



Tractament del càncer de mama dins d'un programa de Cirurgia Major Ambulatòria

L'aplicació dels programes de cribatge del càncer de mama ha modificat l'estadificació de les dones diagnosticades a les unitats de patologia mamària, cosa que ha permès la generalització de la cirurgia conservadora en el tractament del càncer de mama.

Aquest fet, juntament amb l'aplicació en els tumors mamaris infiltrants de la biòpsia selectiva del gangli sentinella (BSGS), ha permès considerar el tractament d'aquesta patologia mitjançant la inclusió dins d'un programa de cirurgia major ambulatòria (CMA). Però aquests programes de CMA presenten com a principal punt feble el seguiment adequat a domicili de l'estat del malalt, en part per la impossibilitat de contactar telefònicament amb tots els malalts i també per la pròpia subjectivitat del pacient, per la manca de criteri professional sanitari, a l'hora de valorar i saber transmetre adequadament les possibles complicacions de la cirurgia.

Per aquest motiu, vàrem decidir establir un protocol d'actuació conjunta amb els equips d'Atenció Primària (AP) de la nostra àrea d'influència, amb els següents objectius: 1.-garantir el *continuum* assistencial a les malaltes incloses en el programa de CMA de la neoplàsia de mama i 2.- afavorir la cooperació/coordinació entre nivells assistencials.

La població diana han estat totes les pacients del programa de cribatge de càncer de mama de la nostra àrea d'influència (4 districtes municipals de la ciutat de Barcelona, 51.056 dones) incloses en el programa de CMA i que

requerissin seguiment del seu problema de salut a domicili.

L'any 2003 el Consorci Sanitari de Barcelona-CAT SALUT va pactar amb tots els proveïdors sanitaris de Barcelona el protocol PREALT, que és un instrument que orienta els processos i circuits que han de seguir els pacients donats d'alta en un hospital d'aguts i que necessiten control i seguiment domiciliari del seu problema de salut. Aprofitant aquesta circumstància es varen incloure en els processos de CMA la neoplàsia de mama (cirurgia conservadora +/- BSGS), i es constituí una taula paritària de coordinació amb els responsables de cada nivell assistencial i proveïdor de servei, amb l'objectiu de pactar circuits de derivació a l'alta, criteris d'inclusió, protocols d'actuació comuns i consensuats, formació continuada i designació de referents en cada nivell assistencial i institució participant.

El circuit dissenyat és el següent: La setmana anterior a la intervenció es notifica a cada centre el llistat de pacients incloses en el programa. El dia de la intervenció, després de la cirurgia, l'alta mèdica d'infermeria i social és enviada a cada referent per a confirmar i alhora planificar l'atenció domiciliària. A les 24 hores de la cirurgia, l'AP realitza la primera de les visites a domicili seguint el protocol pactat, disposant de telèfons de contacte dels referents hospitalaris per a qualsevol consulta o dubte.

D'octubre del 2003 al març del 2004, de les 91 neoplàsies de mama tractades quirúrgicament al nostre hospital,

72 reuneixen els criteris d'inclusió per a ser candidates al programa de CMA, i finalment se n'hi varen incloure 65.

Les tècniques quirúrgiques practicades foren 12 tumorectomies per carcinoma intraductal i 53 tumorectomies+BSGS per carcinoma infiltrant.

Hi ha hagut un únic reingrés per hematoma (1/65), en el qual va caldre drenatge, en una malalta que havia rebut tractament amb anti-tamoxifens fins pocs dies abans de la cirurgia, la qual cosa representa un índex de l'1,5 %.

L'índex de substitució global ha estat del 90% (65/72).

Per tant, podem afirmar que:

- 1.-El treball basat en un model d'actuació compartida permet traspasar les barreres *-transmural care-* i de jerarquitització entre nivells assistencials, aconseguint de trobar espais de convergència i complementarietat que optimitzin els recursos existents.
- 2.-En el tractament conservador del càncer de mama hem assolit un alt índex de substitució de l'ingrés hospitalari, sense incrementar la morbiditat.
- 3.-La neoplàsia de mama és una patologia que ha de ser inclosa en els programes de CMA.

Jordi Solsona
Servei de Cirurgia General

Programa de Prevenció Càncer de Mama

Maig'04

N. 15

Editorial: Hormonoteràpia adjuvant de continuació en càncer de mama operable

Durant cinc anys i fins a la data d'avui el tamoxifèn ha representat el tractament hormonal adjuvant estàndard en casos de càncer de mama operable amb receptors hormonals positius, independentment de l'edat i de l'estadi. Aquest tractament proporciona una reducció del risc de recaiguda d'un 47% i d'un 26%¹ del risc de mort. La relació risc/benefici de perllongar més temps el tamoxifèn és incerta, ja que els assaigs internacionals orientats a respondre aquesta qüestió estan encara oberts, o tenen resultats poc encoratjadors². La pèrdua d'eficàcia del tamoxifèn és probablement conseqüència d'una progressiva pèrdua de la seva capacitat antagonista, que comporta un domini de la seva activitat agonista. Hi ha un creixent interès per a resoldre els mecanismes moleculars implicats en la resistència al tamoxifèn. La demostració de l'eficàcia dels inhibidors de l'aromatasa en el càncer de mama avançat hormonodependent ha permès incorporar aquest grup de fàrmacs a l'escenari d'investigació d'adjuvança en pacients postmenopàusiques en diferents seqüències i períodes d'administració. El *National Cancer Institute of Canada*, juntament amb diversos grups cooperatius internacionals, han portat a terme un estudi aleatoritzat en fase III a gran escala, doble cec, en dones postmenopàusiques diagnosticades de càncer de mama en estadis inicials, on es compara l'efecte de cinc anys de letrozole *versus* placebo després dels cinc anys de tamoxifèn, considerats fins a la data d'avui com a tractament estàndard³. En aquest estudi s'han reclutat més de cinc mil pacients postmenopàusiques amb re-

ceptors hormonals positius. Es va definir com a objectiu primari la supervivència lliure de malaltia, i com a objectius secundaris la supervivència global, taxa de càncer de mama contralateral, tolerància i qualitat de vida.

El primer estudi intermedi planificat es va desenvolupar amb una mitjana de seguiment de 2,4 anys, i en aquell moment va poder contrastar-se una diferència significativa de la supervivència lliure de malaltia a favor de les pacients que van rebre letrozole de continuació. Es va constatar una reducció de risc de recaiguda global d'un 43% (p=0.00008), d'un 40% (p=0.003) en casos amb ganglis positius i d'un 53% en ganglis negatius (p=0.005). Un aspecte important en l'anàlisi de resultats és el que fa referència a la reducció de risc de càncer de mama contralateral, que es va estimar en un 46%, fet que obre expectatives respecte al potencial quimiopreventiu d'aquest inhibidor de l'aromatasa. Les diferències en efectes adversos podrien concretar-se en una menor incidència de sagnat vaginal i una tendència més elevada a l'osteoporosi en el grup de letrozole. Tenint en compte aquests resultats, el comitè d'investigadors va decidir recomanar obrir l'assaig, bloquejar el doble cec i donar oportunitat a les pacients amb placebo de canviar a letrozole. Aquest tancament primerenc de l'estudi es va portar a terme en un moment en què encara no s'observaven diferències significatives en supervivència global (96% versus 93.6%; hazard ratio 0.76; p=0.25); però cal destacar que aquesta diferència absoluta, que afavoreix el grup de letrozole, és el resultat final (en el moment del tancament de l'estudi)

d'una diferència que ha anat incrementant-se al llarg de cada un dels intervals anuals (any 1: 0.1%, any 2: 0.3%, any 3: 0.8%, any 4: 2.4%).

En resum, una segona seqüència amb letrozole després del tractament de cinc anys amb tamoxifèn proporciona un clar benefici com a tècnica adjuvant en aquelles pacients postmenopàusiques amb receptors hormonals positius. Potser el punt més feble de l'estudi és la falta d'informació respecte a la toxicitat a llarg termini, i la dificultat conceptual de definir el temps òptim d'administració del letrozole en la seqüència de continuació. Respecte al primer punt, és evident que els autors de l'estudi mantenen la monitorització d'efectes adversos en tota la sèrie, fet pel qual les dades de seguretat a llarg termini es concretaran en un futur immediat. Respecte al segon punt, és inqüestionable que l'administració d'una segona seqüència de letrozole, com a mínim durant 3 anys, provoca un benefici en la reducció de risc de recidiva, però no podem afirmar en aquest moment, i serà difícil concretar-ho, si cinc anys seran millor que tres.

Bibliografia

- 1 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
- 2 Peto R. Five years of tamoxifen or more?. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1791-3.
- 3 Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1793-1802.

Ignasi Tusquets
Servei d'Oncologia Mèdica



Càncer de mama en la dona gran

Actualment l'esperança de vida en les dones dels països desenvolupats supera els 82 anys, i ja sabem que l'edat és un factor de risc de càncer de mama. En el nostre registre de tumors hem pogut constatar que la mediana d'edat dels nostres casos incidents és de 62 anys, dada superposable al que reflecteixen la majoria de registres europeus i nord-americans. Entre un 30% i un 40% dels casos incidents corresponen a edats superiors als 69 anys. És coneguda la variació fenotípica del càncer de mama en funció de l'edat. La probabilitat d'expressió hormonodepenent és progressivament més alta a mesura que avancem en grups d'edat.

Després d'aquesta petita introducció epidemiològica, cal destacar tres observacions puntuals respecte a la dona gran diagnosticada d'un càncer de mama: 1) la supervivència global observada experimenta una reducció significativa en el grup de dones de més de 70 anys; 2) hi ha una tendència a infractuar la dona gran a qui es diagnostica aquesta malaltia; 3) no hi ha evidència clínica de com s'ha de tractar un cas de càncer de mama en una dona gran, sobretot pel que fa a tractaments quimioteràpics adjuvants.

L'actualització de la metaanàlisi d'Oxford (dades no publicades) posa en evidència que tan sols un 4% de les pacients incloses en assaigs clínics aleatoritzats de quimioteràpia adjuvant superaven els 70 anys. Com a conseqüència d'aquesta falta d'evidència, guies internacionals com NCCN es posicionen en el sentit que no hi ha dades suficients per poder fer una recomanació específica de quimioteràpia adjuvant en pacients amb més de 70 anys, motiu pel qual insten a individualitzar-ne la indicació en funció de les condicions de comorbiditat. Una consideració important és que l'envelliment no és un fet estrictament cronològic, sinó que hi intervien aspectes molt diversos relacionats amb l'estat funcional i cognitiu, els quals han de tenir-se en compte de forma individualitzada per a

definir un subjecte ancià. Hi ha instruments senzills de valoració geriàtrica que permeten estimar l'estat general i funcional d'un individu ancià i també les possibilitats i riscos potencials de qualsevol instrument o pla terapèutic que vulgui establir-se. Estandarditzar una valoració funcional podria evitar aquesta tendència sistemàtica a programar plans terapèutics subestàndards en les pacients anyenques, tant pel que fa a tractament local com sistemàtic i, per tant, a corregir-ne presumiblement les expectatives de supervivència.

Els grans grups cooperatius orientats a la investigació clínica del càncer de mama ja plantegen en aquest moment assaigs clínics específicament dissenyats per a pacients anyenques amb la inclusió de paràmetres funcionals i d'estat general. Aquests estudis permetran, a la llarga, definir una evidència fins ara vetada a aquest grup de pacients.

Conclusions: L'esperança de vida als països desenvolupats supera els 80 anys, la incidència de càncer de mama augmenta amb l'edat, i sabem que una tercera part dels casos diagnosticats són en dones de més de 70 anys. La supervivència observada en aquesta població és més baixa que en edats més joves, fet que podria ser conseqüència d'una tendència a indicar tractaments subòptims. Cal valorar i qualificar l'estat funcional de les pacients a fi d'indicar els tractaments en funció d'aquesta valoració i no pas basats únicament en l'edat. La conscienciació actual dels professionals ha afavorit la posada en marxa d'assaigs clínics específics que cobriran la falta d'evidència que tenim en aquest moment.

Ignasi Tusquets

Servei d'Oncologia Mèdica



Variabilitat i precisió en la interpretació de la mamografia de cribratge (Estudi VILMA)

Tant en la pràctica clínica habitual com en el context d'un programa de cribratge de càncer de mama, els radiòlegs difereixen, a vegades substancialment, en la interpretació de les mamografies i també en la recomanació diagnòstica que s'ofereix a les dones. Diversos articles retrospectius han estudiat la precisió (sensibilitat i especificitat) i la variabilitat (concordança entre radiòlegs) en la lectura de la mamografia de cribratge. L'objectiu d'aquests estudis

és trobar associacions entre la precisió i/o la variabilitat del resultat de la lectura de mamografies i diferents conjunts de variables predictorades associades: l'experiència dels radiòlegs, algunes característiques pròpies de la dona (p.ex.: edat, THS, menopausa, antecedents personals de patologia mamària...), característiques radiològiques relacionades, etc.

En l'estudi VILMA (Variabilitat i precisió en la interpretació de la mamografia de cribratge) s'ha agafat una mostra aleatòria estratificada de 200 mamografies del programa poblacional de càncer de mama de l'IMAS i s'ha passat a un conjunt de 28 radiòlegs de tot Catalunya, seleccionats per raó del seu nivell d'experiència, perquè les llegeixin i classifiquin mitjançant el sistema descriptiu de classificació BI-RADS. La mostra incloïa un 15% de càncers i els diagnòstics, tant positius com negatius, havien estat validats a través del programa. Les 200 mamografies han estat llegides en dues fases (150 mamografies en cada fase), de manera que hi ha hagut un total de 100 mamografies que han estat llegides dues vegades. Els radiòlegs participants desconeixien tant el disseny de l'estudi com la proporció de mamografies de cada resultat. Tampoc no sabien que llegien dues vegades una part de les mamografies. La lectura d'una mamografia es considera negativa quan el resultat del BI-RADS és I o II, mentre que es considera positiva quan el resultat del BI-RADS és III, 0, IV o V.

Com a resultats preliminars de la primera fase (primeres 150 lectures) s'ha avaluat en primer lloc la concordança entre els radiòlegs. La classificació de les lectures segons els diferents BI-RADS es pot veure a la taula 1. En el grup de dones amb càncer la concordança observada va ser relativament baixa ($k=0.22$), fet que s'explica bàsicament per la discrepància en les categories més ambigües, és a dir, el BI-RADS 0 (incert) i el BI-RADS III (probablement benigne), així com per l'elevat percentatge de falsos positius (36.2%). En el grup de dones sense càncer, la concordança va ser acceptable ($k=0.44$).

TAULA 1.

	Percentatge de lectures		
	Dones amb càncer*	Dones sense càncer	Total de dones
	%	%	%
BI-RADS I y II	17,8	63,7	57,7
BI-RADS III	9,6	19,8	18,4
BI-RADS 0	13,0	9,1	9,6
BI-RADS IV	38,8	6,9	11,1
BI-RADS V	20,9	0,4	3,2
Total	100,0	100,0	100,0

* Dones a qui després de les exploracions addicionals se'ls va diagnosticar càncer de mama

Posteriorment, també s'ha efectuat una avaluació preliminar de l'efecte de la doble lectura en la interpretació de les mamografies, comparant la lectura simple, on un únic radiòleg llegeix les mamografies, i la doble lectura, on dos radiòlegs de forma independent llegeixen la mateixa mamografia. La doble lectura va ser avaluada tenint en compte totes les possibles parelles d'entre els 28 radiòlegs (378 parelles) i es va calcular a través de

la suma dels percentatges on hi havia acord dins de cadascuna de les categories del BI-RADS. La concordança en el grup de dones amb càncers va ser del 41.4%, mentre que entre les dones sense càncer va ser del 62.6%. Els resultats de la precisió en la lectura simple i la doble lectura es poden veure a la taula 2.

Mesures de precisió	Mesures mitjanes per a la lectura simple i la doble lectura		
	Lectura simple	Doble lectura	Diferència
Sensibilitat	82%	94%	12%
Especificitat	64%	51%	-13%
VPP	26%	23%	-3%
VPN	96%	98%	2%
Quocients de versemblança			
Positiu	2,27	1,90	-0,37
Negatiu	0,28	0,13	-0,15

La lectura simple va ser avaluada mitjançant 4.200 lectures (28x150)

La doble lectura va ser avaluada mitjançant 56.700 lectures (378x150)

Considerant els resultats dels radiòlegs mitjançant la doble lectura, la sensibilitat s'incrementa en un 12% i l'especificitat disminueix en un 13%.

Tanmateix, com que la proporció de càncers de la mostra és superior al nombre de casos incidents habitual en un programa de detecció precoç del càncer de mama, el nombre de resultats positius en la mostra s'explica que sigui superior a l'esperat i, per tant, també el nombre de falsos positius. Per això s'observa una baixa especificitat en comparació al que seria esperable en un programa de cribratge de càncer de mama. Val a dir, també, que la pràctica real de la doble lectura comporta la intervenció d'un tercer radiòleg o el consens dels dos lectors, circumstància que sens dubte corregeix aquesta disminució de l'especificitat generada per la doble lectura.

Actualment, en l'estudi VILMA s'ha completat definitivament la fase de lectura de les mamografies i estem procedint a l'anàlisi de tota la informació, la qual estem segurs que aportarà dades d'indubtable interès en relació a aquest rellevant tema.

Eduard Molins *, Francesc Ferrer **, Xavier Castells *, Teresa Maristany **, Francesc Macià *, Marta Riu *.

* Servei d'Avaluació i Epidemiologia Clínica

** IDIMAS