

Resultats de la segona ronda de cribratge al districte de Gràcia

La segona ronda del Programa poblacional de detecció precoç del càncer de mama al districte de Gràcia, que ha tingut lloc durant els anys 2001 i 2002, ha convocat un total de 12.746 dones d'entre 50 i 66 anys, unes mil cinc-cents més que en la primera ronda, amb un nivell de participació i de cobertura molt similars. Entre les dones que ja havien participat en la ronda anterior (dones de cribratge successiu), la participació o adherència ha estat del 80,1%, amb una cobertura del 92,4%. Tanmateix, cal destacar novament l'elevat nombre que han efectuat el cribratge a través de vies alternatives al programa.

La taxa de reconvoctòria global per a exploracions addicionals ha disminuït

del 10,2 al 7,5%, amb una clara diferència entre les dones de primer cribratge (11,7%) i les de successiu (5,4%). Es tracta d'una diferència esperable ja que entre les participants de primer cribratge hi ha una clara majoria de dones de 50 i 51 anys, de lectura radiològica sovint més difícil. A més, per al cribratge successiu ja es disposa sistemàticament de les mamografies anteriors per comparar, fet que facilita molt el diagnòstic.

El percentatge de proves invasives (PAAF i BAG) ha disminuït al 2,6% del total de participants, mentre que gairebé ja no s'han practicat biòpsies quirúrgiques (només en 5 dones). També s'han reduït a més de la meitat les dones convocades per a controls avançats a 6 mesos o 1 any (0,5%).

La detecció de càncers s'ha situat en 3,2 per cada mil dones cribrades (18 dones en total), inferior com era previsible a la primera ronda (en les rondes de prevalença sem-pre se'n detecten més), amb un 27,3% de carcinomes invasius de mida inferior a 1 cm. Un 15,4% del total de càncers eren carcinomes in situ. En un 84,6% dels càncers no hi havia afectació dels ganglis i en un 77% s'ha pogut efectuar tractament conservador de la mama.

Francesc Macià
Unitat de Prevenció i Registre de Càncer

Taula 1. Resultats 2a ronda (2001-2002)

	Cribratge inicial		Cribratge successiu		Global		1a ronda	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Població diana	8.674		4.852		13.526		12.316	
Exclusions	638	7,4%	142	2,9%	780	5,8%	1.094	8,9%
Convocades a participar	8.036	92,6%	4.710	97,1%	12.746	94,2%	11.222	91,1%
Cobertura	5.740	71,4%	4.350	92,4%	10.090	79,2%	9.104	81,1%
Participació	1.848	23,0%	3.774	80,1%	5.622	44,1%	4.899	43,7%
Participació 1a citació	1.459	18,2%	3.384	71,8%	4.843	38,0%	4.058	36,2%
Mamografies prèvies ¹	1.715	21,3%	405	8,6%	2.120	16,6%	2.936	26,2%
Cribratge extern	2.177	27,1%	171	3,6%	2.348	18,4%	1.269	11,3%
Concordança doble lectura		90,8%		94,0%		93,0%		93,2%
Reconvoctòria	217	11,7%	206	5,4%	423	7,5%	500	10,2%
VPP mamografia		2,0%		7,3%		4,6%		5,2%
PAAF / BAG	69	3,7%	76	2,0%	145	2,6%	214	4,4%
VPP PAAF / BAG		4,3%		15,6%		10,3%		10,7%
Biòpsia quirúrgica	1	0,1%	4	0,1%	5	0,1%	8	0,2%
Controls avançats	18	1,0%	9	0,2%	27	0,5%	69	1,4%
Taxa detecció càncer (per mil)	4	2,2	14	3,7	18	3,2	26	5,3
Carcinomes in situ	0	0,0%	2	18,2%	2	15,4%	3	13,0%
Carcinomes invasius ²	2	100,0%	9	81,8%	11	84,6%	20	87,0%
Carcinomes invasius ≤ 1cm	0	0,0%	3	33,3%	3	27,3%	2	10,0%
No afectació ganglionar	0	0,0%	11	100,0%	11	84,6%	16	72,7%
Tractament conservador	1	50,0%	9	81,8%	10	76,9%	22	91,7%
Interval de temps diag.-tract. (mediana)					25 dies		27 dies	

1. Dones que ja s'havien realitzat una mamografia en els últims 6 mesos

2. Els casos tractats en altres centres dels quals es desconeix la histologia, estadificació o tractament no s'inclouen en el càlcul dels percentatges corresponents.

Programa de Prevenció Càncer de Mama

Novembre'03

N. 14

Editorial:

Tractament hormonal substitutiu. Equilibri entre risc i benefici

El dia 14 de novembre es va celebrar la VIII Jornada sobre el Càncer de Mama a l'àmbit de l'IMAS. La primera taula va versar sobre un tema polèmic: el tractament hormonal substitutiu durant la menopausa (abreujat THS) i la seva relació amb l'increment de risc de desenvolupar un càncer de mama. Aquesta relació ha estat posada en relleu darrerament amb l'aparició de dues publicacions en dues revistes d'alt impacte: la primera, a JAMA de juliol de l'any 2002 (1), descriu els resultats d'un ambiciós assaig clínic controlat i aleatori, el *Women's Health Initiative*, realitzat als EUA, amb una durada prevista de vuit anys i mig i una població d'estudi de 16.608 dones de 50 a 79 anys. La segona, publicada a *The Lancet* l'agost d'aquest any (2), presenta els resultats d'un ampli estudi de cohorts realitzat al Regne Unit, el *Million Women Study*, amb 1.084.000 dones de 50 a 64 anys.

Tres ponents ens van oferir els seus punts de vista sobre el THS en general i sobre aquestes dues publicacions en particular. En primer lloc, la Dra. Dolores Rodríguez Cumplido, metge farmacòleg clínic de la Fundació Institut Català de Farmacologia Clínica de l'Hospital Vall d'Hebron, va realitzar una excel·lent síntesi d'ambdós treballs, conclouent que d'aquests estudis se'n desprèn que els riscos del THS (malaltia coronària, risc d'accident cerebral vascular, tromboembolisme vascular i neoplàsia de mama) superen el benefici (reducció en la incidència de

fractures i en la incidència de neoplàsia de colon), sense arribar a nivells alarmants, però limitant-ne l'ús.

El Dr. Santiago Palacios, president de la *Asociación Española para el Estudio de la Menopausia*, va plantejar dubtes sobre l'aplicabilitat del *Women's Health Initiative* en el nostre medi, donat que el tipus de pacient inclosa en l'estudi difereix de la que habitualment tractem els ginecòlegs a la nostra pràctica clínica habitual. Així, entre d'altres particularitats, destacava que les pacients de l'estudi tenien una mitjana d'edat de 63 anys, molt superior a la de les pacients que aquí reben THS (uns 50 anys). També va plantejar els possibles biaixos que el *Million Women* podia presentar pel que fa a la població sotmesa a THS. La seva conclusió va ser també que en tot cas el THS necessita una indicació clara per a ser aplicat.

Finalment, el Dr. Eduardo Briones Pérez de la Blanca, epidemiòleg de la *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía*, ens va recordar que l'increment de risc observat en aquests treballs ja s'havia intuït en estudis observacionals previs i, per tant, per magnitud i coherència de l'evidència científica existent fins ara sobre el tema, pocs dubtes hi hauria sobre la relació entre THS i risc de càncer de mama. També va insistir que, des de la perspectiva de salut pública i donat el principi de precaució, encara que l'increment de risc no sigui elevat, no és un tractament preventiu que es pu-

gui generalitzar a la població, sobretot tenint en compte que tampoc s'ha demostrat una clara millora en la qualitat de vida.

En les aportacions finals de la taula rodona es va destacar que el risc s'incrementa clarament amb el temps d'ús del THS, per la qual cosa l'aplicació durant molts anys podria no estar justificada. D'altra banda no hi ha dades suficients sobre THS i menopausa precoç, situació en què el THS podria considerar-se més necessari. Com a conclusions de la taula, la moderadora, Dra. Emília Sánchez, metge epidemiòleg de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya, va apuntar la necessitat d'individualització del THS, d'informació a la pacient de les evidències actuals i del principi d'autonomia del pacient quant a decidir l'aplicació del tractament o no.

Ma del Mar Vernet

Servei d'Obstetrícia i Ginecologia i Unitat de Patologia Mamària

Bibliografia:

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.



Teràpia neoadjuvant

La quimioteràpia neoadjuvant es va orientar inicialment als casos diagnosticats de càncer de mama localment avançat (CMLA), perfil de pacients amb mal pronòstic en què l'aplicació de tractaments locals havia demostrat una eficàcia molt limitada. La introducció de la quimioteràpia primària va significar una millora substancial en els resultats d'aquestes pacients, especialment en els casos de càncer inflamatori, en el qual les taxes de supervivència a 5 anys eren inferiors al 4% amb tractaments locals i augmentaven a un 20-70% amb tractament multidisciplinari.

Aquesta consolidada experiència de la quimioteràpia neoadjuvant sobre el CMLA, que partia de principis dels anys 80, ha anat evolucionant al llarg de la dècada dels 90 i ampliant la seva indicació cap als tumors operables. Actualment disposem de molta informació clínica, procedent de potents estudis aleatoritzats, que ens permet situar aquest procediment terapèutic com una pràctica habitual en l'escenari multidisciplinari del tractament del càncer de mama inicial.

Les conclusions més significades dels estudis aleatoritzats de quimioteràpia primària *versus* quimioteràpia adjuvant, podrien resumir-se en uns pocs punts: obtenció d'una taxa alta de respostes clíniques, una taxa baixa de respostes completes patològiques, un efecte afavoridor de la indicació de tractament conservador, una tendència a la infraestadificació (basada en una reducció de la probabilitat d'afectació ganglionar axil·lar) i el fet que no compromet la supervivència global. Hi ha altres aspectes també destacables: la quimioteràpia primària ofereix la possibilitat d'analitzar la sensibilitat *in vivo* del programa escollit, i permet estudiar factors predictius de la resposta. No obstant, és una tècnica amb certes limitacions, com ara el risc de progressió, d'inducció de resistències i el fet que dificulta l'estadificació i també la pràctica de la tècnica del gangli sentinella.

Hi ha diverses qüestions que són encara subjecte de discussió: Quins són els factors predictius de resposta significatius? Hi ha prou informació predictiva actualment per poder escollir un esquema concret de tractament? Pot perdre's informació pronòstica pel que fa a les variables que normalment es fan servir en l'elecció dels programes complementaris? Correm el risc de sobretractar algun subgrup de pacients?

La majoria dels assaigs de tractament preoperatori han intentat correlacionar resposta amb evolució pronòstica;

però hi ha algunes limitacions en aquesta informació. En primer lloc, la dificultat de realitzar una avaluació de resposta clínica útil, que es correlacioni amb la resposta patològica, ja que l'única variable amb un pes pronòstic inconfusible sembla ser la resposta completa patològica. I en segon lloc, la dificultat de qualificar i classificar tot el que no és resposta completa patològica, a fi de determinar, de la forma més precisa possible, la quimiosensibilitat a l'esquema quimioteràpic utilitzat. Durant la dècada dels noranta s'han descrit fins a 6 sistemes diferents de gradació de la resposta patològica (Chevalier 1993, Miler 1994, Sataloff 1995, Honkoop 1998, Fisher 1998, Voler 1999), tots ells diferents, la majoria basats en variables qualitatives i amb una pretesa confirmació del seu significat pronòstic.

Però potser l'element més fosc és el relacionat amb la capacitat predictiva de la resposta a la quimioteràpia primària. S'han estudiat moltes variables predictives fins avui: mida tumoral, receptors hormonals, grau histològic, *status* axil·lar clínic, resposta clínica, factors de proliferació, p53, topoisomerasa II alfa, HER2, Bcl-2, etc. La mida tumoral se sol correlacionar amb la resposta clínica, però no sempre la resposta clínica es correlaciona amb la patològica. En l'estudi ECTO, la lectura de receptors estrogènics negatius és la variable predictiva de resposta completa patològica més determinant, mentre que el grau histològic no té valor predictiu. L'experiència del MD Anderson Cancer Center emfatitza el valor predictiu del receptor estrogènic, i contradiu els resultats d'ECTO pel que fa al grau histològic, ja que descriu una probabilitat significativament més alta d'obtenir una resposta completa patològica en aquells casos qualificats com de grau histològic III. Encara hi ha dubtes raonables quant a la capacitat predictiva a la resposta a la quimioteràpia de variables com l'expressió topoisomerasa II alfa i la mutació p53.

Finalment volia ressaltar la importància de l'anàlisi predictiva dels diversos biomarcadors en els assaigs de tractaments primaris per a, en el futur, seleccionar amb més criteri les pacients tributàries de programes de neoadjuvència.

Ignasi Tusquets

Servei d'Oncologia Mèdica i
Unitat de Patologia Mamària



Càncer de mama i biòpsia selectiva del gangli sentinella. Experiència a l'IMAS

Per al càncer de mama, el factor pronòstic més potent és l'estat dels ganglis axil·lars: la presència de metàstasis regionals disminueix la supervivència a 5 anys en un 28-40%. Per aquest motiu l'estadificació ganglionar aconseguida mitjançant la limfadenectomia axil·lar és una part important del tractament, tant perquè facilita la identificació de les malalties candidates a quimioteràpia, com per l'augment del control regional de la malaltia. És un dels primers tumors en què la teràpia adjuvant va demostrar la seva efectivitat.

Avui dia que les tècniques modernes han fet de la cirurgia conservadora una opció viable per a moltes dones, els principals retrets postquirúrgics fan referència als efectes secundaris de la dissecció axil·lar (parestèsia, seroma, limfedema, etc.). Les malalties sense afectació axil·lar, actualment la gran majoria gràcies a l'aplicació dels programes de cribratge, haurien d'estalviar-se aquests efectes adversos.

La biòpsia selectiva del gangli sentinella (BSGS) ha vingut a solucionar aquest problema, i s'ha convertit en aquest moment en l'estàndard del tractament en els tumors < 3 cm i aixella clínicament negativa.

A l'IMAS es va implementar aquesta tècnica a l'abril del 2001. Fins al juliol del 2003 s'ha aplicat a un total de 208 neoplàsies de mama.

La limfogammagrafia es va aconseguir en el 95% de casos i, d'aquests el gangli sentinella, es va localitzar el 97% de vegades, durant la intervenció.

La mitjana d'adenopaties trobades ha estat d'1,7 (variació de 1-6), nivell I en el 98%.

Resultat negatiu patològic en el 73% dels casos. Per tant, només ha calgut limfadenectomia axil·lar en el 27% de les dones. (fig. 1)

S'han detectat 26 micrometàstasis. En totes menys un cas ha estat l'única adenopatia afecta.

Hi ha hagut 3 falsos negatius, que representen una taxa de l'1,9%.

En 26 ocasions hi ha hagut migració a la cadena mamària interna, essent positiu només en dues.

A totes les dones se'ls ha ofert participar en l'estudi multicèntric "Linfadenectomia axilar completa frente a observación en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela por neoplasia de mama" coordinat pel Dr. Manuel Fraile.

A partir del segon trimestre d'enguany el tractament conservador del càncer de mama + BSGS ha esdevingut una tècnica a realitzar dins el programa de cirurgia major ambulatoria (CMA), fet que s'ha produït en 25 casos.

Aquest any 2003 ha resultat crític en relació a dos dels criteris d'exclusió per a la tècnica de la BSGS, com són els tumors multicèntrics (situats en diferents quadrants de la mama) i les malalties sotmeses a quimioteràpia neoadjuvant: dos articles han qüestionat aquests criteris, amb uns resultats semblants en percentatge d'eficàcia, sensibilitat i falsos negatius.

Ara bé, la petitesa de la mostra fa acollir amb reserves aquests resultats i en tot cas caldrà treballar en aquesta direcció per acumular més experiència, abans de modificar els criteris excloents.

Jordi Solsona

Servei Cirurgia General i
Unitat de Patologia Mamària

Fig. 1: Gangli sentinella afectats

Total casos amb limfogammagrafia: 198
Total casos amb gangli sentinella localitzat: 192

