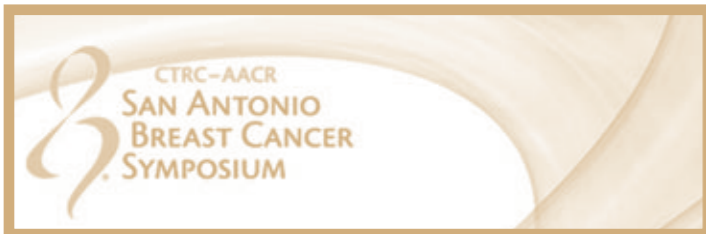


## Actualització en càncer de mama SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 2008



La reunió 2009 de l'**Annual San Antonio Breast Cancer Symposium** (Texas, USA) ha incorporat nous coneixements i també noves hipòtesis que poden tenir una repercussió molt immediata en l'àmbit clínic. Deixarem de banda en aquest breu resum totes les novetats centrades en la recerca traslacional i bàsica per raons d'extensió.

Les discussions setmanals de casos clínics als nostres comitès de tumors inclouen temes recurrents. Un d'aquests punts és la indicació de la Ressonància Magnètica (RM) en el diagnòstic inicial del càncer de mama. L'estudi britànic COMICE, que té com a objectiu avaluar l'eficàcia de la RM en els casos de tractament conservador, va ésser presentat amb dades preliminars, i dels resultats sembla deduir-se'n que la pràctica de la RM i les decisions que es prenen en funció dels resultats de l'exploració no tenen impacte en la taxa de supervivència lliure de malaltia. La principal limitació d'aquesta anàlisi és el curt seguiment de la cohort (3 anys de mediana).

L'estudi MIRROR intenta contestar una altra pregunta molt rellevant: ¿les micrometàstasis axil·lars detectades amb la tècnica del gangli sentinella tenen importància pronòstica? Les dades presentades analitzen en primer lloc el pronòstic del pN0, pN0(i+) i pN1mi en una cohort de casos operables i que no han rebut cap tractament adjuvant sistèmic. La probabilitat de supervivència lliure de malaltia és significativament millor en el grup de pN0 que en els casos pN0(i+) i pN1mi. D'altra banda, a la cohort pN0(i+) i pN1mi que reben tractament adjuvant, s'observa un benefici en reducció del risc de recaiguda respecte a la cohort que no rep cap altre tipus de tractament que no sigui el local.

En l'apartat d'adjuvència hormonal, es van presentar les dades de l'assaig internacional BIG 1-98 que, a grans trets, compara 4 possibilitats diferents d'estratègia adjuvant amb tamoxifèn i amb inhibidors d'aromatasa. Les dades globals de comparació directa entre tamoxifèn i letrozol suggereixen un avantatge en la supervivència global de les malaltes que reben letrozol. D'altra banda, el disseny de l'estudi també permet l'anàlisi comparativa entre letrozol durant 5 anys *versus* letrozol 3 anys seguit de tamoxifèn durant 2 anys *versus* tamoxifèn 3 anys seguit de letrozol 2 anys.



Doncs bé, qualsevol d'aquestes estratègies tenen un resultat d'eficàcia similar i això ens permet optar per l'estratègia que s'adapti millor a les característiques del cas.

L'estudi ZO-FAST, que té com a objectiu reduir l'impacte sobre la salut òssia de les dones que reben inhibidors d'aromatasa en situació adjuvant, presenta els seus resultats amb un seguiment de tres anys. L'ús d'àcid zoledrònic des de l'inici de la prescripció dels inhibidors d'aromatasa ha demostrat que redueix el risc de pèrdua de massa òssia i paral·lelament millora la probabilitat de supervivència lliure de malaltia. Això seria atribuïble a un efecte antitumoral d'aquest bisfosfonat.

El grup cooperatiu Alemany AGO comunica els resultats d'una metaanàlisi integrada corresponent a tota la seva trajectòria de recerca en quimioteràpia neoadjuvant. La conclusió més important de la seva aportació és la descripció del perfil de casos que tenen més probabilitat de beneficiar-se d'una resposta patològica completa (edat jove, tumors petits, ganglis negatius, grau III, receptors hormonals negatius i HER2 positiu).

L'assaig NOAH presenta també les seves dades actualitzades de neoadjuvència en casos HER2 positius. L'addició de trastuzumab al programa de quimioteràpia millora significativament la possibilitat d'obtenir una resposta completa patològica i redueix el risc de recaiguda respecte els casos que únicament reben quimioteràpia.

Ignasi Tusquets Trías de Bes  
Servei d'Oncologia Mèdica

# Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama

Novembre '09

N. 24

## Editorial I ARA EL CÒLON!

Catorze anys després d'haver iniciat el Programa de cribatge de càncer de mama (el 2010 encetarem la 8a ronda), enguegem ara el **Programa de detecció precoç del càncer de còlon i recte**. L'any 1995, amb el de mama, vam ser un dels programes pilot de Catalunya i el primer de Barcelona. Ara, coordinats amb l'Hospital Clínic, també som els primers a Barcelona i iniciem l'extensió del programa de còlon al nostre país.

El Programa de detecció precoç de càncer colorectal (CCR) s'adreça a tots els **homes i dones** d'entre **50 i 69 anys** dels districtes de Ciutat Vella i Sant Martí (i també de la zona de l'Hospital Clínic). Igual que en el Programa de càncer de mama, el cribatge s'efectua de forma progressiva, de manera que el 2009 s'inicia a la Barceloneta i de forma successiva s'anirà actuant sobre les diferents àrees fins que el 2012 es torni a començar a la Barceloneta. Així mateix el Programa s'anirà estenent gradualment per tot Barcelona i l'any 2015 és previst que ja cobreixi tot Catalunya.

Si bé la prova pilot s'ha dut a terme a l'àrea de l'Hospitalet, per part de l'Institut Català d'Oncologia, cal dir que l'Hospital del Mar ja va ser pioner a nivell estatal en programes poblacionals de detecció precoç de CCR. En efecte, els anys 1998-99, en el marc d'un projecte FIS, vam dur a terme un programa pilot entre la població de l'assistència primària del PAMEM de 50 a 69 anys (unes 2.500 persones), analitzant diferents estratègies d'invitació, que assolí un èxit de participació molt notable, superior al 60%.

El càncer de còlon i recte representa un problema de salut pública important, ja que és **el càncer més freqüent en el conjunt de la població**. A Catalunya la incidència ha augmentat considerablement al llarg de l'última dècada i cada any se'n diagnostiquen 4.500 casos nous. Es calcula que un 5,4% dels homes i un 3,1% de les dones desenvoluparan un càncer de còlon o recte abans dels 74 anys. Actualment, el CCR és la segona causa de mort per càncer a Catalunya tant en homes com en dones, després del càncer de pulmó i el de mama, respectivament. Això representa gairebé **2.000 morts anuals** per aquest tumor. La supervivència als 5 anys és al voltant del 50%.

L'objectiu principal del Programa és prevenir el CCR i reduir-ne la mortalitat. La majoria dels CCR es desenvolupen a partir de pòlips adenomatosos, molt freqüents entre la població, si bé només un petit percentatge (3-4%) evoluciona a càncer. El temps mitjà necessari per completar aquesta progressió és llarg, probablement de 10 anys o més, cosa que permet prevenir o detectar precoçment el CCR i consegüentment millorar-ne el pronòstic.

El Programa es basa en la realització cada dos anys d'un **test immunològic de sang oculta a femta**, una prova senzilla i còmoda que s'efectua a casa i que permet detectar si les deposicions contenen indicis de sang no visible, ja que com és sabut els càncers en la fase més inicial solen sagnar sense produir cap molèstia.

Les persones convidades a participar-hi rebran, quan els toqui segons l'àrea, una carta amb les instruccions per fer-se la prova, la qual es podrà recollir a les farmàcies presentant la carta rebuda. Un cop retornada la mostra, des de la farmàcia s'enviarà al laboratori i, en unes setmanes, el Programa comunicarà el resultat a les persones per correu o per telèfon.

A aquells a qui la prova surti positiva (al voltant del 6%) se'ls ofereix de fer-se una colonoscòpia, amb sedació, a l'Hospital del Mar. La colonoscòpia permet el diagnòstic de certesa en cas de càncer; però generalment el que es detecta són pòlips benignes. Tanmateix, la resecció d'aquests pòlips, que tenen un risc variable de malignitzar, permet fer una autèntica prevenció de futurs càncers.

Els equips d'**atenció primària** juguen un paper molt important en el Programa, informant i assessorant la població, incentivant la participació i encarregant-se del seguiment dels pacients diagnosticats d'adenomes.

Cal destacar també el paper actiu de les **oficines de farmàcia**, novetat important ja que a Europa només hi ha una experiència similar a Itàlia. Creiem que la proximitat dels farmacèutics als usuaris facilitarà aquest paper a l'hora de convèncer i conscienciar la població de la conveniència de participar al Programa.

Per més informació podeu trucar al **telèfon del Programa** 93 248 3796, de 8.30h a 15.30h.

**Francesc Macià Guilà**

Coordenador del Programa de detecció precoç de càncer de mama i del Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte (IMAS) Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica



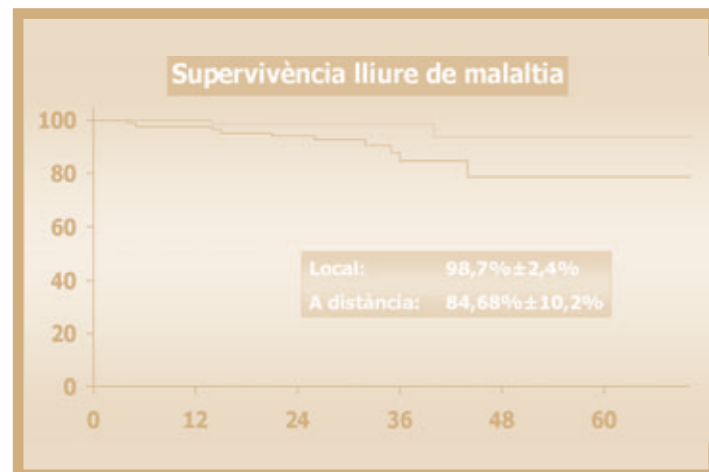


## Nous esquemes en la irradiació del càncer de mama

El tractament del càncer de mama evoluciona cap una millora de la selecció de les pacients i una individualització en funció dels factors pronòstics. Les diferents alternatives de tractament proporcionen una millora en els resultats de control local i supervivència, i en general, una millor qualitat de vida. Els tractaments locals han evolucionat paulatinament des de la mastectomia seguida o no de radioteràpia externa, a un tractament conservador amb tumorectomia o quadrantectomia seguida sempre d'una irradiació global de la mama, fins a esquemes encara més localitzats en els quals, després d'una cirurgia conservadora, es completa el tractament amb irradiació parcial de la mama.

L'esquema de radioteràpia habitual ha estat el fraccionament clàssic d'1,8 o 2 Gy per fracció fins una dosi total de 45-50 Gy. Amb aquest tractament s'han assolit excel·lents resultats tant en termes de curació com estètics, però a expenses d'un tractament complementari llarg que obliga la pacient a desplaçar-se al centre de radioteràpia durant un període d'entre 5 i 7 setmanes. Un dels reptes actuals és la definició de nous esquemes d'irradiació més còmodes per a les pacients i més fàcils d'integrar amb les teràpies sistèmiques, mantenint, això sí, els mateixos resultats de control tumoral i d'estètica. No existeix consens unànim sobre quin esquema ha d'emprar-se, de forma que hi ha diferents opcions de tractament: radioteràpia hipofraccionada, irradiació parcial hipofraccionada amb braquiteràpia, radioteràpia externa o radioteràpia intraoperatòria.

Els tractaments hipofraccionats consisteixen en una reducció del nombre de sessions totals a expenses d'un augment en la fracció diària, amb una dosi total equivalent des del punt de vista radiobiològic. En el nostre centre disposem d'experiència en el tractament hipofraccionat des de l'any 1990. Els resultats de 262 pacients d'edat avançada de més de 70 anys, sotmeses a hipofraccionament setmanal, és a dir, una fracció per setmana durant 6-8 setmanes -després de tractament conservador o mastectomia- han demostrat una molt bona tolerància donada la reducció dràstica en el nombre de sessions, si bé a expenses d'una toxicitat a llarg termini augmentada, tot i que acceptable des del punt de vista simptomàtic. Com era esperable, tal com es mostra a la figura 1, la supervivència d'aquestes pacients grans està més condicionada per la mortalitat deguda a altres patologies concomitants que per la evolució de la pròpia neoplàsia, essent la supervivència específica de 96,5% als 5 anys. Aquests resultats són consistents amb l'experiència publicada.



Durant l'última dècada s'han desenvolupat esquemes d'hipofraccionament diari en què l'objectiu ha estat mantenir els bons resultats de control i curació de la malaltia però sense augmentar la toxicitat crònica ni malmetre el resultat estètic. Les diferents sèries publicades de tractament conservador seguit de radioteràpia complementària han emprat fraccionaments alternatius que van des de 2,5 Gy en 16 fraccions fins a 3,3 Gy en 13 fraccions. Aquests estudis inicials mostraven una supervivència lliure de recidiva del 96 % sense diferències quant a toxicitat. Aquests resultats han estat confirmats en diferents assaigs fase III amb més de 2.500 pacients tractades, que comparen el fraccionament normal de 2 Gy amb els fraccionaments de 2,5 o 2,67 Gy en 15 o 16 fraccions, amb un control local del 97% a 10 anys, un resultat estètic valorat objectivament com a bo o excel·lent en un 77% dels casos, i una toxicitat crònica de només un 3-8%. Donada l'equivalència amb el tractament clàssic, aquests nous esquemes hipofraccionats han esdevingut estàndards de tractament per a les pacients amb càncer de mama inicials sotmeses a cirurgia conservadora. En base als factors pronòstics com ara l'edat jove o la presència de ganglis positius, considerem que excepte aquests casos la resta de pacients poden ser tractades amb aquests nous esquemes de tractament hipofraccionat.

El següent pas en la reducció paulatina del tractament local el constitueixen les tècniques d'irradiació parcial de la mama. Aquestes tècniques suposen des de la irradiació del llit quirúrgic amb marges o bé la irradiació de tot el quadrant on estava situada la neoplàsia. La base d'aquesta estratègia és la baixa taxa de recidiva fora del quadrant afecte en pacients sense factors pronòstics desfavorables per a recidiva local. La irradiació parcial de la mama es pot realitzar de diferents formes en funció de la tecnologia disponible: braquiteràpia intersticial, nous aplicadors de braquiteràpia inflables (Mammosite® o similars), radioteràpia externa conformada o amb intensitat modulada, radioteràpia externa amb protons o radioteràpia intraoperatòria. El nombre de fraccions oscil·la entre una dosi única (radioteràpia intraoperatòria) fins a 10 sessions administrades en 1 setmana a raó de dues sessions al dia, separades unes 6 hores com a mínim, amb la reducció considerable que comporta així la realització de la radioteràpia complementària.

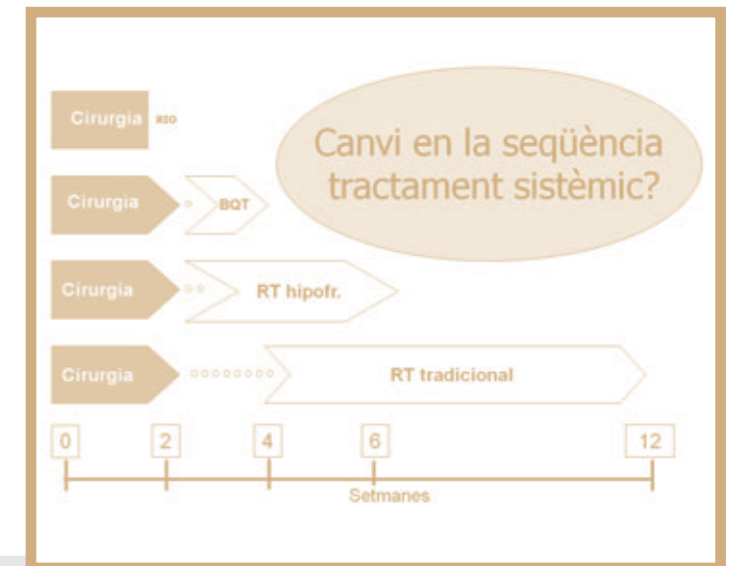
L'experiència més dilatada és l'obtinguda amb tècniques de braquiteràpia intersticial en què les fonts de radiació es posen en contacte amb el llit de tumorectomia mitjançant agulles vectors o tubs plàstics, tractament que s'administra uns dies després de la cirurgia conservadora. En els últims anys hi ha també molta experiència amb radioteràpia externa conformada amb acceleradors lineals, amb l'avantatge d'un bon índex de conformitat respecte el llit de tumorectomia, sobretot quan aquest es deixa marcat convenientment amb clips quirúrgics que permetin la seva visualització exacta. En l'entorn americà ha guanyat també molta acceptació la modalitat de braquiteràpia amb aplicador inflable tipus Mammosite®, amb milers de pacients tractades, bons resultats curatius i estètics, i una ràpida corba d'aprenentatge per la seva considerable facilitat en l'aplicació d'aquesta tecnologia. Les tècniques de radioteràpia intraoperatòria, si bé tenen l'avantatge d'incidir la irradiació directament en el camp quirúrgic en el moment de la cirurgia conservadora, requereixen o bé d'unitats de tractament de tipus accelerador portàtil, o bé desplaçar la pacient des del quiròfan a la unitat de tractament del departament de radioteràpia, amb la complexitat que això comporta.

En el nostre centre tenim també experiència en el tractament parcial de la mama, en aquest cas amb radioteràpia externa conformada dintre d'un assaig aleatoritzat que compara -en pacients convenientment seleccionades de bon pronòstic- la irradiació fraccionada estàndard respecte a la irradiació parcial de la mama sobre el quadrant afecte mitjançant radioteràpia externa, conformada amb un esquema de dues fraccions al dia de 3,75 Gy, en total 10 fraccions administrades en un temps d'una setmana. Amb més de 65 pacients tractades no s'ha objectivat cap recidiva i la toxicitat aguda s'ha mostrat equivalent, si bé d'aparició més precoç, en el braç experimental.

El tractament del càncer de mama seguirà evolucionant de forma que la millora dels tractaments locals equivalents quant a control local i resultat estètic poden plantejar ja la possibilitat de realitzar tot el tractament local -cirurgia seguida de radioteràpia complementària hipofraccionada, parcial o intraoperatòria- previ als tractaments sistèmics cada vegada més individualitzats i efectius, però a voltes més perllongats en el temps (figura 2).

Xavier Sanz

Institut d'Oncologia Radioteràpica  
Hospital de l'Esperança



## Aplicació de la CGH array per a la caracterització del càncer de mama ER+ PR+ i ER+ PR-

Actualment hi ha diferents tipus de factors pronòstics i predictius associats al càncer de mama, entre els quals destaca l'estat dels receptors d'estrògens i progesterona (ER i PR). Inicialment, a tots els tumors mamaris amb expressió de receptors se'ls subministrava tamoxifèn com a teràpia endocrina, per a poder bloquejar l'activació del receptor d'estrògens i la consegüent inactivació de vies relacionades amb la divisió i creixement cel·lular.

Aviat es va observar que els tumors ER+/PR- presentaven una resposta al tamoxifèn, i a la majoria de teràpies endocrines, molt inferior a la dels tumors ER+/PR+. Així, el percentatge de resposta és d'aproximadament un 80% en els tumors ER+/PR+, mentre que tan sols d'un 15% en els ER+/PR-. Arran d'aquestes observacions es va concloure que els càncers de mama ER+/PR- presentaven un patró de sensibilitat hormonal diferent que els ER+/PR+. A més, es va detectar que els tumors ER+/PR- solien tenir un fenotip més agressiu i una hiperactivació de vies de senyalització relacionades amb factors de creixement. Per això es va començar a especular sobre la possibilitat que aquests dos subtipus de carcinomes mamaris fossin en realitat dues entitats genètiques diferents.

La tècnica de la CGH array permet fer un *screening* de tot el genoma en cerca d'alteracions no balancejades, és a dir, basades en guanys o pèrdues d'ADN, i amb una resolució mitjana de menys d'1 Mb, per tant capaç de detectar regions aberrants de petita grandària. Al Laboratori de Citogenètica Molecular del Servei de Patologia Hospital del Mar hem fet servir la metodologia de la tècnica de CGH array per a la caracterització i diferenciació dels tumors de mama ER+/PR+ versus ER+/PR-.

Per a la realització d'aquest treball es van obtenir mostres d'ADN de 50 tumors ductals infiltrants de càncer de mama, 25 ER+/PR+ i 25 ER+/PR-, per aplicar-los la tècnica d'array de CGH. A més s'hi van incloure 100 pacients més, 50 de cada tipus, per a realitzar la validació dels gens d'interès obtinguts en l'estudi.

La CGH array ens va permetre obtenir el patró d'alteracions genètiques dels dos subtipus de carcinoma mamari, establir les regions aberrants més petites i comunes per a cada cromosoma en cada grup de mostres, i posteriorment establir les diferències genètiques entre ambdós grups tumorals. A més, vam poder calcular i comparar el percentatge de genoma alterat, guanyat i perdut, així com la mitjana d'alteracions, guanys i pèrdues per mostra entre ambdós subtipus tumorals.

Els resultats originats a partir de l'estudi mostren evidències clares d'un patró genètic específic per a cada subtipus tumoral que podria ser el responsable de la seva inestabilitat genètica diferencial. També és de destacar el nombre diferencial de cromosomes afectats així com alguns cromosomes alterats més sovint, i fins i tot específicament alterats, en el grup ER+/PR-. Finalment, després de fer una recerca gènica de les regions d'interès dels cromosomes diferencialment alterats, es van trobar diversos gens que podrien estar relacionats específicament amb el fenotip típicament més agressiu dels ER+/PR-, així com amb la seva mala resposta a les teràpies endocrines.

A hores d'ara ja han estat analitzats, en les mostres dels tumors mamaris, diversos gens dels cromosomes diferencialment alterats per les tècniques de FISH i immunohistoquímica. Tot esperant la realització de l'anàlisi estadística que compararà els resultats d'ambdues tècniques, aquests gens podrien arribar a representar futurs marcadors genètics específics dels tumors ER+/PR- o fins i tot de dianes terapèutiques d'utilitat.

Alma Carracedo

Laboratori de Citogenètica Molecular