subtipus immunohistoquímic que es porten a terme dins el *Grupo Español de Investigación en Càncer de Mama* (GEICAM). Aquests estudis tenen com a objectiu analitzar l'eficàcia dels tractaments estàndards vs els tractaments dirigits en funció de les característiques fenotípiques del tumor. Són estudis d'una certa complexitat tant logística com tècnica, però la dinàmica de les visites conjuntes entre l'equip quirúrgic i l'oncòleg, així com les millores en el procés diagnòstic, ens han permès accedir amb garantia a aquests assaigs.

La trajectòria de la Unitat pel que fa a participació en tasques de recerca ens permet fixar objectius de més qualitat, i per tant més engrescadors per a tots els professionals.

Relació temàtica de recerca clínica a la Unitat Funcional de Patologia Mamària	
Temàtica	Observacions
Quimioprevenió	GEICAM
Estratègia quirúrgica	Micrometàstasi gangli sentinella
Radioteràpia	Irradiació parcial accelerada
Rehabilitació	Prevenció de limfedema
Adjuvància	GEICAM
Neoadjuvància	GEICAM
Malaltia avançada	Fases II-III
Salut Òssia	Adjuvància amb inhibidors d'aromatasa
Supervivència	Registre de Tumors/Epidemiologia Clínica
Qualitat de vida	Observacionals

Ignasi Tusquets Trias de Bes

Servei d'Oncologia Mèdica

Unitat Funcional de Patologia Mamària

metàstasi en els ganglis limfàtics regionals *llo* viscerals (TNM), mentre que els factors predictius es basen en els denominats marcadors tumorals (receptors hormonals, ERBB2, topoisomerasa alfa, etc.) posats de manifest principalment per mètodes immunohistoquímics.

La introducció de l'estudi dels tumors mitjançant la metodologia d'arrays d'expressió de cDNA ha permès traçar una nova classificació, no des del punt de vista morfològic sinó basada en aspectes genètics (augment o pèrdua de material genètic), la qual es correlaciona amb el seu immunofenotip.

Aquesta nova classificació agrupa els tumors de mama en quatre categories segons el fenotip genètic: fenotip luminal A i B, fenotip ERBB2 i fenotip basal (taula 1). El fenotip luminal es caracteritza per

presentar citoqueratines de baix pes molecular (8, 18) en el seu citoplasma (diferenciació cap a cèl·lules epitelials que revesteixen les unitats ductolobel·lars), a més el tipus A presenten expressió nuclear de receptors d'estrògens i progesterona; no s'ha observat la sobrexpressió proteica ni ampliflicació gènica d'ERBB2. El fenotip B difereix de l'A en que no presenta expressió de receptors de progesterona. El fenotip ERBB2, presenta expressió de citoqueratina 8, 18 i característicament sobreexpressió de la proteïna ERBB2 i ampliflicació del gen ERBB2, amb expressió o no dels receptors hormonals. El fenotip basal, també conegut com triple negatiu, presenta negatïvitat dels receptors hormonals (estrògens i progesterona), absència de sobreexpressió i ampliflicació d'ERBB2, presentant en el citoplasma citoqueratines de tipus basal 5/6 i en menor grau luminals 8/18; així mateix poden expressar marcadors de cèl·lula mioepitelial (actina de muscle llis, p63, CD10, etc.), vimentina i sobreexpressió del receptor del *epidermal growth factor* (EGFR/ERB1).

El fenotip luminal A es correlaciona normalment amb els carci·nomes de baix grau histològic, amb bon pronòstic, sent tributaris donada l'expressió de receptors hormonals de tractament antihormonal. El fenotip luminal B té un major índex de proliferació i un pitjor pronòstic que l'A i també una pitjor resposta a la teràpia

FENOTIP	ER	PR	ERBB2	EGFR	CK8/18	CK 5/6
Luminal A	+	+	-	-	+	-
Luminal B	+	-	-	-	+	-
ERBB2	+/-	+/-	+	+	+	-
Basal	-	-	-	+/-	+/-	+

Resum de la XII Jornada sobre el Càncer de Mama

A la taula rodonada sobre el **seguiment** de les dones amb càncer de mama, Agustí Barnadas, Soledad Romera i Antònia Lleuger varen contextualitzar cadascun des del seu punt de vista professional una sèrie de qüestions bàsiques.

L'increment de la incidència, la reducció de la mortalitat i l'augment de la supervivència determinen que un nombre cada vegada més gran de dones siguin ateses al serveis d'oncologia hospitalaris durant molts anys. El seguiment de les pacients persegueix detectar precoçment les possibles recídives per tal d'iniciar el tractament el més aviat possible i aconseguir millorar l'expectativa de supervivència. El seguiment convencional de 10 anys de duració, amb mamografia, anamnesi i exploració, portat a terme fins ara segueix essent molt efectiu. La possibilitat d'ofertir-lo a través dels metges de família és una opció raonable que permet introduir mesures de prevenció relacionades amb altres àmbits diferents de la seva malaltia neoplàsica i comporta un estalvi de recursos, sense augmentar el risc. Davant d'aquesta nova situació el sistema sanitari ha d'abordar el seguiment d'aquesta patologia d'una manera integrada i en xarxa. Els programes de gestió de patologies (PGP) són un sistema coordinat d'intervencions en salut, centrat en el pacient, que avui ja s'ha provat la seva efectivitat en diabètics, insuficiència cardíaca, malaltia obstructiva crònica, etc i el càncer de mama s'adaptaria bé a aquest model de *continuum* assistencial.

Aspectes relacionats amb els efectes secundaris del tractament, l'angoixa de patir un altre càncer o metàstasi, suposen per als professionals de l'atenció primària un repte que encara no s'acaba de veure com una responsabilitat. Altres com la inexistència de circuits entre els EAP i els serveis d'oncologia, dificulten que avui la proposta es porti a terme. Davant aquest conjunt d'evidències, i sempre

antiestrogènica per la falta d'expressió del receptor de progesterona.

El fenotip ERBB2 es correspon amb carcinomes d'alt grau, de mal pronòstic, sovint aneuploides, amb mutació de la proteïna p53 i amb menor expressió de receptors hormonals; però donada la sobreexpressió i l'amplificació d'ERBB2 poden ser tractats amb anti-còsps monoclonals humanitzats (Trastuzumab). El fenotip basal correspon a tumors d'alt grau nuclear i histològic, de mal pronòstic, amb freqüent mutació de la proteïna p53 i en un 60% amb mutació del gen BRCA1, estant inclosos en aquest grup de tumors, els carci·nomes ductals pleomòrfics, els carcinomes medul·lars atípics i carcinomes metaplàsics. Degut a la negatïvitat dels receptors hormonals i d'ERBB2, el tractament d'elecció és la quimioteràpia, normalment amb una bona resposta.

Aquesta nova classificació, afegeix un millor coneixement biològic a la classificació morfològica clàssica i permet al clínic un millor maneig dels factors pronòstics i predictius.

Josep Mª Corominas

Servei de Patologia

Unitat Funcional de Patologia Mamària

amb la mirada posada en les pacients i la realitat del nostre sistema sanitari, és necessari dibuixar circuits per fer fàcil, eficaç, de qualitat i cooperatiu el seguiment de les dones amb càncer de mama.

Durant la darrera dècada s'han produït canvis que han provocat una variació, qualitativa i quantitativa de la **utilització de la radioteràpia** en el tractament del càncer de mama, tema tractat en la conferència magistral del professor Hugo Marsiglia. Els programes de cribatge poblacional, l'estandardització de la cirurgia conservadora i els tractaments sistèmics i, finalment l'aparició de nous fàrmacs basats en dianes moleculars, han imposat una majoria de tractaments radicals. De la radioteràpia basada en imatges de radiografia convencional, tractament amb unitats de cobalt, etc, s'ha passat a la radio-teràpia basada en imatges de TC, RNM o PET o la fusió d'elles, dosimetria en tres dimensions, histogrames dosi-volum i tractament amb acceleradors lineals multienèrgètics que permeten la conformació automàtica del feix i fins i tot la modulació d'intensitat (IMRT), i sistemes de control amb imatge portal o fins i tot l'anomenada radioteràpia guiada per la inatge (IGRT). Tots aquests fets fan que actualment amb el tractament conservador, s'obtinguin uns excel·lents resultats de control local que reverteixen en un augment de la supervivència, i provoquen un nou intent de disminució de l'agressivitat terapèutica local en el càncer de mama, tot facilitant la seva integració dins l'esquema terapèutic global. En aquesta línia s'estan desenvolupant programes d'hipofraccionament i **d'irradiació parcial** accelerada de la mama com una alternativa més còmoda per a les pacients. S'admi-nistra una dosi suficient al quadrant afecte de la mama en una única sessió. Intraoperatoria o vàries sessions en una setmana. Aquesta tècnica pot realitzar-se amb braquiteràpia o amb irradiació externa, ocupant entre 8-10 sessions de tractament davant les més de 25