



Anàlisi de la nostra experiència en la valoració de la sobreexpressió del c-erbB2 i amplifiquació del gen her2/neu en el càncer de mama

La proteïna c-erbB2 pertany a la família de receptors dels factors de creixement epimèrmic. Aquest receptor està codificat per l'oncogen HER2/neu localitzat el braç llarg del cromosoma 17 (17q11.2-q12). La sobreexpressió del receptor és produïda normalment per l'amplifiquació de l'oncogen que el codifica.

Aquesta sobreexpressió/amplifiquació pot ser motiu en l'actualitat de noves propostes terapèutiques. Per aquests motius actualment aquesta determinació en càncer de mama és obligada, ja sigui com a factor predictiu o com a indicador d'una nova possibilitat terapèutica.

La metodologia emprada en els serveis de patologia per a la detecció de la sobreexpressió del receptor c-erbB2 és la tècnica immunohistoquímica, amb anticossos específics, amb unes condicions de treball i metodologia homologades, amb controls de la tècnica adequats i una valoració de lectura correcta.

La determinació de l'amplifiquació de l'oncogen HER2/neu es realitza mitjançant la tècnica d'hibridació in situ fluorescent (FISH), amb una sonda marcada amb un fluorocrom que determina el centromèr del cromosoma 17 i una altra sonda marcada amb un altre fluorocrom, que detecta el locus de l'oncogen HER2/neu. La lectura s'efectua mitjançant un microscopi de fluorescència.

Els resultats obtinguts pel nostre grup en 155 casos de càncer de mama són :

Score (IHQ)	Nombre casos	No amplifiquació (FISH)	Amplifiquació (FISH)	Polisomies (FISH)
0	4	4	0	0
1+	32	32	0	0
2+	81	61	11	9
3+	38	1	36	1
Total	155			

Dels 36 casos considerats com a negatius amb l'estudi immunohistoquímico (IHQ) amb valors de 0 i 1+, en cap cas es va detectar amplifiquació del gen ni polisomies mitjançant la tècnica de FISH.

En 81 casos el score immunohistoquímico va ser de sobreexpressió lleu- moderada (2+) amb valors en 61 casos (75,3 %) no es va demostrar amplifiquació, en 11 casos (13,6 %) si que n'hi havia. En 9 casos (11,1 %) aquesta era deguda a poliploidia.

Dels 38 casos avaluats com a sobreexpressió immunohistoquímica, en 36 (94,7 %) es va demostrar amplifiquació mitjançant FISH, en un cas poliploidia i un altre no va demostrar amplifiquació.

Com a conclusions podem dir que les dues tècniques són complementàries. En primer lloc s'ha d'efectuar la tècnica d'immunohistoquímica

histoquímica valorant els resultats com a primera avaluació de la sobreexpressió.

En la nostra experiència, els casos negatius per IQH no presenten amplifiquació gènica i els casos altament positius, generalment presenten amplifiquació.

En els casos amb una sobreexpressió alta (3+) realitzem la tècnica de FISH com a control de qualitat; però no és realment útil és en aquells casos que presenten una sobreexpressió lleu- moderada (2+) per IQH, que obliga a efectuar la tècnica de FISH per esbrinar si existeix o no l'amplifiquació del gen HER2/neu.

JM* Corominas, M. Salido, T. Baró, F. Solé
Servei d'Anatomia Patològica

Programa de Prevenció Càncer de Mama

Editorial: Grups d'ajuda mútua de càncer de mama

En els darrers anys el càncer de mama s'ha manifestat en el nostre entorn com una de les malalties de més alta incidència entre les dones. La repercussió social i les conseqüències personals, psicològiques i familiars que comporta aquesta malaltia fan necessària una atenció que vagi més enllà dels aspectes mèdics i sanitaris i que cobreixi també qüestions afectives, emocionals i socials.

Som capaços des de l'àmbit sanitari d'abordar la complexitat de tots aquests aspectes?

La multidisciplinarietat amb què avui s'atén aquesta malaltia és una realitat. Dia rera dia els hospitals disposen de millor tecnologia diagnòstica, de programes de detecció precoç i els professionals que hi treballen saben prou bé que per guarir la malaltia es necessiten múltiples accions terapèutiques adaptades a cada dona. També s'han anat incorporant canvis en la gestió per millorar l'eficàcia i aspectes de rapidesa i informació. Malgrat aquests avenços, és segur que durant el tractament de la malaltia es pot passar per diferents fases emocionals que no sempre poden ser compartides amb l'entorn sanitari.

Quan ja s'ha acabat el tractament i es planteja tornar a la vida quotidiana, la família, el treball, els amics, etc. també es troba a faltar propera per parlar amb algú que no sigui la pròpia família, que prou ha fet ja. La possibilitat de compartir les angoixes, els dubtes, les preocupacions amb altres dones que han sofert la mateixa malaltia i que, per tant han passat per situacions semblants, s'ha demostrat que és molt positiva i del tot útil, ja que ajuda a retrobar-se i millorar l'estat d'ànim.

La literatura ens diu que l'ajuda mútua és una condició natural en la persona. Contactar i confiar en d'altres davant d'una situació de malaltia o perill, el fet de compartir, d'intercanviar: **DONAR I REBRE** és un dels principis

mundials d'Ajuda Mútua. Els primers col·lectius i grups d'Ajuda Mútua relacionats amb el càncer apareixen cap als anys 70 sota la tutoria de l'OMS. L'objectiu d'aquest impuls anava encaminat a fer front a la malaltia implicant no sols el personal mèdic i sanitari, sinó també els propis malats.

Els **GAM** ens conformen un grup de persones que comparteixen la mateixa malaltia, són grups de voluntaris que es reuneixen i treballen per ajudar-se mútuament, es transmeten i contrasten informació, intercanvien experiències i es recolzen emocionalment, per millorar la seva situació personal, social i col·lectiva, en definitiva són un recurs comunitari de participació. Els **GAM** en càncer de mama són dels més actius. Donen suport i orientació a les dones afectades de càncer de mama i als seus familiars, perquè s'ajudi millor que les pròpies dones que pateixen la malaltia per reunir-se, parlar de les seves vivències quotidianes, dels seus sentiments i de les seves problemàtiques? què més qualificat per intentar cercar la millor informació, els millors consells, les millors ajudes i en definitiva tot allò que contribueixi a la integració en llurs famílies i en el seu entorn social?

L'èix central que mou les seves activitats és la informació sobre la diagnòstic, la detecció precoç, el tractament, les seqüències físiques i psíquiques que pot provocar la malaltia i la seva superació.

Oferixen un gran ventall de serveis relacionats amb la malaltia: treball de grup, suport psicològic, activitats de recuperació i manteniment físic, serrees informatives, formació de voluntàries, informació de pròtesis, perruques, etc).

Aporten uns clar beneficis personals per a les dones que hi participen, ja que augmenten els coneixements que tenen sobre la malaltia,

adquireixen habilitats per afrontar les dificultats del procés terapèutic i milloren el seu estat emocional al compartir la malaltia.

Tal com es pot llegir en el fulllet del grup Àgata (Associació catalana de dones afectades per càncer de mama), un dels grups més actius de la nostra ciutat i amb el que col·laborem, perquè "és bo compartir les preocupacions, els dubtes i les angoixes amb altres dones que han passat per situacions similars".

També aporten beneficis socials a l'entorn on estan implantats, ja que aconsegueixen una normalització social del càncer de mama, un establir de cost sanitari i social, i sovint el seu treball i les seves exigències són útils per avançar en l'obtenció de millores en l'oferta de Servei Públic de Salut. Fa uns dies la Presidenta de l'Associació de dones afectades per càncer de mama d'Alemanya (Brustkrebs-Initiative EV) ens informava que la seva pressió política ha contribuït a posar en marxa un programa de cribatge. El grup Àgata va aconseguir l'any passat la legalització de la marihuana per a usos terapèutics per part del Parlament de Catalunya.

Per tot això, cal que tot el personal sanitari que estem implicats en la prevenció, el diagnòstic i el tractament del càncer de mama assumim el paper dels grups d'autoajuda com a punt de referència en la lluita contra aquesta malaltia.

Així, doncs, impulsem-ne activament la difusió, amb el convenciment que la seva acció constitueix un pas certament important en la millora de la qualitat de vida de les dones afectades.

Montserrat Casamitjana
Unitat de Prevenció i Registre de Càncer



Informació i comunicació en el càncer de mama

Susan Sontag esmenta en "La malaltia com a metàfora" que la paraula "càncer" sola ja suposa un impacte emocional de tal magnitud que fins i tot pot ser capaç d'accelerar el procés cancerígen.

Uns anys més tard, Jimmie C. Holland, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York, escriu que "l'impacte psicològic del càncer pot ser devastador. Aquesta paraula suscita encara temors de mort, defusió, dependència física i incapacitat per a defensar a les persones estimades".

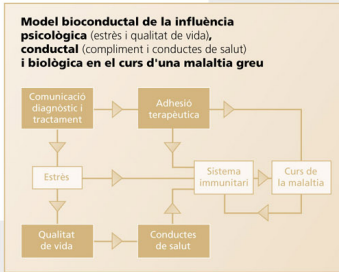
Hansen i col·laboradors, per la seva banda, en un treball publicat a The Lancet el setembre de 2000, troben que l'impacte emocional causat per la mort o la primera admisió hospitalària per càncer o infart de miocardi de la parella o d'un fill és capaç de produir malformacions congènites en el fetus de dones embarassades.

Per altra banda, Mausnell i col·laboradors han demostrat, en un treball publicat a Cancer, els efectes positius que per a la supervivència té, en dones mastectomitzades, el fet de poder eleuvar, en les setmanes següents a la intervenció, una ventilació emocional amb una persona de la seva elecció.

D'acord amb el model que presentem en la figura adjunta, la manera com es comunica un diagnòstic i la relació que s'estableix amb els professionals sanitaris i el pacient al llarg del tractament, poden influir en:

- el grau d'adhesió al tractament
- el grau de malestar i patiment que experimenta
- l'aparició o manteniment en el pacient de comportaments saludables o no saludables (més consum de tabac, alcohol i altres drogues; pitjor alimentació, trastorns del son, etc.). Tot plegat, en certa mesura i en funció de cada circumstància concreta, és susceptible de modular, directament o indirectament, el curs de la malaltia.

Per aquesta raó considerem d'importància primordial la forma com es comunica un diagnòstic, i com s'estableix i segueix un tractament en la pràctica clínica. El fet de manejar amb ofici i sensibilitat la relació amb



la malaltia no és solament una exigència humanitària de metges, professionals d'infèrmeria i altres professionals sanitaris, sinó que, a parer meu, aquest ofici i aquesta sensibilitat constitueixen ja una exigència ètica inherent a tots els professionals de la salut.

Comunicar bé un diagnòstic, informar adequadament sobre un tractament, portar a terme un seguiment de forma correcta, proporcionar suport emocional, potenciar o incrementar els recursos de la pacient per afrontar la seva malaltia, informar amb veracitat i tacte en funció de les demandes de la pacient, constitueixen conductes que, considerades en conjunt, defineixen una estratègia que es pot aprendre, que tots els professionals sanitaris haurien de conèixer i que rep el nom de counselling, terme que no traduiria perquè no n'hi ha cap conceptualment equivalent en la nostra llengua.

Partint del treball d'Eric J. Cassell i fent camí amb els de Lain Entalgo, Chapman i Gravin, Buckman, Maguire i Faulkner, Loser i Melzack, David Callahan i tants d'altres, apareguen en revistes mèdiques de primera línia, i es va configurant poc a poc -poter massa lentament- un món sanitari en el qual l'afectament del patiment, no sols del que té el seu origen en el dolor tissular, sinó també en

suscitat per la vulnerabilitat de la malaltia i els seus acostats, les seves expectatives de pau i la por constituir l'últim objectiu de tota intervenció.

Ramon Bayés
Catedràtic de la Facultat
de Psicologia de la UAB

Bibliografia

- Aznar F, Costa M, Bales R, Cancio J, Magallon M, i Hernández F. El apoyo emocional en hemofilia. 2ª ed. Madrid: Avenir; Beirng, 2000.
- Bayés R. Psicología del sufrimiento y de la muerte. Barcelona: Martínez Roca; 2001.
- Buckman R. Com donar les notícies. Vc, Barcelona: EUNED; 1998.
- Cassell J. The nature of suffering and the goal of medicine. The New England Journal of Medicine 1982; 306, 639-645.
- Holland J.C. Psycho-oncology. New York: Oxford University Press; 1998.
- Maguire P Faulkner A. Communicate with cancer patients: 1 Handling bad news and difficult questions. British Medical Journal 1988; 297, 907-909.
- Maguire P Faulkner A. Communicate with cancer patients: 2 Handling uncertainty, collision, and denial. British Medical Journal 1988; 297, 972-974.
- Spiegel D. Mind matters: group therapy and survival in breast cancer. The New England Journal of Medicine 2001; 345 (26), 1767-1768.



Carcinomes d'interval.

Resultats de la primera ronda

Introducció

Està acceptat que la mamografia és la prova d'imatge d'elecció en els programes de cribatge del càncer de mama. D'altra banda, sabem que la seva sensibilitat no és del 100 %. Això, juntament amb d'altres factors, fa inevitable l'aparició de carcinomes d'interval en els programes de cribatge poblacional per a la detecció precoc de càncer de mama.

Per a la definició, el càlcul de la taxa de detecció i la classificació hem utilitzat la segona edició de les European guidelines for quality assurance in mammographic screening. Així, el càncer de d'interval es defineix com a "càncer primari de mama que es diagnostica entre dues exploracions rutinàries de cribatge, en una dona amb resultat negatiu en la prova de cribatge anterior o amb diagnòstic d'absència de malaltia després d'una exploració addicional d'una anormalitat detectada en el cribatge".

En la primera ronda del cribatge dels districtes de Guat Vella i Sant Martí (1996-1998) s'han detectat 18 carcinomes d'interval en un total de 15.173 dones cribades, que seran les que analitzarem ja que no tindrem els resultats de finalitat de la segona ronda (1999-2000) fins al final del 2002 (un cop acabada la tercera).

Material i mètodes

Quant a la metodologia utilitzada per a la detecció dels carcinomes d'interval, s'ha realitzat de manera personalitzada a partir de la carta d'invitació a la següent ronda i de la investigació dels motius de no participació a la mateixa. En no disposar d'un registre poblacional de tumors,ensem que el nostre sistema, utilitzant la citació personal mitjançant missatgeria, és el que millors resultats proporciona.

La proposta obtinguda ha sigut quasi total: només 240 dones no han contestat. És a dir que, aplicat la taxa de càncers d'interval, podríem estimar que només perdriem un total, 0,3 càncers.

L'anàlisi radiològica dels carcinomes d'interval ha estat realitzada per dos radiòlegs, a doble cec, amb lectura de la mamografia de cribatge i comparant posteriorment amb la mamografia del diagnòstic de malignitat,

consensuat en cas de discordància i classificant els carcinomes d'interval en cinc categories:

1. Fals negatiu, si les troballes de la primera mamografia indiquen l'existència d'una anormalitat sospitosa.
2. Veritable negatiu, quan la mamografia de cribatge és clarament negativa.
3. Signes mínims, si hi existeixen indicis d'anormalitat sospitosa.
4. Carcinoma ocult, quan tant la mamografia de cribatge com la del diagnòstic de malignitat són clarament negatives.
5. No classificable, en cas de no poder comparar ambdues mamografies.

Resultats

D'un total de 15.173 dones cribades en la primera ronda, els 18 carcinomes d'interval representen una taxa d'1,2 per mil dones en els dos anys. D'aquests, 5 apareixen abans de 12 mesos i 13 en el segon any, amb una taxa del 0,34 i 0,86 per mil respectivament. Com a referent s'ha utilitzat el UK NHS Breast Screening programme que presenta la mateixa taxa en els dos anys.

El motiu pel qual aquestes dones es varen realitzar mamografia fora del programa de cribatge fou, en 13 dels 18 casos, l'anormalitat clínica detectada per elles mateixes, 3 dones es varen realitzar mamografia per indicació mèdica (control anual) sense presentar clínica evident i dels 2 casos restants en desconecim el motiu.

L'edat de més incidència ha estat la compresa entre els 55 i 59 anys, amb 9 dones (50 %), 3 dones entre els 50 i els 54 anys (17 %) i 6 dones entre els 60 i els 64 anys (33 %). En canvi, en els càncers detectats en la primera ronda del nostre programa, tenim que l'edat de més incidència ha estat entre 60 i 64 anys, un 55 %, un 26 % s'han diagnosticat en dones amb edat compresa entre els 50 i els 54 anys i només un 19 % corresponen a dones entre els 55 i els 59 anys.

Histològicament, el tumor predominant ha sigut el carcinoma ductal infiltrant en un 72 % dels casos, i cas ha sigut carcinoma intra-

ductal, i carcinoma lobel·lar infiltrant, i carcinoma tubular i de 2 es cas en desconecim la histologia. Aquestes troballes són superposables als càncers diagnòstics dins del programa de cribatge, on un 68 % han resultat carcinoma ductal infiltrant. Pel que fa al grau histològic, entre el grau II i el grau III, s'han diagnosticat un 69 % dels casos.

Si comparem aquests dades amb els càncers trobats en la primera ronda del nostre programa, veiem que un 85 % han sigut de grau I i II, i només un 9 % eren de grau III. En la grandària tampoc hem trobat diferències significatives en relació als càncers diagnòstics en el programa de cribatge. El més petit és de 7 mm i el més gran de 65 mm. Clínicament l'estadi predominant ha estat el II, que s'ha diagnosticat en 18 casos (56 %). Els càncers diagnòstics en el nostre programa s'han presentat en un 51 % en estadi I. Radiològicament s'han classificat 10 casos (56 %) com a veritables negatius, 3 amb signes mínims, 4 (17 %) no classificables, 1 (5,5 %) fals negatiu i no hem trobat cap carcinoma ocult.

L'existència de carcinomes d'interval dependrà de múltiples factors, com el patró parell dels mamògrafs, les característiques del tumor, la qualitat de l'equipament i dels professionals i les pròpies característiques del cribatge (edat de la població diana, interval entre cribatges, única o doble projecció mamogràfica, lectura simple o a doble cec, etc.).

La monitorització i anàlisi dels carcinomes d'interval mitjançant el seguiment de totes les dones sotmeses a cribatge, és un bon sistema per avaluar la sensibilitat del programa i serveix també com a garantia de qualitat del mateix. Des d'un punt de vista radiològic cal remarcar la seva importància com a part de la formació del personal tècnic.

Tanmateix té l'inconvenient de ser un indicador que apareix molt tard, ja que hem esperat que estigués la següent ronda per evitar perdre algun cas.

Juan Martínez Orfila
Servei de Radiodiagnòstic