

núm 27
Febrer 2013

PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ DEL CÀNCER DE MAMA

Hospital
del Mar

Parc
de Salut
MAR
Barcelona

Hospital del Mar
T. 93 248 30 78, F. 93 248 34 96
Hospital de l'Esperança
T. 93 367 43 14
pcmama@hospitaldelmar.cat

B

pT1 mesura microscòpica

CONTROVÈRSIES EN EL pTNM DEL CÀNCER DE MAMA

Josep M^o Corominas
Servei d'Anatomia Patològica

El cirurgià Pierre Denoix (1912-1990), professor clínic d'oncologia i director de l'Institut Gustave-Roussy de París, va ser el creador d'una classificació que estratifica els tumors i que permet als metges d'arreu parlar en un llenguatge comú per poder comparar els resultats dels tractaments. Es tracta de la classificació TNM, que va veure la llum l'any 1977, en la primera edició. Aquesta nova classificació va ser acceptada l'any 1987 per la *International Union Against Cancer (UICC)*, l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i la *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*. Actualment l'edició vigent és la 7a, revisada l'any 2010.

Continua a la pàgina 3 →

BUTLLETÍ DEL PROGRAMA
DE DETECCIÓ PRECOÇ DEL
CÀNCER DE MAMA
PARC DE SALUT MAR

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

COMITÈ CIENTÍFIC
Joan Albanell, Manel Algara, Rosa Blat,
Montserrat Casamitjana, Xavier Castells,
Imma Collet, Josep M Corominas, Rosa
Dorca, Francesc Ferrer, Valentí Juncà,
Francesc Macià, Juan Martínez, Maria Dolors
Sabadell, José Manuel Sánchez-Ortega,
Ignasi Tusquets, Maria del Mar Vernet.

DISSENY
Aula Campus Mar

El sistema TNM se centra en l'estudi de tres paràmetres dels càncers: grandària del tumor (T), afectació de ganglis regionals (N) i metàstasis a distància (M). Aquesta classificació no és un sistema tancat, sinó que en cada nova edició s'hi incorporen o se'n varien aspectes basant-se en noves evidències científiques o en l'aportació dels resultats de noves tecnologies.

La classificació TNM pot ser clínica (cTNM), basada en l'exploració i proves clíniques, i patològica (pTNM), basada en l'estudi morfològic del tumor. En la determinació de la T (grandària o mida del tumor), el cT es pot mesurar per palpació o per proves d'imatge (mamografia, ecografia, ressonància magnètica, etc.). El pT es mesura a partir de la peça macroscòpica i es corrobora microscòpicament, ja que sols qualifica per a la T el component infiltrant (Fig. 1).

En aquest punt apareix una de les primeres controvèrsies i dificultats per a la mesura: quan en el tumor també hi ha un component intraductal (no infiltrant). Si tots dos components es troben separats, o bé el component no infiltrant es troba en la perifèria, no hi ha problema: la T és la del component infiltrant. Però quan aquests dos elements es troben barrejats, la seva mesura pot ser difícil. En aquest cas es pot informar de la mida total del tumor indicant el percentatge dels dos components.

El pT pot ser pTx (no avaluable) i pTis (carcinoma in situ); en aquest apartat s'hi inclou la malaltia de Paget sense carcinoma in situ ni infiltrant. En el cas de malaltia de Paget associada a un carcinoma intraductal, es classificarà com a pTis (DCIS) amb malaltia de Paget, i en els casos en què hi hagi carcinoma de tipus infiltrant, es classifica amb la T del component infiltrant, afegint-hi "amb malaltia de Paget".

De forma general, els carcinomes infiltrants es classifiquen com a pT1 (<2 cm; amb subdivisions), pT2 (entre 2,1cm i 5cm) i pT3 (>5cm). Un altre punt controvertit és el pT1mic (carcinoma microinvasiu ≤ 1 mm) ja que la situació més freqüent és la d'un carcinoma intraductal d'alt grau, extens, amb diversos focus de microinfiltració. En aquests casos, segons recull el llibre de la classificació de tumors de mama de l'OMS (2003), hi ha autors que consideren pT1mic un focus de fins a 2mm o bé fins a 3 focus de <1mm. En cas de més de 3 focus amb més del 90% de component intraductal es cataloguen com a pT1a (multi), especificant "carcinoma infiltrant amb extens component intraductal (més del 90%)".

Un altre punt de discussió són els casos amb tumors multifocals o multicèntrics, en els quals es considera que, si la distància entre ells és ≤ 2 cm i tenen un mateix tipus histològic, es tracta del mateix tumor, per la qual cosa la T correspon a la suma de tots ells; mentre que, si la distància és superior als 2cm, es consideren tumors diferents i llavors el de mida més gran preval com a T.

Els pT4 poden tenir qualsevol mida, però presenten infiltració de la paret toràcica (pT4a) no del múscul pectoral, infiltració de l'epidermis (pT4b), no afectació tipus Paget. Si sols hi ha infiltració dèrmica, es tracta d'un "pT (1-2-3) amb infiltració dèrmica". Si hi ha afectació epidèrmica i de la paret costal, es classifiquen com a pT4c. El pT4d es correspon al carcinoma inflamatori, que a nivell histològic seria aquell carcinoma amb permeació vascular limfàtica per cèl·lules tumorals a nivell del dermis superficial.

La N correspon a l'afectació dels ganglis regionals (axil·lars, mamària interna, infraclaviculars, supraclaviculars). Aquest paràmetre va sofrir en la 6a edició (2002) noves definicions de les metàstasis amb significat pronòstic, en introduir-se les tècniques d'immunohistoquímica i biologia molecular en l'estudi del gangli sentinella. En aquesta 7a edició s'hi han afegit noves definicions. Per exemple, el concepte de cèl·lules soltes quan la metàstasi és inferior a 0,2mm o la presència de més de 200 cèl·lules tumorals en una superfície de tall histològic, i de micrometàstasi, per a les lesions d'entre 0,2mm-2mm o amb més de 200 cèl·lules tumorals en una superfície de tall histològic. Per sobre de 2mm es considera una macrometàstasi.

El pNx significa que no s'han pogut estudiar els ganglis. El pN0 serien ganglis limfàtics sense metàstasis i sense estudis addicionals. Si s'efectua estudi immunohistoquímic (HIQ), en els casos negatius seria un pN0 (i-) i en cas de trobar-hi cèl·lules soltes pN0 (i+). Si la tècnica d'estudi fos per biologia molecular (RT-PCR), pN0 (mol-) o pN0 (mol+). Els pN1 corresponen a macrometàstasis entre 1-3 ganglis a la cadena axil·lar (pN1a), cadena mamària interna (pN1b) o a totes dues (pN1c). En cas de micrometàstasis es classifica com a pN1mi (Fig 2).

Els pN2 corresponen a metàstasis en 4-9 ganglis limfàtics axil·lars ipsilaterals (pN2a) o metàstasis aparents a la cadena mamària interna en absència de metàstasis a

ganglis axil·lars (pN2b). Els pN3a indiquen metàstasis a 10 o més ganglis limfàtics axil·lars o metàstasis a ganglis infraclaviculars. El pN3b, metàstasis a ganglis de la cadena mamària interna clínicament aparents, amb presència a més de ganglis limfàtics axil·lars positius, o metàstasis a més de tres ganglis limfàtics axil·lars positius i metàstasis a ganglis de la cadena mamària interna detectades per estudi del gangli sentinella i clínicament negatius. Els pN3c corresponen a metàstasis a ganglis limfàtics supraclaviculars.

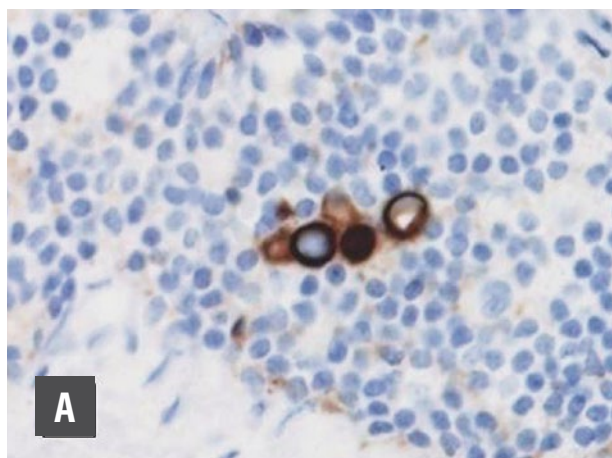
L'estudi de la M (metàstasis a distància) és pràcticament clínic; pocs cops el patòleg té mostres de les metàstasis. En aquests casos, la classificació és de pM0, quan no hi ha metàstasis a distància, i de pM1 quan n'hi ha.

Lògicament, l'aportació durant aquests últims anys de noves evidències científiques, la introducció de noves tecnologies i les controvèrsies en el maneig de la malaltia ganglionar en el càncer de mama en estadis inicials, propiciaran noves definicions en la 8a edició del TNM de l'any...

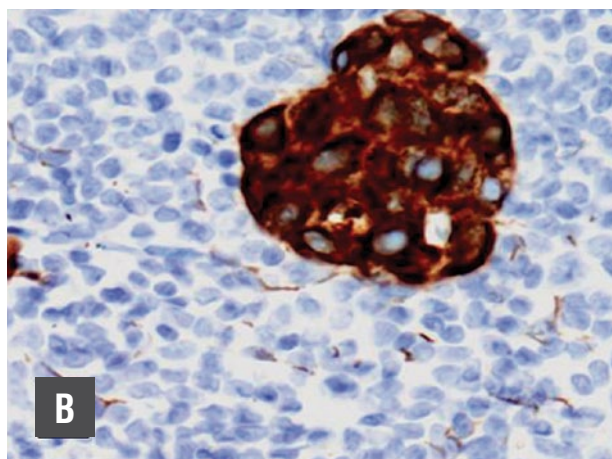
REFERÈNCIES

1) TNM Classification of Malignant Tumours (UICC International Union Against Cancer). Ed. Sobin L.H., Gospodarowicz K.K. and Wittekind. Seventh Edition 2009 Wiley-Blackwell

FIGURA 2



pN0 (i+) cèl·lules soltes



pN1mi micrometàstasi

LOCALITZACIÓ DE LES METÀSTASIS											
	OSSOS		PULMÓ		FETGE		CERVELL		PLEURA		TOTAL
SUBTIPUS	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Luminal B	26	36,6	11	36,7	2	11,1	1	7,1	5	41,7	45
Luminal A	22	31,0	2	6,7	4	22,2	1	7,1	5	41,7	34
ERBB2	14	19,7	4	13,3	6	33,3	3	21,4	0	0,0	27
Normal	4	5,6	1	3,3	2	11,1	1	7,1	1	8,3	9
Basal	5	7,0	12	40,0	4	22,2	8	57,1	1	8,3	30
Total	71		30		18		14		12		145

SUBTIPUS DE CÀNCER DE MAMA I POSSIBILITAT D'AFECTACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

María Martínez-García
Servei d'Oncologia Mèdica

El càncer de mama representa la segona causa de metàstasis al sistema nerviós central (SNC) després del càncer de pulmó. Aproximadament entre el 14% i el 20% de les dones amb càncer de mama desenvoluparan metàstasis cerebrals. Aquesta incidència variarà en funció de l'estadi de la malaltia i de les línies de tractaments rebuts. La incidència en sèries de necròpsies és més elevada, ja que moltes d'aquestes metàstasis són asimptomàtiques i no són detectades fins a la realització de l'estudi de necròpsia.

En els últims anys estem presenciant un canvi en el paradigma de les metàstasis cerebrals del càncer de mama. En aquest nou paradigma ha augmentant la incidència de metàstasis cerebrals, amb una aparició més precoç en l'evolució de la neoplàsia. A més, hi ha un increment del percentatge de pacients que té la malaltia extracranial controlada. Això és degut, en part, al fet que els avenços terapèutics han permès millorar la supervivència de les pacients, i d'altra banda, a la millora en les tècniques de detecció (com ara la RNM) i a l'augment del nivell de sospita per part dels clínics.

Els factors de risc per desenvolupar metàstasis al SNC són diversos. Les pacients joves presenten un risc més gran de patir metàstasis cerebrals, la qual cosa probablement

tradueix un perfil biològic més agressiu en aquestes dones joves: amb major proporció de HER2+, receptor d'èstrogen negatiu, tumors triples negatius o d'alt grau. L'associació entre HER2 i metàstasis cerebrals està essent objecte d'estudi en els últims anys. La pròpia expressió de HER2 (independentment del tractament amb trastuzumab, que no travessa la barrera hematoencefàlica) sembla conferir un cert tropisme per a la disseminació en sistema nerviós central.

Així, doncs, els diferents subtipus moleculars/fenotips de càncer de mama presenten una propensió diferent per a la disseminació al SNC. Així, els HER2-positiu i triple-negatiu són els que més sovint hi metastatitzen (el subtipus triple-negatiu és el més agressiu i refractari al tractament), mentre que el subtipus luminal té una baixa propensió a fer metàstasis al SNC.

L'índex pronòstic RPA RTOG, la presència de metàstasis visceral i el tractament sistèmic després de la radioteràpia holocranial impacten en la supervivència dels diferents subgrups. La quimioteràpia, l'hormonoteràpia i els tractaments dirigits perllonguen la supervivència de les malaltes amb metàstasis al SNC en els subtipus luminal i HER2-positiu. En aquest darrer, el trastuzumab (amb quimioteràpia) té un impacte addicional a causa del control de la malaltia extracranial. La falta de benefici de la quimioteràpia en el subtipus triple-negatiu pot ser conseqüència d'un pitjor *performance status* i de resistència intrínseca a la quimioteràpia.

Els nous avenços terapèutics hauran de travessar la barrera hematoencefàlica, evadir els mecanismes de flux de sortida, penetrar el microambient tumoral i eradicar els clons resistents.

TAULA 1

Freqüència de la localització de les metàstasis segons el subtipus molecular (Smid, Can Res 2008).



NEOPLÀSIA DE MAMA: NOUS PUNTS DE VISTA DE LA MALALTIA A TRAVÉS DE LA MEDICINA NUCLEAR

Jordi Fuertes
Servei de Medicina Nuclear
Hospital Universitari Sant Joan de Reus

La Medicina Nuclear és una especialitat mèdica consolidada en el maneig de la neoplàsia de mama a través de tècniques ampliament acceptades, com són la gammagrafia òssia, per a la detecció de la malaltia òssia metastàtica, i la ventriculografia isotòpica, per a la valoració del funcionalisme del ventricle esquerre durant el curs de tractaments cardiotòxics. Més recentment, **la biòpsia selectiva del gangli sentinella** s'ha incorporat al maneig de la malaltia, tant per a l'estadificació de la malaltia com per al seu tractament quirúrgic inicial.

És justament aquesta última una de les tècniques que més avenços ha experimentat, gràcies a la incorporació de noves **gammacambres híbrides** SPECT-TC, que han permès passar d'una imatge plana (fig. 1) en la detecció del gangli sentinella a una imatge tomogràfica (fig. 2), tridimensional, que a més es correlaciona anatòmicament de forma exquisida, gràcies a la fusió amb la imatge de la TC. Aquesta tècnica ha millorat la detecció pre-quirúrgica del gangli sentinella, especialment en pacients amb elevada massa corporal, ganglis sentinella de localització poc habitual (intramamaris, interpectorals, periclaviculars, axil·lars contralaterals) o ganglis sentinella que han captat poc radiofàrmac.

Ja durant la cerca del gangli sentinella al quiròfan, una altra eina que ha ajudat a donar confiança tant al cirurgià com al metge nuclear a l'hora de comprovar que després d'extirpar el gangli sentinella no queden més ganglis "calents" és la **gammacambra portàtil**. Aquesta màquina permet obtenir una imatge gammagràfica del camp quirúrgic en temps real. Així mateix, aquesta maquinària ajuda també quan es fa la tècnica **ROLL** (radioguided occult lesion localisation) ja que permet delimitar perfectament el tumor dintre de la peça de tumorectomia, aportant una predicció intraoperatòria

dels marges quirúrgics correctes de la cirurgia oncològica, informació exacta que emetrà finalment el patòleg en analitzar la peça histopatològicament.

Encara en fase d'investigació es troba la nova **tècnica bimodal de detecció del gangli sentinella**. Es basa en unir químicament el radiofàrmac habitualment emprat per a la detecció del gangli amb una partícula, que en ser estimulada amb llum negra emet fluorescència, visible amb una càmera Hamamatsu (fig. 3). D'aquesta manera tenim un gangli sentinella que és doblement detectable, ja que emet radiació i a més és visible a ull nu.

Canviant de tècnica, la **PET-TC amb FDG** (fluordesoxiglucosa) té unes clares indicacions en la neoplàsia de mama. Aquestes són en el diagnòstic inicial (en el carcinoma inflamatori exclusivament), en l'estadificació inicial de la malaltia (en casos de tumor localment avançat), en la valoració de resposta al tractament en casos de tumors localment avançats o amb malaltia metastàtica i també en la reestadificació quan hi ha sospita de progressió de la malaltia i les tècniques habituals d'imatge no són concloents (fig. 4).

ALTRES APORTACIONS DE LA MEDICINA NUCLEAR ACTUAL I FUTURES TÈCNQUES

La **PET-TC amb metionina** (fig. 5) millora la valoració de les metàstasis cerebrals, ja que permet valorar amb més especificitat que la RM si les imatges corresponen a radionecrosi o a persistència de malaltia tumoral.

La **PET-TC amb fluorid** permet detectar les metàstasis òssies amb millor sensibilitat que la gammagrafia òssia amb fosfonats tecneciats.

La **PEM** (mamografia per emissió de positrons) és una tècnica que millora molt la resolució espacial de la PET de cos sencer, ja que és dedicada només a un òrgan, en aquest cas la mama. Encara en fases inicials clíniques, sembla que aporta molta sensibilitat en la detecció primària de la malaltia (possible eina en el cribatge de la malaltia a mitjà termini?), així com en la valoració de la resposta al tractament neoadjuvant (fig. 6).

Ja en el nivell inframolecular de la medicina nuclear, s'estan desenvolupant nous traçadors PET que permeten visualitzar l'estat tumoral pel que fa a l'expressió tumoral de receptors hormonals (PET amb FES -fluorestradiol-), de cara a predir una bona resposta al tamoxifèn, i també per valorar la persistència o no de Her-2 tumoral durant el tractament antiHer-2, amb la intenció de tenir una eina d'imatge per a poder decidir de forma segura si és òptim seguir el tractament o no amb aquests medicaments.

FIGURA 3

Càmera Hamamatsu



FIGURA 1

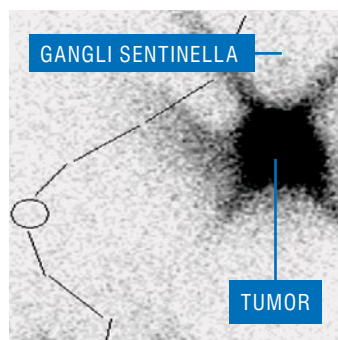


FIGURA 2

SPECT-TC

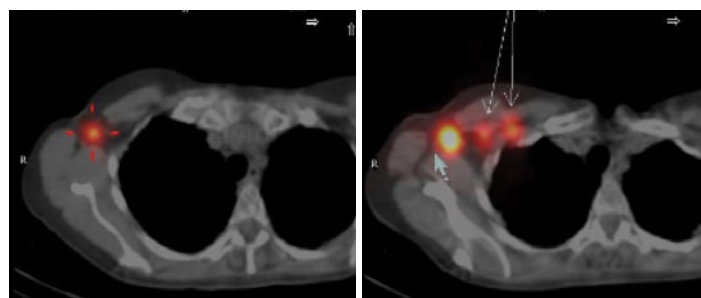


FIGURA 5

PET-TC Metionina

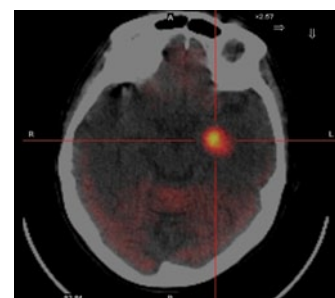


FIGURA 4

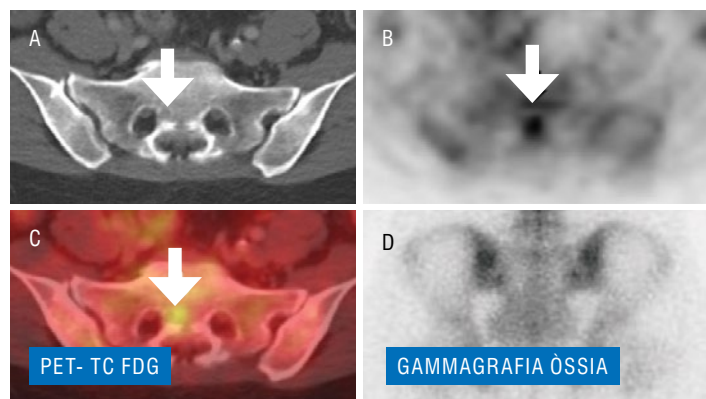
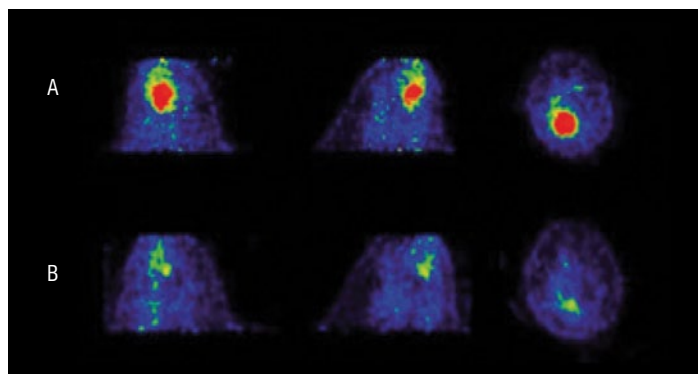


FIGURA 6

Mamografia per emissió de positrons



ESTADIFICACIÓ GANGLIONAR DEL CÀNCER DE MAMA

Ana Rodríguez Arana
Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDIMAR)

L'afectació axil·lar en el càncer de mama continua essent un dels factors pronòstics més importants, per la qual cosa la correcta estadificació TNM és fonamental per a un plantejament terapèutic òptim i un adequat control local de la malaltia¹.

Una correcta estadificació nodal inclou la valoració de totes les estacions ganglionars: axil·lars (nivells I, II i III de Berg²); infraclaviculars; supraclaviculars i mamàries internes.

Per identificar per imatge un gangli afecte és imprescindible entendre els mecanismes que condueixen a la seva infiltració metastàtica, a partir del coneixement de l'anatomia ganglionar normal (Fig. 1)³.

Les cèl·lules tumorals arriben al gangli limfàtic a través dels canals limfàtics aferents localitzats a la perifèria de la cortical. Hi queden atrapades i proliferen en els fol·licles limfoides, fet que genera un engruiximent cortical inicialment focal i asimètric. A mesura que la proliferació tumoral progressa i envaeix la cortical ganglionar, augmenta de gruix de manera irregular. Finalment, les cèl·lules malignes envaeixen l'hil gras i el gangli perd la seva forma arronyonada normal per transformar-se en una adenopatia rodona i, fins i tot, de menor grandària³. Tots aquests canvis morfològics tenen traducció ecogràfica, per la qual cosa el radiòleg expert pot diagnosticar estadis primerencs d'infiltració que no depenen solament de la mida ganglionar, sinó de canvis subtils en l'aspecte radiològic normal (Fig.2).

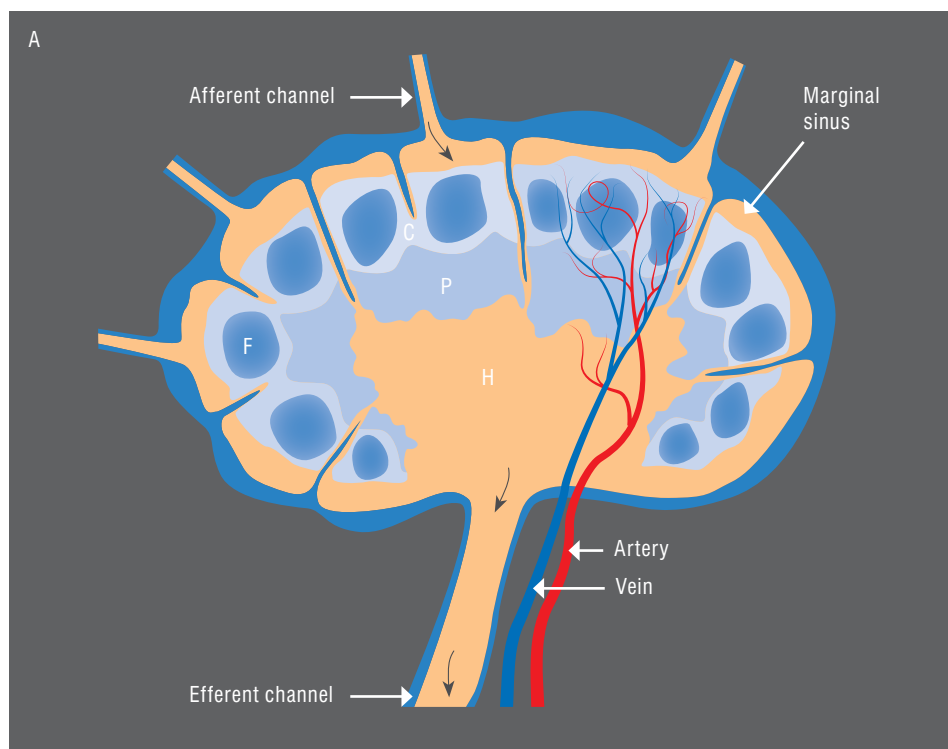
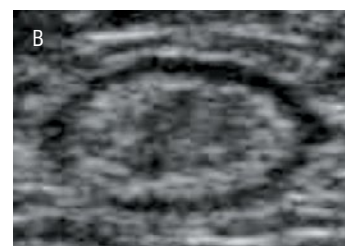


FIGURA 1

Anatomia ganglionar.
A) Esquema
B) Correlació ecogràfica



La **mamografia** és la primera tècnica utilitzada en l'estudi de pacients amb càncer de mama; no obstant això, no és suficient per a diagnosticar el compromís metastàtic axil·lar. Com a valoració inicial és útil i permet diagnosticar els ganglis afectes en estadis tardans d'infiltració tumoral. En la projecció obliqua mediolateral (OML) es veuen com a ganglis de forma arrodonida, que presenten un significatiu augment de grandària o pèrdua de l'hil gras (Fig.3).

FIGURA 2

Infiltració tumoral ganglionar. Ecografia. Asimetria cortical focal de 3mm.
A) Tall longitudinal
B) Tall transversal

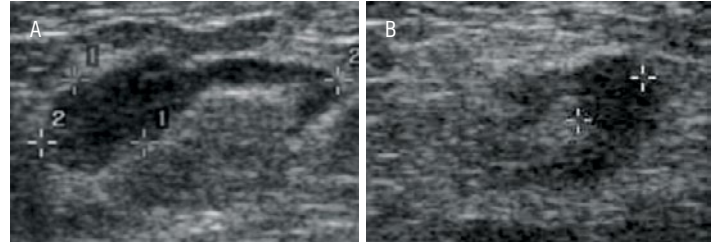
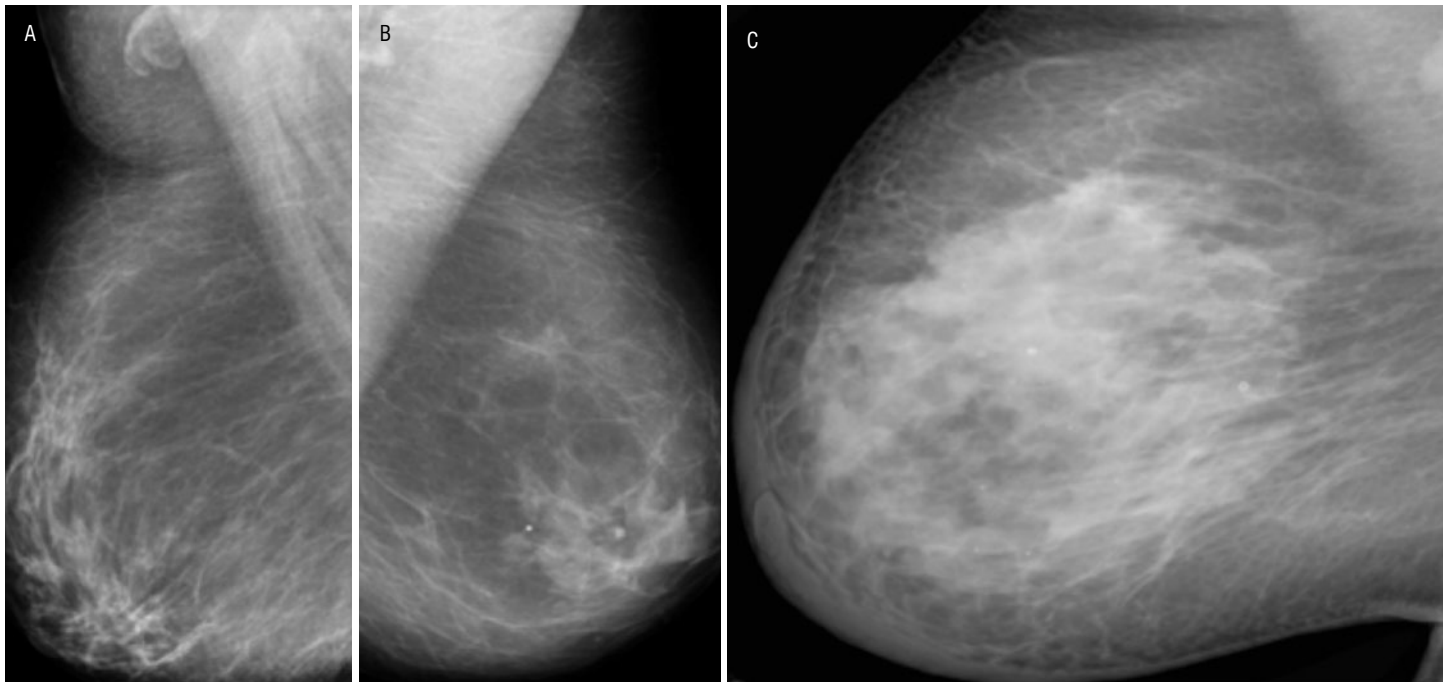


FIGURA 3

Ganglis axil·lars. Mamografia
A) Ganglis normals. B) Ganglis patològics amb asimetria cortical focal.
C) Ganglis patològics arrodonits, augmentats de grandària i múltiples



Continua a la pàgina 10 →

L'**ecografia** permet la valoració exhaustiva dels territoris axil·lars, infra i supraclaviculars, així com la identificació de ganglis en estadis precoços d'infiltració, ja que compta amb una òptima resolució espacial. La utilització de sondes lineals d'alta freqüència permet la identificació de canvis morfològics mínims com els engruiximents corticals focals de 3-4 mm. L'ecografia disposa d'eines útils per millorar la detecció d'adenopaties afectes, com l'estudi Doppler⁴. La identificació de flux vascular a la cortical ganglionar confirma la presència de neovascularització focal, que és una resposta a la proliferació cel·lular anòmala i signe precoç de metastasi ganglionar (Fig.4).

La valoració de les adenopaties mitjançant ressonància magnètica es basa en els canvis morfològics detectats en les seqüències basals potenciades en T1 i T2, amb adquisicions fines de 3-5 mm per aconseguir una òptima resolució espacial. Les seqüències amb contrast 3D potenciades en T1 permeten l'obtenció de reconstruccions multiplanars MIP, en les quals es poden identificar irregularitats corticals mínimes. L'estudi funcional és una eina molt útil en el diagnòstic del càncer de mama; no obstant això, no és conclouent en el de l'afectació ganglionar, ja que el seu comportament cinètic és inespecífic (Fig.5). La RM és la prova amb major sensibilitat i especificitat per diagnosticar el compromís ganglionar⁵.

FIGURA 4

Infiltració tumoral ganglionar. Ecografia.

A) Engruiximent cortical irregular. B) Neovascularització cortical. C) Confirmació amb ecografia Doppler.

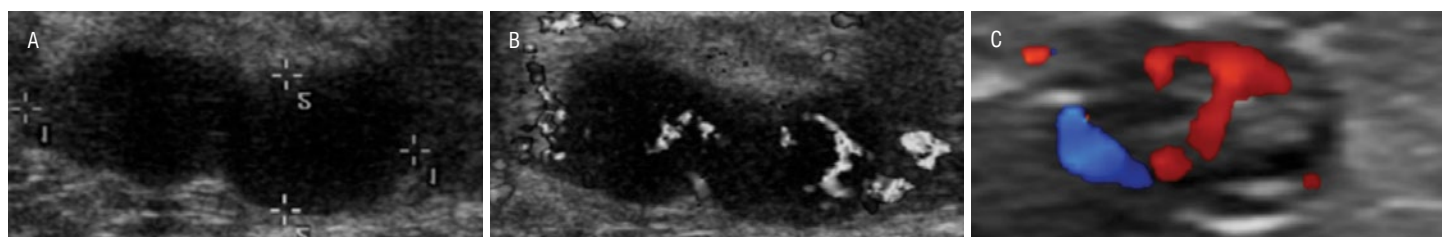
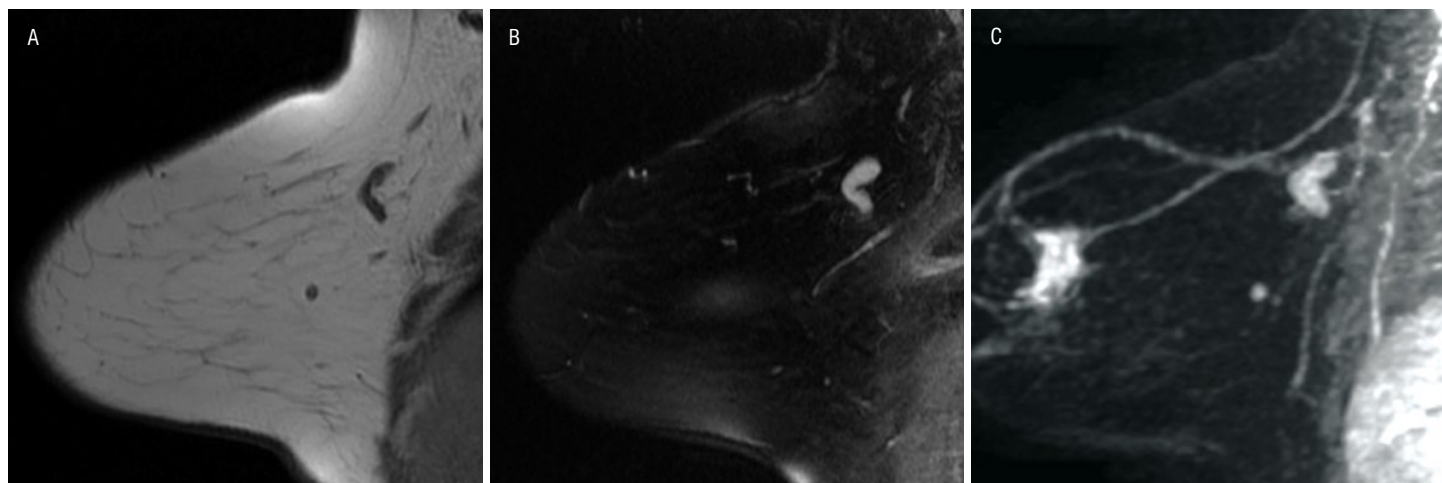


FIGURA 5

Gangli patològic amb engruiximent cortical irregular.

A) Seqüència T1. B) Seqüència T2. C) Reconstrucció MIP.



L'ecografia de second-look pot utilitzar-se com a prova diagnòstica definitiva, ja que confirma les troballes sospitoses diagnosticades en la RM d'estadificació inicial.

Les adenopaties sospitoses d'infiltració tumoral per diferents tècniques radiològiques han de ser confirmades com a positives mitjançant punció aspiració amb agulla fina (PAAF) o biòpsia amb agulla gruixuda (BAG). Per aconseguir una correcta identificació del primer gangli afecte, és a dir, el gangli sentinella, s'ha de buscar en els ganglis localitzats en el nivell I de Berg, ja que el seu gangli inferior és el sentinella en el 81% dels casos⁶.

Amb la finalitat d'optimitzar la tècnica diagnòstica i reduir la taxa de falsos negatius, que oscil·la al voltant del 30%⁷, és imprescindible realitzar una correcta i depurada tècnica de punció ecoguiada, predefinint la diana tumoral sobre la base de les troballes ecogràfiques prèvies (Fig.6).

En conclusió, la valoració exhaustiva de l'aixella mitjançant les diferents tècniques d'imatge (mamografia, ecografia i RM) permet diagnosticar correctament el compromís metastàtic ganglionar, la N de l'estadificació TNM.

L'estudi ha d'anar encaminat a diagnosticar l'afectació ganglionar quan comprometi el primer gangli metastàtic o gangli sentinella.

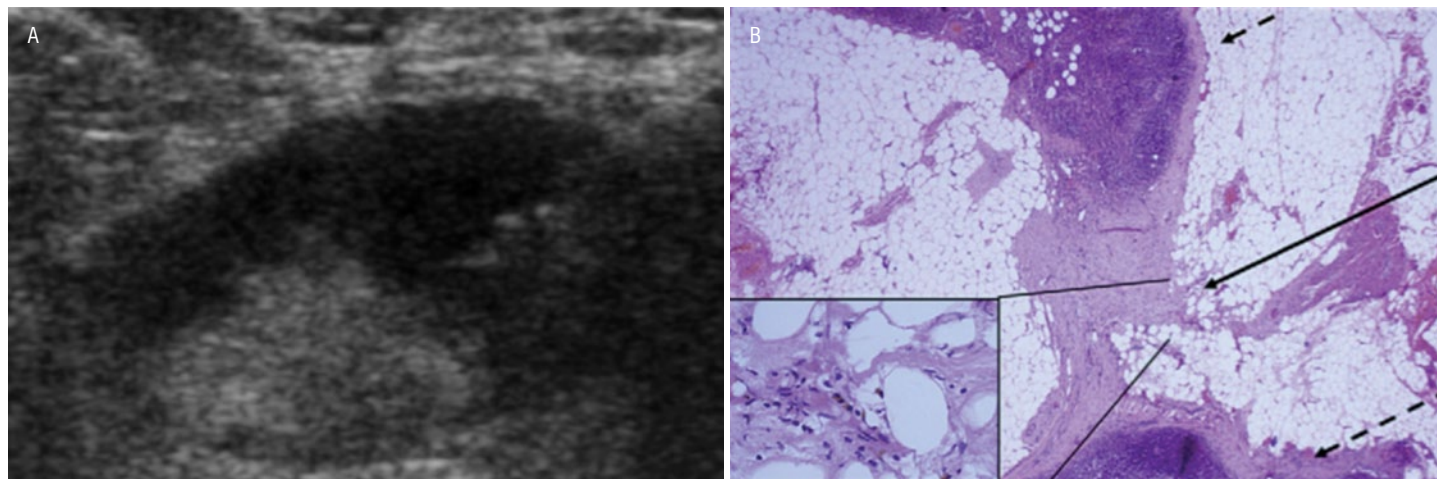
L'afectació ganglionar radiològica ha de ser confirmada mitjançant punció guiada per ecografia (PAAF o BAG).

REFERÈNCIES

- 1) Avril A, Le BG, Lorimier G et al. Phase III Randomized Equivalence Trial of Early Breast Cancer Treatments with or without Axillary Clearance in Post-menopausal Patients. Results after 5-years of Follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(7):563-70.
- 2) Berg, J. W. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 1955;8:776-8.
- 3) Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):646-52.
- 4) Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology.* 2000;215(2):568-73.
- 5) Sabadell D, Vernet-Tomas M, Colome C, Genovés J, Rodriguez-Arana A, Plancarte F, et al. Usefulness of clinical exploration, ultrasound and MRI for the assessment of axillary lymph nodes status previous to the performance of sentinel node depends on tumor molecular subtype. *Actas de 33rd Annual SABCS Dec. 8-12, 2010.*
- 6) Britton P, Moyle P, Benson JR et al. Ultrasound of the axilla: where to look for the sentinel lymph node. *Clin Radiol.* 2010;65(5):373-6.
- 7) Britton PD, Provenzano E, Barter S et al. Ultrasound guided percutaneous axillary lymph node core biopsy: how often is the sentinel lymph node being biopsied? *Breast.* 2009;18(1):13-6.

FIGURA 6

PAAF ecodirigida a engruiximent cortical focal.
A) Ecografia. S'identifica l'agulla a l'interior de la lesió (fletxes).
B) Hematoxilina-eosina. Punció adequada demostrada per canvis postPAAF (fletxa sòlida amb major detall en el requadre) en la cortical ganglionar infiltrada (fletxes discontinües).



SALUT ÒSSIA EN DONES AFECTES DE CÀNCER DE MAMA EN ESTADIS INICIALS

Sònia Servitja
Servei d'Oncologia Mèdica

Xavier Nogués
Servei de Medicina Interna

Els inhibidors de l'aromatasa (IA) han esdevingut el tractament hormonal adjuvant estàndard per al càncer de mama hormonosensible en estadis inicials, ja que han demostrat un benefici estadísticament significatiu, pel que fa a supervivència lliure de malaltia, en diversos estudis multicèntrics amb un gran nombre de dones incloses i llargs períodes de seguiment.

Basant-se en els beneficis demostrats en grans estudis aleatoritzats fase III, amb IA com a tractament hormonal adjuvant, les guies de pràctica clínica recomanen la introducció dels IA en algun moment de l'estratègia terapèutica per al càncer de mama amb receptors horminals positius.

Un dels principals efectes secundaris dels IA, que en alguns casos pot condicionar-ne el compliment terapèutic, és la pèrdua de massa òssia i les artràlgies, amb el consegüent detriment de la qualitat de vida. Les guies clíniques internacionals no contempnen un protocol global d'avaluació de salut òssia per a les dones postmenopàusiques que reben tractament adjuvant amb IA, les quals s'exposen a un risc de pèrdua de massa òssia addicional a l'inherent a la menopausa.

PACIENTS I MÈTODES

S'ha elaborat un protocol prospectiu d'avaluació global de la salut òssia que engloba: determinació de nivells de 25-hidroxi-vitamina D (vit.D), marcadors de remodelat ossi, densitometria òssia (DMO), avaluació de fractures mitjançant radiologia simple de columna dorso-lumbar i qüestionaris de qualitat de vida. Aquestes avaluacions es realitzen abans d'iniciar el tractament amb IA i després als 3 mesos, als 12 mesos i cada any fins un any després de finalitzar el tractament hormonal.

Des del maig del 2006 s'han inclòs en l'estudi, de forma consecutiva, totes les dones post-menopàusiques que han d'iniciar tractament hormonal adjuvant amb IA per càncer de mama en estadis inicials. Se n'exclouen les que pateixen alguna malaltia que implica alteració del metabolisme ossi o fosfo-càlcic i les que ja reben tractament amb bisfosfonats.

Totes les dones reben suplementes de calci i vitamina D. A les que presenten nivells de vit.D inferiors a 30ng/ml en la valoració basal se'ls administra una suplementació extra amb colecalciferol (Hidroferol®; 266mcg/15 dies). En funció dels criteris densitomètrics i del risc de fractura s'indica tractament amb bisfosfonats (Figura 1).

Es diferencien dos grups: a) dones que reben IA d'inici durant 5 anys (letrozol en la majoria de casos); b) dones que reben IA després del tractament amb tamoxifèn: en seqüència curta (2-3 anys de tamoxifèn seguit de 3-2 anys d'exemestà) o en hormonoteràpia d'extensió (5 anys de letrozol després de 5 anys de tamoxifèn).

RESULTATS

S'han avaluat prospectivament 323 dones postmenopàusiques que inicien tractament adjuvant amb IA. Les principals troballes, que alhora són les que tenen més impacte en l'estratègia de seguiment i tractament d'aquesta població, són:

- Els nivells basals de vit.D són més baixos que els recomanats. Només el 9.8% de les dones tenen nivells de vit.D normals abans d'iniciar el tractament (Figura 2). Per a les dones amb nivells basals insuficients de vit.D, es requereix un programa de suplementació addicional per normalitzar-ne els nivells als 3 mesos.

FIGURA 1

Esquema de tractament

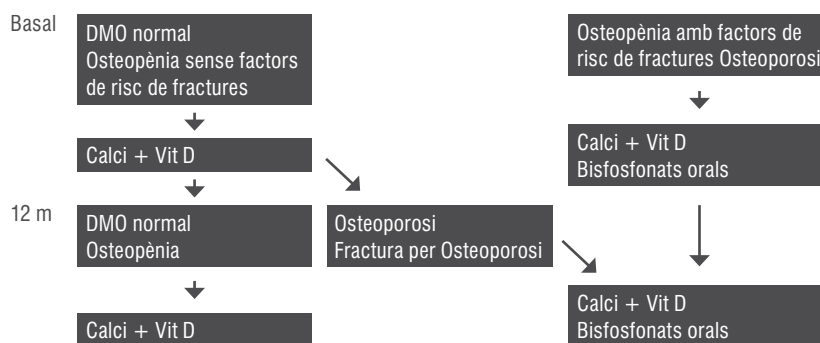
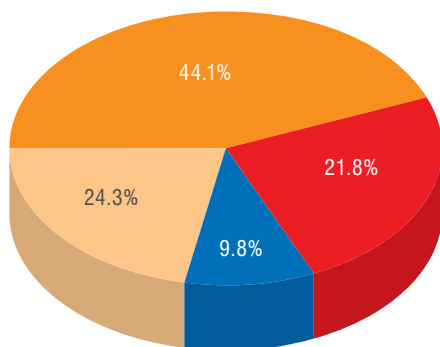


FIGURA 2

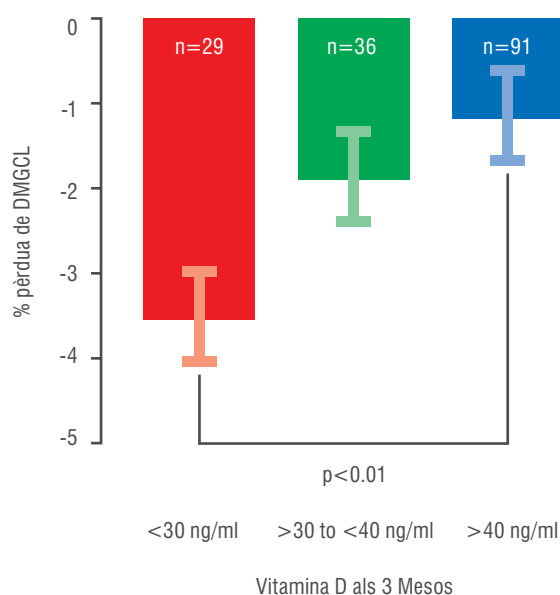
Nivells basals de 25-hidroxi-vitamina D



■ Normals ■ Insuficiència ■ Deficiència ■ Deficiència Severa

FIGURA 3

Nivells de vitamina D i pèrdua de massa òssia



TAULA 1

Evolució densitomètrica als 12 mesos respecte avaluació basal

	DMO BASAL (gr/cm ²) [mitjana (DS)]	DMO 1 ANY (gr/cm ²) [mitjana (DS)]	CANVI ABSOLUT ? (gr/cm ²) [mitjana (IC 95%)]	% CANVI [mitjana (IC 95%)]
NO TRACTAMENT AMB BISFOSFONATS (n=156)				
Columna Lumbar	0,967 (0,110)	0,949 (0,114)	-0,018*** (-0,012 a -0,024)	-1,84% (-1,23 a -2,44)
Coll Femoral	0,754 (0,094)	0,744 (0,100)	-0,010*** (-0,005 a -0,015)	-1,31% (-0,63 a -1,99)
Maluc Total	0,901 (0,094)	0,896 (0,097)	-0,005* (-0,001 a -0,010)	-0,59% (-0,10 a -1,09)
TRACTAMENT AMB BISFOSFONATS (n=74)				
Columna Lumbar	0,791 (0,102)	0,802 (0,097)	0,010 (-0,001 a 0,022)	1,48% (-0,1 a 2,86%)
Coll Femoral	0,632 (0,078)	0,648 (0,084)	0,015** (0,006 a 0,024)	2,40% (0,95 a 3,80%)
Maluc Total	0,773 (0,099)	0,790 (0,096)	0,018** (0,005 a 0,031)	2,30% (0,65 a 4,04%)

Continua a la pàgina 14 →

- El tractament adjuvant amb IA produeix un empitjorament dels valors de la DMO entre un 0.6% i 2.36% als 12 mesos, encara que s'administri tractament amb calci i vit.D segons les guies de pràctica clínica (Taula 1).
- En el moment d'iniciar els IA la prevalença de fractures per fragilitat asimptomàtiques és de l'11.8%.
- Mantenir nivells alts de vit.D als 3 mesos té un efecte protector sobre la pèrdua de massa òssia associada als IA en dones que no reben tractament amb bisfosfonats. Qualsevol increment de vit.D es correspon amb una taxa de pèrdua de massa òssia menor. El valor de 40 ng/ml es podria considerar el nivell òptim de vit.D per tal d'obtenir el major benefici en protecció de la pèrdua de massa òssia (Figura 3).
- Els IA augmenten els marcadors de reabsorció òssia.
- Les artràlgies representen l'efecte advers dels IA amb més impacte en la qualitat de vida. El detriment en qualitat de vida s'experimenta tant als 3 com als 12 mesos, i és independent del tipus d'IA utilitzat en el tractament adjuvant. L'aparició d'artràlgies induïdes per IA està associada als nivells basals de vit.D, de manera que nivells més baixos de vit.D s'associen a més artràlgies. Per tal de prevenir les artràlgies associades al tractament adjuvant amb IA cal assolir-ne nivells superiors als 40 ng/ml.
- Les dones que reben bisfosfonats orals durant el tractament amb IA no presenten pèrdua de massa òssia als 12 mesos (Taula 1).

Una correcta avaluació de la salut òssia a les dones postmenopàusiques que han d'iniciar tractament adjuvant amb IA permet:

- Adaptar la suplementació de vitamina D a les condicions basals de cada pacient i minimitzar la pèrdua de massa òssia i les artràlgies associades a IA.
- Classificar i quantificar el risc de fractures per tal d'establir recomanacions de tractament amb agents antiressortius dirigits a minimitzar les fractures.
- Millorar l'adherència i compliment del tractament amb IA.

REFERÈNCIES

- 1) Baum M, Budzar AU, Cuzick J et al (2002)
Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359: 2131-9
- 2) Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al (2007)
Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 25: 486-92
- 3) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al (2004)
A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350: 1081-92
- 4) Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al (2007)
Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 369: 559-70
- 5) Forbes JF, Cuzick J, Budzar A et al (2008)
Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9: 45-53
- 6) Howell A, Cuzick J, Baum M et al (2005)
Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365: 60-2
- 7) Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A et al (2009)
Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 361: 766-76
- 8) Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al (2005)
A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353: 2747-57
- 9) Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al (2005)
American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 23: 619-29

SETZE ANYS I VUIT RONDES

RESULTATS DEL PROGRAMA ALS DISTRICTES DE CIUTAT VELLA I SANT MARTÍ

Andrea Burón
Servei d'Epidemiologia i Avaluació

Presentem aquí l'evolució 1996-2011 dels resultats del Programa de detecció precoç de càncer de mama a Ciutat Vella i Sant Martí, una història de 16 anys i 8 rondes tancades. Recordem que, tot i que el cribratge a Barcelona comença en aquests dos districtes a finals de 1995, el Programa del PSMAR cobreix també els districtes de Gràcia (districte 6) i Sarrià-Sant Gervasi (districte 5) des de 1999 i 2001, respectivament (figura 1).

En la taula 1 es mostren els principals indicadors per a la ronda 8 (2010-2011) del Programa desglossats segons cribratge inicial i successiu, i en la taula 2 es comparen els indicadors globals de les vuit rondes.

En la vuitena ronda hem partit d'una població diana de 37.499 dones, de les quals un 9% han estat excloses. Aquest alt percentatge d'exclusions és degut sobretot a canvis de domicili, reflex de l'intens moviment de la població.

La cobertura global del Programa és l'indicador que ens informa sobre el total de dones que s'estan fent cribratge (dins i fora del Programa) a la nostra àrea, que és del 86% en la vuitena ronda, si bé en cribratge successiu arriba fins al 94%. Tanmateix, aquesta és la cobertura mínima coneguda, ja que es basa en la informació sobre cribratge extern que ens faciliten activament les dones que convidem, i és d'esperar, doncs, que la real sigui encara més alta. La cobertura en aquests districtes s'ha mantingut en xifres superiors al 80% des dels inicis del Programa; però ha disminuït lleument en les últimes dues rondes a causa de la reducció del cribratge extern declarat (figura 2).

En la vuitena ronda, de cada 10 dones convidades al Programa aproximadament 2 van declarar que ja es controlaven mitjançant mamografies fora del Programa,

que és el que anomenem cribratge extern, el qual inclou totes aquelles dones que declinen participar perquè ja ho fan per altres vies (públiques o privades), però també aquelles que s'han fet una mamografia en els últims 6 mesos i que, per protocol, el Programa no els repeteix mai la mamografia. Si mirem l'evolució del cribratge extern podem dir que, globalment, ha disminuït en les últimes rondes, encara que en el cas de les dones convidades per

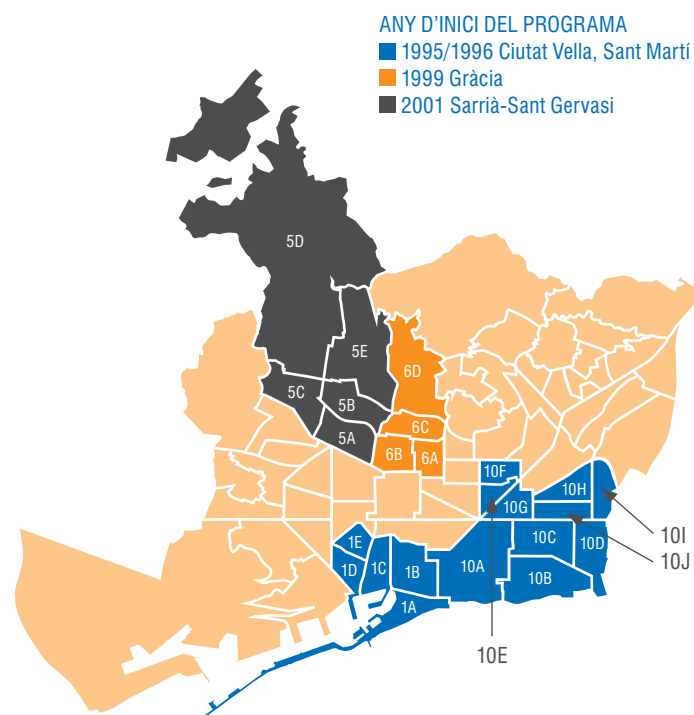


FIGURA 1

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

Continua a la pàgina 16 →

primera vegada se situa en el 42% en la vuitena ronda (taula 2 i figura 2.) Com és d'esperar, en cribratge successiu aquesta xifra és molt més baixa (8% en la ronda 8).

La participació en el Programa de les dones residents en aquests dos districtes sempre ha estat molt satisfactòria, especialment en les dones de cribratge successiu, aquelles que ja han vingut almenys una vegada. Després d'un augment en les primeres rondes, la taxa de participació sembla haver-se estabilitzat en les últimes rondes al voltant del 65% (31% i 85% per al cribratge inicial i el successiu, respectivament.) La major part de les dones participen en la primera citació (a partir de la primera carta que reben); però aquest indicador també ens indica la participació que perdríem si només féssim una única invitació: podria baixar al voltant de 20 punts percentuals en l'última ronda, per la qual cosa podem dir que les estratègies de reinvitació són importants.

La concordança entre els dos lectors radiòlegs és molt alta, d'un 93,8% en la vuitena ronda, superior que les últimes quatre rondes, però una mica inferior a la concordança que es va obtenir en la segona i tercera ronda (95,4% en ambdues.)

La taxa global de reconvoatòria per a efectuar proves complementàries és del 4,7% en la vuitena ronda, estable si ho comparem amb les obtingudes en anteriors rondes. La taxa de reconvoatòria en cribratge successiu (2,6%) és òptima, ja que millora l'objectiu considerat com a desitjable (<3%) segons les recomanacions europees; tanmateix, per al cribratge inicial la taxa de reconvoatòria (14,7%) supera el nivell considerat acceptable (<7%). Amb la recent implementació del circuit de gestió de mamografies prèvies preveiem que en la propera ronda aquest percentatge disminuirà. El percentatge de dones que es fan proves invasives ha disminuït al llarg de les vuit rondes, essent de l'1,3% en l'última ronda.

TAULA 1

Indicadors principals del Programa a Ciutat Vella i Sant Martí en la Ronda 8 (cribratge inicial i successiu)

	RONDA 8, 2010-2011					
	CRIBRATGE INICIAL		CRIBRATGE SUCCESSIU		TOTAL RONDA 8	
	n	%	n	%	n	%
Població diana	14.756	-	22.743	-	37.499	-
Exclusions	2.172	14,7%	1.202	5,3%	3.374	9,0%
Població convocada	12.584	85,3%	21.541	94,7%	34.125	91,0%
Cobertura	9.183	73,0%	20.137	93,5%	29.320	85,9%
Participació	3.883	30,9%	18.419	85,5%	22.302	65,4%
Participació 1a citació	3.226	25,6%	16.915	78,5%	20.141	59,0%
Cribratge extern ¹	5.300	42,1%	1.718	8,0%	7.018	20,6%
Concordança doble lectura	3.311	85,3%	17.606	95,6%	20.917	93,8%
Reconvoatòria	570	14,7%	470	2,6%	1.040	4,7%
VPP mamografia	-	3,0%	-	19,6%	-	10,5%
PAAF/BAG	114	2,9%	173	0,9%	287	1,3%
VPP PAAF/BAG	-	14,9%	-	53,2%	-	38,0%
Biòpsia quirúrgica	4	0,1%	5	0,0%	9	0,0%
Controls avançats	22	0,6%	23	0,1%	22.302	0,1%
Càncers detectats (nombre total)	17		92		109	
Taxa detecció càncer (per mil)		4,4		5,0		4,9
Carcinomes in situ ²	1	5,9%	12	13,0%	13	12,0%
Carcinomes invasius ²	16	94,1%	80	87,0%	96	88,0%
Carcinomes invasius < 1 cm ²	6	37,5%	30	44,8%	36	30,7%
No afectació ganglionar ²	13	76,5%	68	80,0%	81	79,4%
Tractament conservador ²	14	82,4%	76	90,5%	90	89,1%
Interval de temps diag-tract (mediana)	28 dies		28 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.

TAULA 2

Indicadors principals del Programa a Ciutat Vella i Sant Martí, evolució rondes 1 a 8 (1996-2011)

	RONDA 1	RONDA 2	RONDA 3	RONDA 4	RONDA 5	RONDA 6	RONDA 7	RONDA 8
	1996-1997	1998-1999	2000-2001	2002-2003	2004-2005	2006-2007	2008-2009	2010-2011
Població diana	30.843	30.776	33.660	35.603	36.147	35.443	36.631	37.499
Exclusions	10,1%	6,8%	5,0%	7,5%	9,0%	8,4%	8,8%	9,0%
Població convocada	27.726	28.692	31.977	32.948	32.892	32.475	33.413	34.125
Cobertura	82,9%	84,9%	85,2%	85,4%	86,2%	87,3%	87,0%	85,9%
Participació	54,7%	63,5%	65,2%	64,8%	65,1%	65,4%	65,5%	65,4%
Participació 1a citació	46,8%	56,5%	59,2%	59,0%	59,8%	59,7%	60,2%	59,0%
Cribatge extern ¹	28,1%	21,3%	20,0%	20,7%	21,1%	21,9%	21,5%	20,6%
Concordança doble lectura	91,8%	95,4%	95,4%	92,4%	92,5%	92,7%	92,9%	93,8%
Reconvocatòria	9,4%	5,6%	5,3%	5,8%	5,2%	4,6%	4,5%	4,7%
VPP mamografia	7,0%	7,2%	7,2%	9,0%	6,9%	9,4%	9,8%	10,5%
PAAF/BAG	5,1%	2,5%	2,3%	2,5%	1,6%	1,3%	1,3%	1,3%
VPP PAAF/BAG	12,9%	16,3%	16,9%	20,9%	22,8%	32,0%	34,4%	38,0%
Biòpsia quirúrgica	0,5%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%
Controls avançats	5,4%	0,6%	0,3%	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%
Càncers detectats (nombre total)	100	74	80	111	77	91	96	109
Taxa detecció càncer (per mil)	6,6	4,1	3,8	5,2	3,6	4,3	4,4	4,9
Carcinomes in situ ²	9,0%	13,5%	14,1%	18,0%	16,9%	22,0%	16,7%	12,0%
Carcinomes invasius ²	91,0%	86,5%	85,9%	82,0%	83,1%	78,0%	83,3%	88,0%
Carcinomes invasius < 1 cm ²	27,5%	15,6%	36,7%	27,9%	39,3%	24,2%	35,1%	30,7%
No afectació ganglionar ²	71,0%	82,0%	80,3%	70,1%	84,7%	81,2%	78,5%	79,4%
Tractament conservador ²	71,0%	82,4%	87,3%	84,3%	84,9%	89,3%	85,9%	89,1%
Interval de temps diag-tract (mediana)	22 dies	25 dies	24 dies	28 dies	22 dies	23 dies	30 dies	28 dies

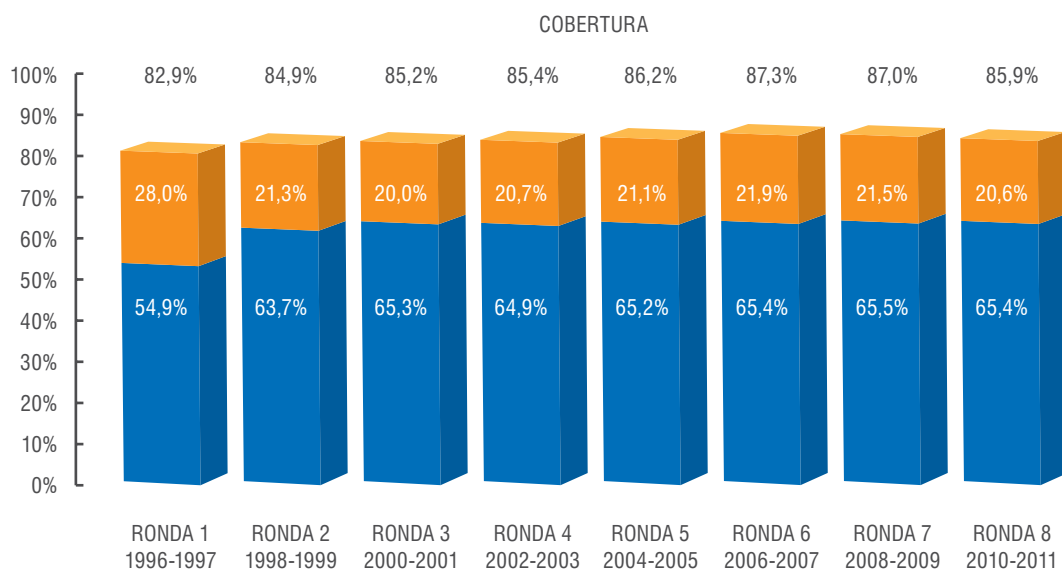
¹ Inclou les dones que s'han realitzat una mamografia en els últims 6 mesos

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

FIGURA 2

Taxa de cobertura, de participació, i de cribatge extern segons ronda del Programa a Ciutat Vella i Sant Martí.

■ Cribatge Extern
■ Participants



Continua a la pàgina 18 →

En la figura 3 es mostra el nombre acumulat de dones a qui el Programa va detectar un càncer de mama, segons districtes i anys. El 2011 es va arribar a la xifra de 1.033 dones diagnosticades de càncer. Les taxes de detecció de càncer s'han incrementat lleugerament en les últimes 3 rondes (taula 2) i en la vuitena ha estat de 4,9 per cada mil dones participants, amb un 12% de carcinomes in situ i un 31% d'invasius menors d'1 cm. Gairebé el 90% dels casos de càncer s'han tractat amb cirurgia conservadora. L'interval de temps entre diagnòstic i tractament dels casos de càncer en la vuitena ronda (28 dies de mediana) és menor que el de l'anterior, encara que és més alt comparat amb les primeres sis rondes.

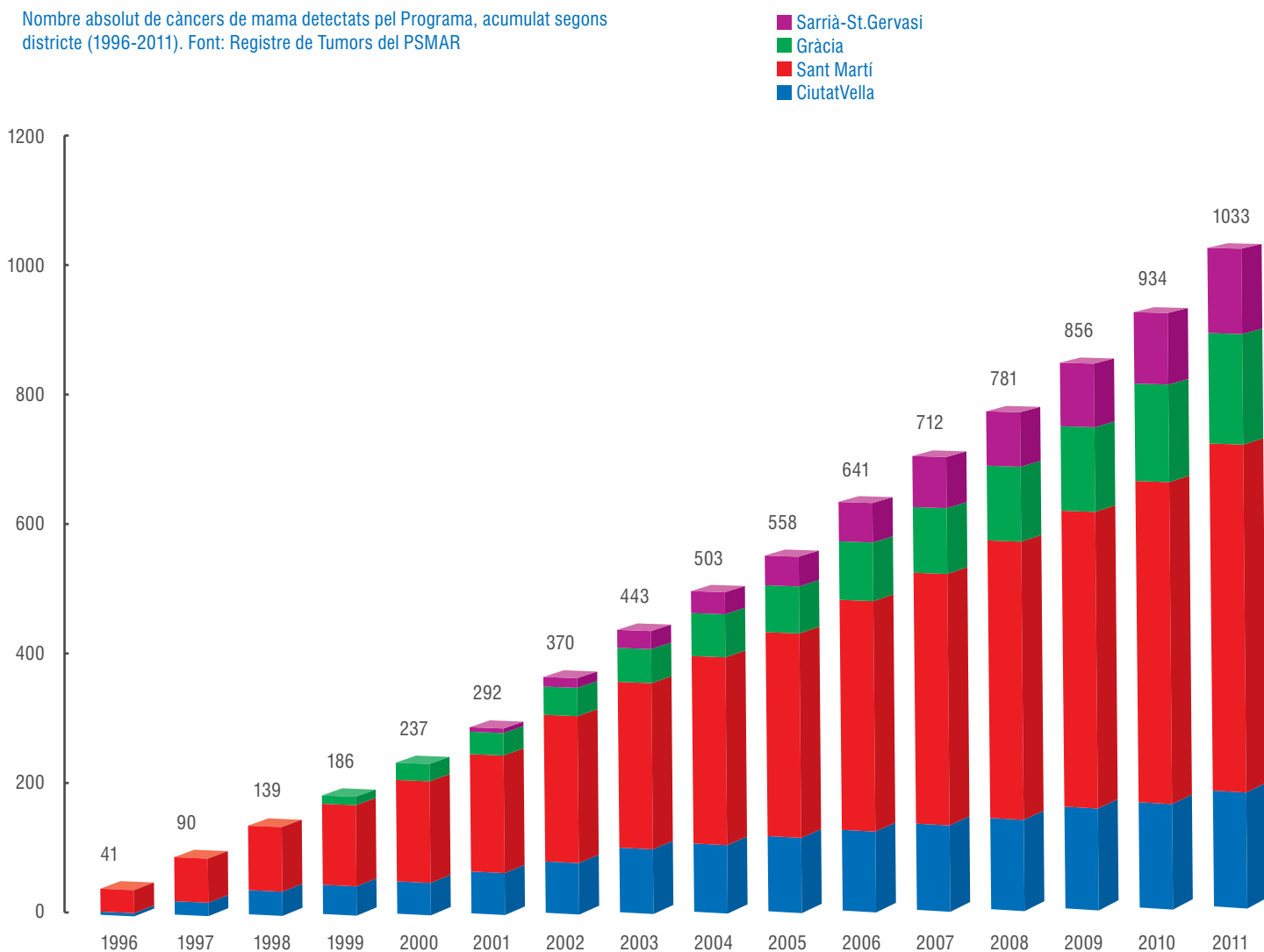
En conjunt podem dir que el Programa, al llarg de la seva història, ha anat assolint ronda rere ronda uns indicadors que compleixen les recomanacions de qualitat que regeixen els programes europeus.¹

REFERÈNCIES

1) Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, eds. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (Fourth Edition). Luxembourg: European Commission, 2006.

FIGURA 3

Nombre absolut de càncers de mama detectats pel Programa, acumulat segons districte (1996-2011). Font: Registre de Tumors del PSMAR





**LA IMATGE DELS TRÍPTICS INFORMATIUS
DEL PROGRAMA HA ANAT VARIANT AL LLARG
D'AQUESTS SETZE ANYS**

ÍNDEX

CONTROVÈRSIES EN EL PTNM DEL CÀNCER DE MAMA

Josep M^a Corominas

SUBTIPUS DE CÀNCER DE MAMA I POSSIBILITAT D'AFECTACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

María Martínez-García

NEOPLÀSIA DE MAMA: NOUS PUNTS DE VISTA DE LA MALALTIA A TRAVÉS DE LA MEDICINA NUCLEAR

Jordi Fertes

ESTADIFICACIÓ GANGLIONAR DEL CÀNCER DE MAMA

Ana Rodríguez Arana

SALUT ÒSSIA EN DONES AFECTES DE CÀNCER DE MAMA EN ESTADIS INICIALS

Sònia Servitja i Xavier Nogués

SETZE ANYS I VUIT RONDES. RESULTATS DEL PROGRAMA ALS DISTRICTES DE CIUTAT VELLA I SANT MARTÍ

Andrea Burón