

El Càncer

**La situació actual de la recerca del càncer infantil, el càncer
colorectal i el càncer de mama**

Pseudònim: Cèl·lules Natural Killers

**TREBALL DE RECERCA
DEPARTAMENT DE BIOLOGIA**

09/12/2019

Agraïments

A la tutora d'aquest Treball de Recerca, _____, per tanta ajuda proporcionada i per haver confiat en nosaltres i en que aquest treball sortiria endavant.

A la Dra. Francesca Mateo per atendre'ns al laboratori de l'ICO, ensenyar-nos-el, i deixar-se entrevistar.

Al Dr. Diego Arango per rebre'ns al laboratori del VHIR, ensenyar-nos-el i deixar-se entrevistar.

Al Dr. Miquel Segura per permetre'ns realitzar una pràctica de laboratori amb cèl·lules canceroses infantils als laboratoris del VHIR i per tant poder completar la nostra part pràctica del treball.

Resum

Aquest Treball de Recerca grupal tracta sobre el càncer i quina és la seva situació de recerca actual.

Per a realitzar aquest treball hem cercat informació sobre el càncer per tal de conèixer més a fons aquesta malaltia, per tant, en aquest Treball de Recerca es pot trobar què és el càncer, els tipus més freqüents, el percentatge de població que l'acostuma a patir, en quin continent és més freqüent i en quin dels dos sexes és més freqüent patir-ho.

També consta de la informació sobre com es forma el càncer, l'etiologia d'aquest, els mètodes de diagnòstic que hi ha, com es tracta i els efectes secundaris dels tractaments, com es financen les investigacions del càncer i les investigacions que hi ha actualment. A més a més, també hi ha les entrevistes que vam fer amb la Doctora Francesca Mateo i amb el Doctor Diego Arango. En la nostra part pràctica vam fer una pràctica de laboratori al VHIR en la qual vam utilitzar cèl·lules de càncer infantil, la qual està completa amb fotografies en aquest treball.

Finalment es troben les imatges de la visita que vam fer als laboratoris de l'ICO per fer l'entrevista a la Doctora Mateo, notícies relacionades amb el càncer i l'entrevista sencera de la Doctora Mateo.

Abstract

This Research Project is about the cancer and which is his situation of ongoing research.

To realise this work we have sought information on the cancer for such to learn more about this sickness, therefore, for this Research Project you can find what is the cancer, the most frequent types, the percentage of the populace that accustoms it at suffering, at which continent is more frequent and at which of the two sexes is more frequent to suffer it.

Also, it features of the information on how forms the cancer, the etiology of this, the methods of diagnostic that there has, how treats and the secondary effects of the treatments, how finance the investigations about cancer and the investigations that there are at present. In addition, also there are the interviews that we did with the Doctor Francesca Mateo and with the Doctor Diego Arango. On our practical part we did a practice of laboratory at the VHIR on we utilised cells of childish cancer, which is complete with photographs and continuum in this project.

Finally, you can find the footage of the visit that we did at the laboratories of the ICO to do the interview at the Doctor Mateo, news related to the cancer and the whole interview with the Doctor Mateo.

Resumen

Este Trabajo de Investigación grupal trata sobre el cáncer y cual es su situación de investigación actual.

Para realizar este trabajo hemos buscado información sobre el cáncer con tal de conocer más a fondo esta enfermedad, por tanto, en este Trabajo de Investigación se puede encontrar qué es el cáncer, sus tipos más frecuentes, el porcentaje de población que lo acostumbra a sufrir, en qué continente es más frecuente y cual de los dos sexos lo sufre más.

También consta de información sobre cómo se forma el cáncer, su etiología, los métodos de diagnóstico que hay, como se trata y los efectos secundarios de los tratamientos, como se financian las investigaciones y cuales hay actualmente. Además, también se pueden encontrar las entrevistas que realizamos a la Dra. Francesca Mateo y al Dr. Diego Arango. En nuestra parte práctica realizamos una práctica de laboratorio en el VHIR en la que utilizamos células de cáncer infantil, la cual podréis encontrar completa.

Finalmente se encuentran las imágenes de la visita que realizamos a los laboratorios del ICO para la entrevista con la Doctora Mateo, noticias relacionadas con el cáncer y la entrevista completa de la Doctora Mateo.

ÍNDEX

1.	Introducció.....	pàg. 10
1.1.	Objectius.....	pàg. 10
1.2.	Hipòtesis.....	pàg. 10
1.3.	Presentació.....	pàg. 11
2.	Què és el càncer?.....	pàg. 13
2.1.	Quins són els tipus més freqüents?.....	pàg. 13
2.2.	Quin percentatge de població el pateix?	pàg. 13
2.3.	En quin continent és més freqüent.....	pàg. 14
2.4.	Quin sexe el pateix amb més freqüència?.....	pàg. 15
3.	Com es forma el càncer?.....	pàg. 17
4.	Etiologia del càncer.....	pàg. 19
5.	Mètodes de diagnòstic.....	pàg. 23
6.	Com es tracta?.....	pàg. 27
6.1.	Efectes secundaris.....	pàg. 29
7.	Com es financen les investigacions?.....	pàg. 36
8.	Investigacions que s'estan fent avui dia.....	pàg. 43
8.1.	Científics han descobert un fàrmac que podria ser eficaç contra la majoria dels càncer.....	pàg. 43
8.1.1.	Com funciona?	pàg. 43
9.	Entrevista a la Dra. Francesca Mateo de l'ICO.....	pàg. 47
10.	Visita al VHIR i entrevista Diego Arango.....	pàg. 51
11.	Part pràctica: cultiu de cèl·lules de càncer infantil.....	pàg. 55
12.	Conclusions.....	pàg. 64
13.	Annex amb fotografies de la visita al ICO.....	pàg. 67
14.	Annex amb articles sobre el càncer.	pàg. 77
15.	Entrevista complerta Dra. Francesca Mateo.....	pàg. 86
16.	Webgrafia	pàg 102

1. Introducció.

1.1. Objectius.

Per tal d'assolir uns bons resultats en el nostre treball de recerca, ens vam marcar uns objectius clars les tres els quals vam haver de seguir per aconseguir l'èxit.

Aquests objectius són els següents:

- En la part teòrica:
 - Entendre què és el càncer.
 - Saber a quin tipus de persones afecta amb més freqüència. (valors que el predisposen).
 - Conèixer quins són els mètodes actuals per tal de trobar-lo i eliminar-lo, i la seva eficàcia.
 - Conèixer investigacions que s'estan fent avui dia i com estan evolucionant les recerques.
- En la part pràctica:
 - Entrevistar científics que estiguin investigant sobre temes relacionats amb el càncer, ja sigui la seva cura, quins mecanismes fa servir, o quines diferències hi ha entre tumors diferents.

1.2. Hipòtesis.

Actualment, la recerca en càncer va avançant.

1.3. Presentació

Hem escollit aquest tema perquè el càncer ens ha afectat de prop a través d'un familiar i a les tres ens agradava la idea d'aprofundir en aquest tema i poder veure perquè es produeix, en quina època de la nostra vida és més fàcil que ens afecti o fins i tot, per veure en quin sexe és més freqüent.

2. Què és el càncer?

El càncer és un tipus de mutació produïda per una modificació en el material genètic produint canvis als gens. És la reproducció desmesurada d'una cèl·lula amb la consegüent expansió pel propi cos a través de l'organisme hoste. En un primer lloc, quan el tumor és detectat en un únic lloc parlariem d'un tumor benigne i en el cas que s'hagués expandit pel cos estariem parlant d'un tumor maligne.

És un dels principals casos de morbiditat.

2.1. Quins són els tipus més freqüents?

Segons l'informe del SEOM, els càncers més freqüents al 2019 en Espanya seràn:

- El càncer de còlon i recte amb uns 44.937 casos nous (del qual es parla en el TR de l'Aina),
- el càncer de pròstata amb 34.394 casos nous,
- el de mama amb 32.536 casos nous (el qual es parla en el TR de la Lidia),
- el de pulmó amb 29.503 casos nous,
- i el de bufeta urinària amb 23.819 casos nous.

2.2. Quin percentatge de població el pateix?

Segons estudis fets per la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) el gener del 2018 van publicar que l'any 2017 van sortir uns 228.482 casos nous augmentant un 71% en les últimes dècades i, que, pel 2035 s'estimen que sortiran entre 315.413 i 24.000.000 casos nous i segueix sent una de les principals causes de mort.

Els càncers diagnosticats més freqüents a Espanya l'any 2017 són el colorectal (34.331 casos), segut del de pròstata (30.076 casos), el càncer de pulmó (26.450 casos), el de mama (26.370 casos), el de bufeta urinària (14.677 casos) i finalment el d'estómac (8.284).

Els tumors més freqüents en homes publicat per la SEOM són el de pròstata, pulmó, colorectal i bufeta urinària amb 30.076, 23.398, 20.621 i 12.364 casos respectivament i en les dones només cal destacar dos, el de mama i el de colorectal amb 26.370 i 13.711 casos respectivament segut del càncer d'úter el qual té 5.473 casos.

A Espanya, en els últims 20 anys el càncer ha augmentat, ja que han millorat les tècniques de detecció precoç i ha augmentat l'esperança de vida. Aquest últim factor és molt important, ja que amb l'envelliment s'hi afavoreix al desenvolupament de tumors per una acumulació d'exposició a factors de risc.

2.3. En quin continent és més freqüent.

Cada any moren al voltant de 8,2 milions de persones per culpa del càncer.

El 70% de les morts per culpa del càncer registrat per la OMS al 2012 van ser a l'Àfrica, a l'Àsia a l'Amèrica Central i, a Sudamèrica.

Respecte al números de casos de morts (14.1 milions) a Àsia es registren el 48%, a Europa el 24.2%, a Amèrica el 20.5%, a Àfrica el 6% i, a Oceania l'1.1%.

Mirant els números de morts per càncer (8,2 million) ha Àsia trobem el 54.8% de casos, a Europa el 21.5%, a Amèrica el 15.8%, a l'Àfrica trobem el 7.2% de casos i finalment a l'Oceania el 0.7%

Amb aquests percentatge es pot veure que en els continents amb esperança de vida més elevada hi ha una major probabilitat de patir càncer. Això és degut a que es viu més, afavorint a l'aparició d'algun tumor i, per tant, tenir una major probabilitat de morir per aquesta malaltia.

2.4. Quin sexe el pateix amb més freqüència?

Cada tipus de càncer és diferent, així com el perfil de les persones que afecta. Per exemple, el càncer de pulmó és més comú en persones fumadores que en no-fumadores, però no hi ha cap càncer en si que tingui una predominància en homes o en dones. Es podria dir que el càncer és una malaltia que afecta als dos sexes per igual, ja que per exemple el càncer de pròstata només afecta a homes, però el d'ovaris només afecta a dones.

S'han fet diversos estudis per veure si tenia cap distinció, però s'ha trobat que no ja que depèn de les circumstàncies i el tipus de vida de cada individu, la seva alimentació, la seva genètica, i altres factors ambientals. No hi ha exactament el mateix nombre de dones que d'homes víctimes del càncer, però quan es parla de xifres tant elevades amb una diferència tan petita es diu que són iguals.

El càncer és una malaltia que no distingeix de gèneres i per tant els dos tenen les mateixes possibilitats de patir-lo.

3. Com es forma el càncer?

Per poder entendre com es pot produir el càncer, primerament hem de conèixer què és el cicle cel·lular.

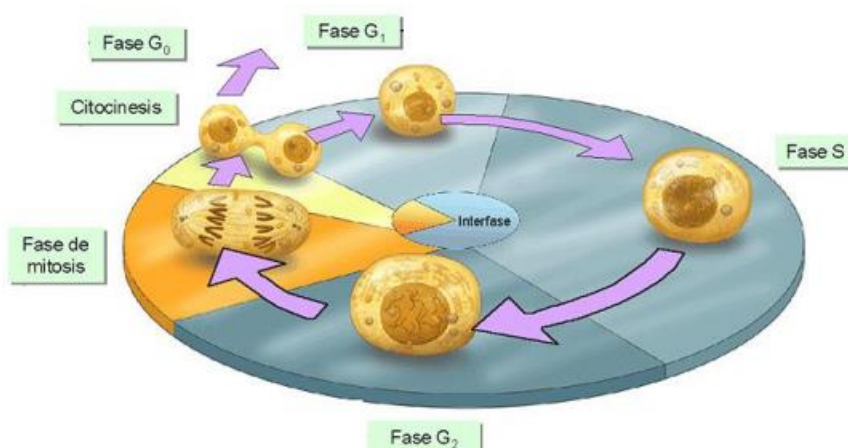
Segons els apunts que hem treballat a primer de Batxillerat d'Xtec, el cicle cel·lular és la seqüència de fenòmens que tenen lloc en la vida de la cèl·lula, des que s'origina fins que entra de nou en divisió per donar lloc a dues cèl·lules filles noves.

Les cèl·lules controlen amb molta precisió la durada del cicle cel·lular i la freqüència de la divisió. De vegades, però, perden el control i es converteixen en cèl·lules tumorals o canceroses, que es divideixen d'una manera excessiva i incontrolada i formen tumors que s'escampen i destrueixen el teixit o l'òrgan en què s'han originat. En estats molt avançats es produeix la metàstasi del càncer quan aquestes cèl·lules mutants passen a la sang i formen tumors en altres òrgans diferents al qual s'han originat.

Avui es creu que el càncer pot estar provocat per canvis en els gens encarregats de regular el cicle cel·lular, els oncogens. Determinats agents químics, radiacions, o fins i tot alguns virus o bacteri, poden desencadenar la transformació de les cèl·lules normals en cèl·lules tumorals. Aquests agents són els anomenats agents cancerígens.

Per tant, podem establir que el càncer es produeix quan el cicle cel·lular "falla" en una cèl·lula i aquesta muta, de manera que totes les cèl·lules que es produeixen a partir d'aquesta són

mutants i es divideixen sense control, envaint l'organisme.



Imatge 1. Imatge extreta de blocs xtec Tema 3.

4. Etiologia del càncer.

El càncer és el resultat de dos processos successius, la proliferació no controlada de un grup de cèl·lules i l'adquisició d'aquestes cèl·lules de la capacitat invasiva que les permet migrar y colonitzar altres teixits i òrgans produint metàstasi.

Una bona prevenció és molt important per disminuir el risc de càncer i la detecció sistemàtica per el diagnòstic precoç del càncer.

En la etiologia del càncer hi han factors d'origen endogen i factors d'origen exogen.

- Origen endogen

Factors genètics: La majoria de càncers son conseqüència de canvis o mutacions en el ADN de les cèl·lules. Hi ha varis tipus d'alteracions genètiques que predisposen al desenvolupament tumoral, com ara

1. Delecions de regions cromosòmiques. Consisteixen en la pèrdua d'un segment del cromosoma.
2. Mutacions puntuals.
Insercions o delecions, que consisteixen el l'addició o l'eliminació, respectivament, d'un parell de parell de nucleòtids o de més.
Substitucions de bases, que consisteixen en el canvi d'un sol nucleòtid per un altre
3. Duplicacions. Consisteixen en la duplicació d'un segment d'un cromosoma
4. Translocacions. Es produeixen per l'intercanvi de segments entre cromosomes no homòlegs (translocacions recíproques), o pel desplaçament d'un segment a un altre lloc del mateix cromosoma o a un altre cromosoma.
5. Inversions. Un segment d'un cromosoma se separa, gira 180° i el trona a acoblar. Les inversions que inclouen el centròmer s'anomenen pericèntriques, i les que l'inclouen, paracèntriques.

Factors hormonals: Els estrògens, un grup d'hormones sexuals femenines, se sap que són carcinògens humans. Tot i que aquestes hormones tenen funcions fisiològiques essencials tant en dones com en homes, elles han estat també associades amb un major risc de certs càncers. Els tumors relacionats amb factors hormonals són: càncer de mama, endometri, pròstata, ovari, tiroide, ossi, i de testicles.

- Origen exogen

Tabac: El tabac es la primera causa de càncer en els països desenvolupats, l'hàbit del tabac es el responsable de al menys el 96% dels tumors de pulmó en homes occidentals segons el llibre Nova Síndia Oncologia, Capítol 2. Pàg . 17-25. Altres càncers que estan relacionats amb el tabaquisme són: càncer de laringe, cavitat oral, esòfag, bufeta, pàncrees i tumors de pelvis renal, càncer gàstric, leucèmia i càncer de cèrvix uterí.

Alcohol: L'alcohol augmenta el risc de desenvolupar càncer de boca, faringe, esòfag i laringe i també augmenta el risc d'un càncer colorectal, de mama i de fetge.

Radiacions: La exposició repetitiva als raigs ultraviolats pot provocar un càncer de pell. Les cremades solars en l'infància i l'adolescència es relacionen amb melanomes en etapes posteriors de la vida. L'efecte carcinogen de la radiació es major amb la radiació UV-B.

Virus: S'estima que les infeccions víriques són responsables d'un de cada 7 càncers humans, un 80%

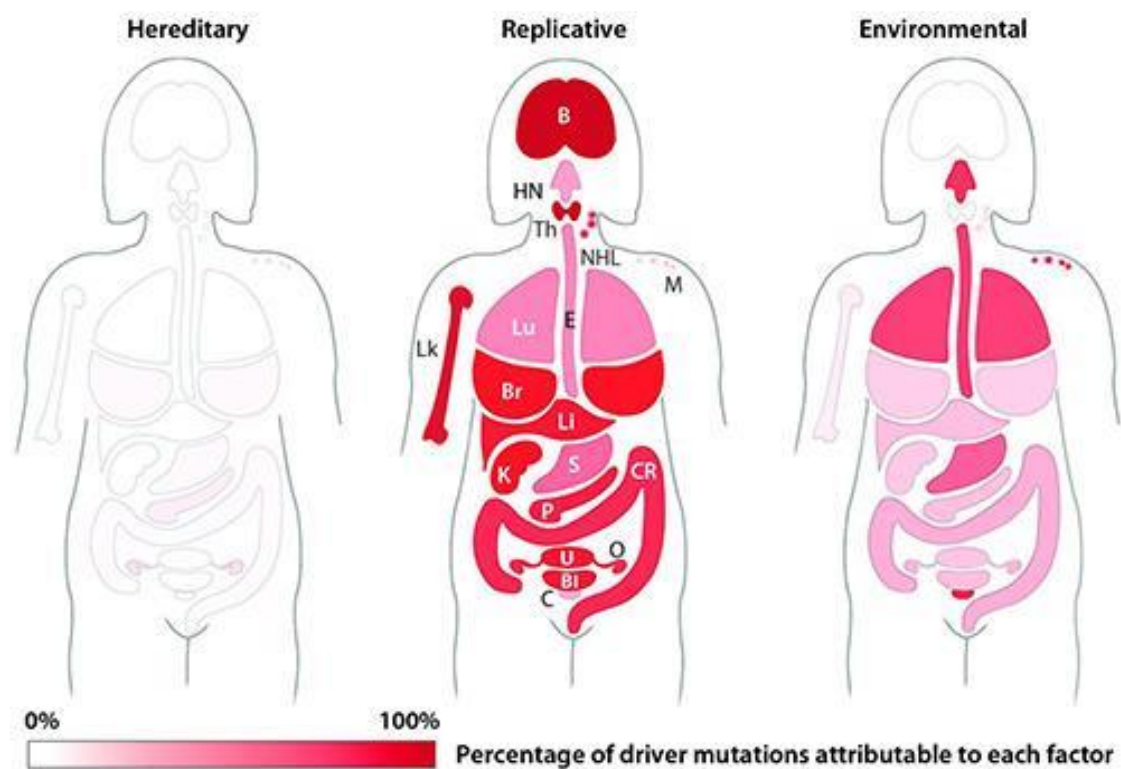
- Virus d'Ebstein-Barr: s'ha relacionat amb el limfoma africà de Burkitt, i el carcinoma nasofaríngic.
- Virus de l'hepatitis B: apareix vinculat amb el carcinoma hepatocel·lular.
- Virus del papil·loma.
- Virus de l'herpes simple 11 o tipus genital.

Fàrmacs:

- Estrògens
- Fàrmacs antineoplàstics
- Immunosupressors

El càncer és causat per mutacions genètiques que poden ser heretades, induïdes per factors ambientals, o resultat d'errors en la replicació de l'ADN.

Un estudi (Tomasetti, Li i Vogelstein, 2017) suggereix que dos terços del total del casos de càncer són cusats per errors en el procés de replicació. Aquest estudi es basa en que al voltant de 2/3 dels casos de càncer podrien ser deguts a errors aleatoris ocorreguts en el procés de replicació normal unit a la divisió de les cèl·lules mare al llarg de la vida.



Tomasetti, C., Li, L. and Vogelstein, B. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention.

5. Mètodes de diagnòstic.

Cada zona del cos és diferent, i els tumors que es poden originar en elles també ho són. Per això, actualment hi ha diversos mètodes de diagnòstic per tal d'utilitzar per a cada zona el més efectiu.

Ara farem un repàs dels més comuns, ja que per a cada tipus de càncer existeix més d'una prova per a detectar-lo.

<u>NOM DE LA PROVA</u>	<u>TIPUS DE CÀNCER</u>	<u>EN QUÈ CONSISTEIX?</u>
Colonoscopia.	Càncer de còlon, colorectal, recte, intestí gruix i intestí prim.	S'introdueix un tub amb una càmera per l'anus fins a l'intestí gruix per tal d'observar possibles lesions o tumors.
Broncoscopia.	Càncer de pulmó i vies respiratòries.	S'introdueix un endoscopi pel nas o la boca, permetent així al metge veure l'interior de la tràquea i els bronquis.
Ecografia endorectal.	Càncer de pròstata.	Permet una millor visualització de la pròstata ja que la sonda s'introdueix dins el recte, al contrari de l'ecografia comuna en la qual la sonda funciona a través de la pell.
Ecografia endovaginal.	Càncer d'ovaris i úter.	És l'altre tipus d'ecografia endocavitària. Funciona exactament igual que l'endorectal només que aquesta s'introdueix per la vagina.

Mamografia.	Càncer de mama.	Aquesta prova consisteix en una radiografia de la mama. Les mames, una de cada cop, es col·loquen sobre una placa amb una pel·lícula sensible que recull la imatge, mentre un altre placa de plàstic les comprimeix per tal de millorar la qualitat de la imatge obtinguda.
Ressonància magnètica (RM).	Sobretot càncer del sistema nerviós central.	El pacient està dins una màquina en forma de tub on es forma un camp magnètic molt potent que produeix una reacció en els àtoms d'hidrogen del cos que permet registrar i processar imatges.
Tomografia per emissió de positrons (TEP).	Càncer de pulmó, fetge, còlon, mama, cap i coll, a més de diferenciar tumors benignes de malignes.	Permet observar el funcionament dels òrgans i teixits en lloc de la seva estructura, com el TAC o la RM. Els positrons són partícules subatòmiques emeses per la substància radioactiva que prèviament s'ha administrat al pacient. Però en alguns casos, tot i ser un mètode innovador, els resultats no són conclouents ja que la definició d'imatge no és tan bona com al TAC o RM.

Biòpsia de medul·la òssia.	Càncer d'os i leucèmia.	Amb l'ajuda d'una jeringa adequada s'absorbeix una mostra de la medul·la òssia, la part central de l'os on es produeixen les cèl·lules sanguínies, que s'examina amb un microscopi.
Citologia vaginal o <i>frotis vaginal</i> .	Càncer de coll d'úter i endometri.	Es recullen cèl·lules rasant amb una espècie de bastonet el coll de l'úter i s'examinen per tal de poder detectar cèl·lules premalignes i així poder tractar un possible càncer en estadis inicials.
Marcadors tumorals.	Aproximadament quasi tots els càncer.	S'extreu sang per analitzar-la en busca del nivell del marcador que s'està buscant.

Taula 1. Taula d'elaboració pròpia.

Els marcadors tumorals són substàncies proteiques que es troben en baixes

<u>Designació</u>	<u>Valors normals</u>	<u>Principals tipus de càncer als que pot estar associat</u>
Alfafetoproteïna (AFP).	40ng/ml, en homes i dones no embarassades.	Ovari, testicle i fetge.
Antígen carcinoembrionari (CEA).	<5ng/ml en no fumadors, 10ng/ml en fumadors.	Còlon i recte, pulmó, fetge, pàncrees i mama.
CA 19-9.	<40UI/ml.	Pàncrees, còlon i recte, estómac, vies biliars, ovari i mama.
CA 15-3.	<35UI/ml.	Mama, eventualment úter, ovari, pulmó, fetge, còlon i recte.

CA 125.	<35UI/ml.	Ovari, alguns limfomes.
---------	-----------	-------------------------

Taula 2. Taula extreta del llibre "Pruebas Diagnósticas" - José Pedro Penedo.

6. Com es tracta?

- *Quimioteràpia:* La quimioteràpia és l'ús de fàrmacs per destruir les cèl·lules canceroses. Actua evitant que les cèl·lules canceroses creixin i es divideixin en més cèl·lules. Com les cèl·lules canceroses solen créixer i dividir-se més ràpid que les cèl·lules normals, la quimioteràpia té major efecte en les cèl·lules canceroses. No obstant això, els fàrmacs utilitzats per a la quimioteràpia són forts i poden fer mal a les cèl·lules sanes de totes maneres.
- *Immunoteràpia:* La immunoteràpia, també anomenada teràpia biològica, és un tipus de tractament per al càncer que estimula les defenses naturals del cos per tal de combatre el càncer. Utilitza substàncies produïdes pel cos o fabricades en un laboratori per millorar o restaurar la funció del sistema immunitari. La immunoteràpia pot actuar:
 - En aturar o retardar el creixement de les cèl·lules canceroses.
 - En impedir que el càncer es dissemini a altres parts del cos.
 - A l'ajudar el sistema immunitari perquè funcioni millor a l'hora de destruir les cèl·lules canceroses.

Hi ha diversos tipus de immunoteràpia, inclosos els següents:

- Anticossos monoclonals i teràpies agnòstiques del tumor.
 - Immunoteràpies no específiques.
 - Teràpia amb virus oncolítics.
 - Teràpia amb cèl·lules T.
 - Vacunes contra el càncer.
 - Radioteràpia.
 - Trasplantament de medul·la òssia.
 - Cirurgia.
- *Radioteràpia:* La radioteràpia és l'ús de raigs X o altres partícules amb alta potència per destruir les cèl·lules canceroses. El metge que s'especialitza en administrar radioteràpia per tractar el càncer s'anomena radioncòleg. Un règim o programa de radioteràpia, en

general, consisteix en una quantitat específica de tractaments que s'administren durant un període determinat.

- *Trasplantament de medul·la òssia:* Un trasplantament de medul·la òssia, també anomenat trasplantament de cèl·lules mare, és un tractament per a alguns tipus de càncer. Per exemple, es podria realitzar un trasplantament als pacients amb leucèmia, mieloma múltiple, o alguns tipus de limfoma. Els metges també tracten algunes malalties de la sang amb trasplantaments de cèl·lules mare.
- *Cirurgia:* La cirurgia de càncer s'extirpa el tumor i el teixit que l'envolta durant una operació. Un metge que tracta el càncer amb cirurgia es diu cirurgià oncològic. La cirurgia és el tipus més antic de tractament contra el càncer. I encara avui dia continua sent efectiu per a molts tipus de càncer.

Hi ha molts motius per fer una cirurgia:

- Per diagnosticar el càncer.
- Per extirpar part o la totalitat d'un càncer.
- Per determinar on es troba el càncer.
- Per determinar si el càncer s'ha disseminat o està afectant les funcions d'altres òrgans del cos.
- Per recuperar l'aspecte o les funcions del cos.
- Per alleujar efectes secundaris.

6.1. Efectes secundaris

- QUIMIOTERÀPIA

La quimioteràpia tracta molts tipus de càncer de forma eficaç. Però igual que altres tractaments, sovint causa efectes secundaris. Els efectes secundaris de la quimioteràpia són diferents per a cada persona. Depenen del tipus de càncer, la ubicació, els fàrmacs i la dosi, i el seu estat de salut general.

Alguns dels efectes secundaris freqüents de la quimioteràpia tradicional són:

- *Fatiga.* La fatiga és sentir-se cansat o exhaust gairebé tot el temps. És l'efecte secundari més freqüent de la quimioteràpia.
- *Dolor.* La quimioteràpia de vegades feia mal. Això pot incloure:
 - Mals de cap.
 - Dolor muscular.
 - Dolor estomacal.
 - Dolor pel dany nerviós, com ardor, entumiment o dolors punxants, generalment en els dits de les mans i els peus.
- *Úlceres a la boca i la gola.* La quimioteràpia pot danyar les cèl·lules que es troben dins de la boca i la gola. Això causa úlceres doloroses en aquestes àrees, una afecció anomenada mucositis.
- *Diarrea.* Algunes quimioteràpies provoquen excrements líquids o poc sòlides. Prevenir la diarrea o tractar-la amb anticipació el ajuda a no deshidratar-se.
- *Nàusees i vòmits.* La quimioteràpia pot causar nàusees i vòmits. Els medicaments adequats que s'administren abans i després de cada dosi de quimioteràpia generalment poden prevenir les nàusees i els vòmits.
- *Restrenyiment.* La quimioteràpia pot causar restrenyiment. Això vol dir no realitzar deposicions prou seguit o tenir dificultats per fer-ho.
- *Trastorns de la sang.* La seva medul·la òssia és el teixit esponjós que es troba dins dels ossos. Produïx cèl·lules sanguínies noves. La quimioteràpia afecta aquest procés, per la qual cosa és possible que pateixi efectes secundaris per tenir tan poques cèl·lules sanguínies.
- *Efectes sobre el sistema nerviós.* Alguns fàrmacs provoquen dany nerviós. Això pot causar els següents símptomes nerviosos o musculars:
 - Pessigolleig.
 - Ardor.
 - Debilitat o entumiment a les mans, els peus o en tots dos.
 - Músculs febles, sensibles, cansats o adolorits.

Pèrdua de l'equilibri.

Tremolors.

- IMMUNOTERÀPIA

Certs tipus de immunoteràpia ataquen el càncer o retarden la seva disseminació a altres parts del cos. Altres fan que el sistema immunitari destrueixi aquestes cèl·lules més fàcilment.

De vegades, la immunoteràpia fa que el sistema immunitari ataquí les cèl·lules sanes, la qual cosa pot provocar efectes secundaris.

Els efectes secundaris més freqüents de la immunoteràpia són:

- *Dolors musculars.*
- *Manca d'aire* (dificultat per respirar).
- *Inflor de les cames* (edema)
- *Congestió dels sins paranasals.*
- *Mals de cap.*
- *Augment de pes a causa de la retenció de líquid.*
- *Diarrea.*
- *Canvis hormonals*, entre ells, hipotiroïdisme, que es presenta quan la tiroide no produeix les suficients hormones tiroïdals i pot provocar fatiga i augment de pes.
- *Tos.*

- RADIOTERÀPIA

Per destruir les cèl·lules canceroses es fan servir altes dosis de radioteràpia. Els efectes secundaris són el resultat del dany a les cèl·lules i els teixits sans prop de la zona de tractament.

Els efectes secundaris freqüents de la radioteràpia són:

- *Problemes cutanis.* Algunes persones que reben radioteràpia pateixen sequedat, picor o descamació de la pell, o tenen butllofes. Aquests efectes secundaris depenen de quina part del cos rep radioteràpia.
- *Fatiga.* La fatiga és sentir-se cansat o exhaust gairebé tot el temps. El seu nivell de fatiga sol dependre del seu pla de tractament.
- *Efectes secundaris a llarg termini.* La majoria dels efectes secundaris desapareixen després del tractament. No obstant això, alguns continuen, reapareixen o es desenvolupen més tard. Aquests s'anomenen efectes tardans. Un exemple és el desenvolupament d'un segon càncer. Aquest és un nou tipus de càncer que es desenvolupa pel tractament per al càncer original. El risc d'aquest efecte tardà és baix.

Alguns efectes secundaris depenen del tipus i la ubicació de la radioteràpia.

- *Cap i coll.* Si la radioteràpia s'apunta al cap o al coll d'una persona, aquesta pot experimentar els següents efectes secundaris:
 - Sequedat a la boca
 - Llagues a la boca i en les genives
 - Dificultat per empassar
 - Rigidesa a la mandíbula
 - Nàusees
 - Caiguda del cabell
 - Un tipus d'inflamació anomenada limfedema
 - Càries
- *Tòrax.* La radioteràpia al tòrax pot causar els següents efectes secundaris:
 - Dificultat per empassar
 - Dificultat per respirar
 - Dolor en els pits o els mugrons
 - Rigidesa a les espatlles
 - Tos, febre i plenitud del tòrax, el que es coneix com pneumonitis per radiació.
 - Fibrosi per radiació, que provoca la formació de cicatrius permanents en els pulmons causada per una pneumonitis per radiació no tractada.

- *Estómac i abdomen.* La radioteràpia a l'estómac o l'abdomen pot causar els següents efectes secundaris:
 - Nàusees i vòmits
 - Diarrea

- *Pelvis.* La radioteràpia a la pelvis pot causar els següents efectes secundaris:
 - Diarrea
 - Sagnat rectal
 - Incontinència, que és quan una persona no pot controlar la seva pròpia bufeta
 - Irritació de la bufeta

- CIRURGIA

Els efectes secundaris freqüents de la cirurgia són:

- *Dolor.* És freqüent sentir cert dolor després d'una cirurgia. La magnitud i el lloc del dolor depenen de molts factors, inclosos els següents:
 - El lloc del cos en el qual se li va practicar la cirurgia
 - La grandària de la incisió o el tall quirúrgic
 - La quantitat de teixit que es va extirpar
 - Si sentia dolor abans de la cirurgia

- *Fatiga.* Moltes persones se senten molt cansades després d'una cirurgia major, especialment, quan involucra l'abdomen o al tòrax. Les següents són algunes de les causes de fatiga a causa de la cirurgia:
 - Anestèsia
 - El consum d'energia per part del cos per ajudar en el procés de curació
 - El grau de nutrició de la persona
 - Pèrdua de la gana després de la cirurgia
 - L'estrès de la cirurgia

- *Pèrdua de la gana.* És molt freqüent tenir poca gana després d'una cirurgia, especialment quan les persones reben anestèsia general.

- *Inflamació al voltant del lloc de la cirurgia.* És natural experimentar certa inflor després d'una cirurgia. Un tall quirúrgic a la pell és una forma de lesió al cos. La resposta natural del cos a una lesió és la inflamació, que provoca inflor.
- *Drenatge del lloc de la cirurgia.* De vegades, el líquid que s'acumula en el lloc de la cirurgia drena a través de la ferida quirúrgica. Els signes d'infecció inclouen drenatge que fa pudor, febre i enrogiment al voltant de la ferida.
- *Hematoma al voltant del lloc de la cirurgia.* Després de qualsevol incisió quirúrgica, pot haver vessament de sang dels petits vasos sanguinis sota la pell. Això pot causar un hematoma, que és un succés freqüent després d'una cirurgia.
- *Entumiment.* És freqüent presentar cert entumiment en el lloc de la incisió. Això es deu al fet que es tallen nervis de la pell durant la cirurgia.
- *Sagnat.* Durant la cirurgia, les persones normalment perden una mica de sang. No obstant això, sol ser molt poca sang i això no afecta les funcions normals del cos.
- *Infecció.* Pot produir-se una infecció en el lloc de la incisió, però també en qualsevol part del cos.
- *Limfedema.* El limfedema és un efecte secundari freqüent que pot presentar després que s'extirpen els ganglis limfàtics. Aquest tipus de cirurgia s'anomena "buidament dels ganglis limfàtics". Els ganglis limfàtics són òrgans minúsculs amb forma de pèsol que ajuden a combatre les infeccions. Combaten els bacteris i altres substàncies perjudicials del líquid limfàtic. El líquid limfàtic és un líquid incolor que conté glòbuls blancs que circula per la majoria dels teixits del cos.
- *Disfunció dels òrgans.* La cirurgia en certes àrees del cos, com l'abdomen o al tòrax, pot ocasionar problemes temporals amb els òrgans propers.

7. Com es financen les investigacions?

Les investigacions científiques són molt costoses degut al seu material i procediments, per això necessiten ser finançades. Hi ha diferents mètodes de finançament de les investigacions, ja siguin amb diners públics o privats.

Però, com funciona exactament el finançament de les recerques científiques?

A nivell estatal existeix tant el finançament públic com el privat destinats a la recerca. Referent a les públiques, la gran majoria depenen de dos ministeris, el Ministeri d'Economia i Competitivitat (*MINECO) i el Ministeri d'Educació, Cultura i Esports (*MECD). Aquestes ajudes permeten el desenvolupament de projectes de recerca (I+D, *FIS, etc.), la formació i mobilitat d'investigadors predoctorals i postdoctorals i també l'adquisició i millora d'infraestructures. A nivell estatal també existeix el Consell Superior de Recerques Científiques (CSIC) amb la seva xarxa de centres i instituts propis i mixtos agrupats en vuit grans àrees científicotècniques.

A nivell autonòmic, existeixen diversos programes d'ajudes per a la recerca, finançats amb els pressupostos de les comunitats autònomes. Catalunya i el País Basc són dos de les comunitats que més diners destinen a finançar recerca dins dels seus pressupostos. El cas de Catalunya, té una estructura diferent a la d'altres zones i es deu a l'existència de més de 40 centres de recerca públics i un total de 8 universitats (UB, Universitat UAB, UPC, UPF, UdG, UdL, URV i UOC) que generen un volum de recerca en els camps de la biomedicina i de la química, en les quals Catalunya és un dels referents a nivell mundial.

Només a nivell universitari, Catalunya té actualment més de 15.000 docents i investigadors i 816 grups de recerca consolidats que, sumats als generats pels centres de recerca, sumen un total de 1.650 grups de recerca actius. Molts d'ells compten, a més, amb el suport econòmic de la Generalitat de Catalunya. Tota aquesta recerca és possible gràcies tant al finançament públic com privada, especialment en la recerca en medicina o química en les quals investigar únicament amb diners públics seria inviable.

Referent al finançament privat, són moltes les empreses, amb seu a Catalunya o no, que inverteixen part dels seus pressupostos en els projectes de recerca que es duen a terme des de les universitats i centres catalans de recerca i que tenen una repercussió importantíssima en la

ciència. Un bon exemple el constitueixen els esforços que es desenvolupen, entre altres, en el terreny de l'oncologia o en el de l'oftalmologia, dos dels casos més rellevants.

Han sorgit noves fórmules, com les del crowdfunding, que a través de plataformes privades en xarxa, com Verkami, o públiques, com Precipita, han fet possible realitzar projectes de recerca d'envergadura limitada, gràcies al finançament de particulars.

La gran majoria de les ajudes europees per a la recerca que es convoquen avui des de la Comissió Europea s'agrupen en el programa «*Horizon 2020» que ha vingut a substituir als anteriors programes marc que es van acabar amb el 7è, fa uns anys enrere. L'objectiu principal d'aquest nou programa era agrupar tota una sèrie d'ajudes i explotar al màxim els resultats obtinguts per la recerca europea finançada amb diners públics, intentant acostar-la al ciutadà.

Cal destacar que a Catalunya un dels mètodes per a finançar és La Marató de TV3, que precisament l'any 2018 va ser dedicada a la investigació del càncer. Però La Marató de TV3 no només serveix per a finançar projectes d'investigació sinó que dona també molta visibilitat a la malaltia que tracta i a les fundacions benèfiques que la financen.

Els 3.149.870,76 € recaudats al 2018 van ser repartits entre els 43 projectes de recerca científica seleccionats prèviament de la següent manera:

1. El microambient immune tumoral en la patogènesi i control del limfoma de cèl·lules del mantell. Dra. Virginia Amador i Dr. Josep Villanueva.
2. Àcids grassos de la dieta i metàstasi: identificació de noves estratègies terapèutiques contra les cèl·lules iniciadores de la metàstasi. Dr. Salvador Aznar i Dr. Ivo Gut.
3. Exclusió de les cèl·lules T durant l'evasió del sistema immunitari i la manca de resposta a la immunoteràpia del càncer: tipus cel·lulars, programes transcripcionals i biomecànica. Dr. Eduard Batlle, Dr. Xavier Trepà i Dr. Holger Heyn.
4. Mecanismes de resistència a les teràpies moleculars dirigides en el limfoma de cèl·lules del mantell (RESTMCL). Dra. Silvia M. Beà i Dr. Ramón García.
5. Estudi i implicacions translacionals de l'evasió del sistema immunitari en la leucèmia limfàtica crònica. Dr. Francesc Bosch i Dra. Belén Vidriales.

6. Teràpies i biomarcadors específics dels òrgans per tal de millorar el tractament de la metàstasi cerebral. Dr. Joaquim Bosch, Dr. Manuel Valiente i Dr. Alfonso Calvo.
7. Explorant i explotant les variants d'histones com a dianes terapèutiques en la leucèmia mieloide aguda. Dr. Marcus Buschbek i Dr. Florian Heidel.
8. Signatura genètica i immune per predir la resposta a quimioteràpia neoadjuvant en pacients amb càncer de bufeta. Dra. Cecilia Cabrera i Dr. Alejo Rodríguez-Vida.
9. Validació dels canals de calci com a dianes terapèutiques contra el glioblastoma primari i recurrent. Dr. Carles Cantí i Dra. Marta Maria Alonso.
10. Identificació de noves dianes terapèutiques i biomarcadors de progressió del càncer de ronyó a través de models organoides xenoempelts genèticament dissenyats per CRISPR. Dr. Oriol Casanovas, Dra. Núria Montserrat i Dra. Laura Izquierdo.
11. Indicadors genòmics per a la predicció de la recurrència i la metàstasi en càncer endometrial. Dra. María Virtudes Céspedes i Dra. Maria J. Macias.
12. **Anàlisi de patrons de la microbiota associats al càncer de pàncrees i estudi del seu paper en la inflamació de l'hoste, l'estrès oxidatiu i l'estat immunitari. Dr. eric Jeffrey Duell i Dr. Xavier Aldeguer.**
13. **Implementació de la biòpsia líquida més enllà de les aplicacions actuals: estudi prospectius del valor pronòstics i predictiu de l'ADN tumoral circulant en càncer colorectal metastàtic. Dra. Elena Élez i Dra. Gabriela Jiménez.**
14. Abordatges endoscòpics mínimament invasius per a tumors cerebrals complexos. Disseny de nous models anatòmics i aplicació clínica. Dr. Joaquim Enseñat, Dr. Alberto Prats i Dr. Luigi Maria Cavallo.
15. **Perfils moleculars i microespectroscòpics integrals de carcicomes de mama i la seva resistència al tractament neoadjuvant. Dr. Pedro Luis Fernández i Dra. Mònica Marro,**
16. Contribució del metabolisme mitocondrial d'oxisterols i àcids biliars a la carcinogènesi hepàtica. Dr. José Carlos Fernández-Checa i Dr. José Juan García.

17. La inhibició de DYRK1A com a estratègia per a remodelar l'estroma tumoral i sensibilitzar a la immunoteràpia basada en inhibidors de punt de control immunitari en càncer de pàncrees. Dra. Cristina Fillat i Dra. Susana de la Luna.
18. Resolució dels ponts de DNA i generació d'instabilitat genòmica. Dra. Anna Genescà i Dr. Neil Joseph.
19. Immunoteràpia personalitzada per a càncer d'endometri. Dra. Alena Gros, Dr. Xavier Matias-Guiu, Dr. Ignacio Melero i Dr. José Maria Piulats.
20. Cerca d'ARNs no codificats, com nous biomarcadors i dianes, per millorar la resposta al tractament amb Ibrutinib en la leucèmia limfocítica crònica. Dr. Luis Hernández i Dr. Valter Gattei.
21. Plataforma per al desenvolupament i implementació de classificadors moleculars per al càncer pediàtric. Dra. Cinzia Lavarino i Dr. Alexandre Perera.
22. Biomarcadors no invasius per a l'estratificació del risc del càncer de pròstata: glicofomes del PSA i ressonància magnètica multiparamètrica. Dra. Esther Llop i Dr. Josep Comet.
23. Implementació de medicina personalitzada en melanoma maligne mitjançant intel·ligència artificial. Dr. Josep Malveyh i Dra. Verónica Vilaplana.
24. Estudi del rol dels factors de transcripció com a moduladors de la cromatina i conductors de les neoplàsies limfoides. Dr. José I. Martín i Dr. Xabier Aguirre.
25. Anàlisi molecular del procés metastàtic en tumors del desenvolupament. Dr. Óscar Martínez i Dra. Silvia Mateo.
26. Reprogramació metabòlica del càncer de fetge basat en l'obesitat: mecanismes, funcions i oportunitats terapèutiques. Dr. Raúl Méndez i Dra. Mercedes Fernández.
27. Inhibició de la via PI3K/AKT en gliomes d'alt grau i difusos de tronc (pHGG/DIPG) Dr. Àngel Montero i Dra. Meritxell Teixidó.

28. Desemascarant la cèl·lula d'origen del sarcoma d'Ewing: un procés de transformació seqüencial que necessita una primera alteració genètica prenatal i un context epigenètic postnatal. Dr. Jaume Mora i Dra. Inmaculada Hernández.
29. La modulació de la glicèmia com a estratègia per millorar el benefici de la quimioteràpia i la immunoteràpia en càncer de pulmó de cèl·lula no petita. Dra. Cristina Muñoz i Dr. David Santamaría.
30. Estratègia terapèutica per a la leucèmia basada en la disrupció dels lisosomes. Dra. Ruth Muñoz i Dr. Jordi Esteve.
31. Caracterització epigenètica dels colangiocarcinomes. Dra. Sandra Peiró i Dra. Marta Melé.
32. **Optimització del maneig del càncer colorectal T1. Dra. Maria Pellisé i Dr. Ignasi Puig.**
33. Immunoteràpies a mida en models 3D de limfoma fol·liculars (TAIFOL). Dra. Patricia Pérez i Dr. Carlos Eduardo de Andrea.
34. PreciMet: imatge de precisió per a l'avaluació de metàstasis òssies. Dra. Raquel Pérez i Dr. Josep Garcia.
35. **Identificació de mecanismes de resposta als inhibidors de CDK4/6 en càncer de mama receptor hormonal positiu. Dr. Aleix Prat, Dra. Eva González i Dr. Roger Gomis.**
36. Comprensió de la mecanotransducció mitjançada per YAP en càncer de pàncrees. Dr. Pere Roca-Cusachs i Dr. Miguel A. del Pozo.
37. **La biòpsia líquida en sarcomes pediàtrics: desxifrant el potencial predictiu del DNA tumoral circulant i dels exosomes tumorals per a la detecció precoç de recaigudes. Dr. Josep Roma i Dr. Francisco Javier Alonso García.**
38. Validació d'una firma molecular predictiva en tumors neuroendocrins. Dr. Ramon Salazar i Dr. Anguraj Sadanandam.

39. Avaluant l'efectivitat de teràpies de precisió dirigides a alteracions genètiques recurrents en tumors malignes de la beina del nervi perifèric. Dr. Eduard Serra, Dra. Concepción Lázaro i Dra. Soledad Gallego.
40. Biòpsies líquides per a la identificació de mecanismes de resistència als inhibidors de PARP en cànccers associats a BRCA1/2. Dra. Violeta Serra i Dra. Montserrat Rue.
41. Nanomedicines humanitzades selectivament dirigides a matar les cèl·lules tumorals CXCR4+ per al tractament de la leucèmia mieloide aguda. Dr. Jordi Sierra, Dr. Antonio Villaverde i Dra. Lourdes Farré.
42. Superant la resistència a les immunoteràpies a través de la inhibició de Myc en càncer de pulmó mutat en KRAS amb perfils mutacionals diversos. Dra. Laura Soucek i Dr. Silvestre Vicent.
43. Compostos bioactius dels aliments i el risc de càncer de pròstata. Bases científiques per futures recomanacions dietètiques. Dr. Raúl Zamora i Dra. Maria Cristina Andrés.

8. Investigacions que s'estan fent avui dia

8.1. Científics han descobert un fàrmac que podria ser eficaç contra la majoria dels càncer.

8.1.1. Com funciona?

La biòloga Laura Soucek, investigadora Icrea a la Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO) ha aconseguit donar, després de més de vint anys de treball, amb un fàrmac que podria ser útil al futur contra pràcticament qualsevol mena de càncer, segons avança 'La Vanguardia'. El medicament experimental actua bloquejant la proteïna MYC que és la clau de la progressió del càncer.

El fàrmac, Omomyc, s'ha testat en animals de laboratori amb càncer de pulmó que han estat tractats amb èxit i sense efectes secundaris. Està previst que els assajos clínics comencin el pròxim any a l'hospital Vall d'Hebron i estiguin orientats a pacients amb càncers de mama i de pulmó.

“COM FUNCIONA bloqueja la proteïna MYC, que està alterada en quasi tots els càncers i de la que depèn la supervivència de les cèl·lules tumorals.”

La viabilitat de les cèl·lules tumorals depèn de la proteïna MYC.

Les autores de la investigació tenen la hipòtesi que Omomyc pugui ser útil contra qualsevol classe de càncer perquè consisteix en un nou concepte, no es tracta d'una millora d'un producte ja existent sinó que és una nova estratègia farmacològica. Així doncs, es tracta de la primera teràpia molecular que ataca una proteïna localitzada al nucli de les cèl·lules tumorals, MYC, de la qual depèn la viabilitat dels tumors.

Un dels grans obstacles eren els possibles efectes secundaris perquè la proteïna MYC forma part de totes les cèl·lules del cos humà i regula el funcionament del 25% dels nostres gens. Aquesta proteïna és essencial pel creixement de l'organisme i per la renovació dels teixits. No obstant això, Soucek ha descobert que MYC facilita aquest cicle de multiplicació cel·lular però sense ser imprescindible, si no hi és, el cicle va més lent però es continua fent.

Segons sembla, les cèl·lules tumorals són les úniques que depenen de MYC per poder ser viables perquè «desenvolupen una addicció a aquesta proteïna» explica Soucek qui afegeix que «quan apaguem MYC la cèl·lula tumoral mor».

“ASSAJOS AMB PACIENTS el fàrmac s’assajarà inicialment amb persones amb càncer de mama o pulmó; si funciona, està previst ampliar els assajos a altres tipus de càncer”

Els assajos clínics es faran amb persones amb càncer de mama o de pulmó.

L’Omomyc ha estat administrat a ratolins amb càncer de pulmó i el fàrmac ha aconseguit arribar fins a les cèl·lules tumorals i aturar la progressió del càncer sense cap efecte secundari perjudicial. Després de quatre setmanes de tractament, aproximadament la meitat dels ratolins estan lliures de cèl·lules canceroses fet que suggereix que el fàrmac no només impedeixen que la malaltia progressi sinó que és capaç de revertir-la.

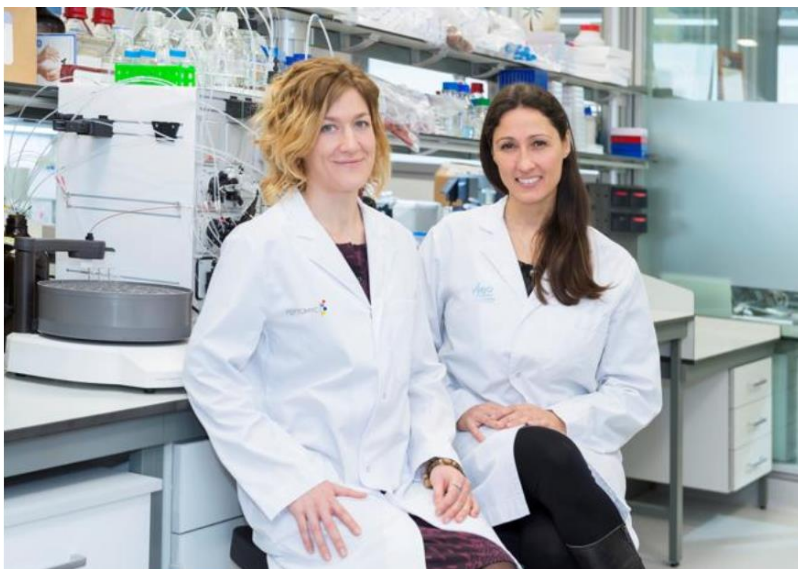
En experiments addicionals, també s’ha demostrat que Omomyc és més eficaç que Paclitaxel, un fàrmac aprovat contra aquest tipus de tumor, i que, a més, la combinació de tots dos fàrmacs és encara millor. Soureck ha indicat que està previst que la primera fase dels assajos en pacients, orientada a estudiar la seguretat d’Omomyc a una vintena de pacients, s’iniciï el 2020 a la Vall d’Hebron.

“NOVA EMPRESA les investigadores han creat la companyia Peptomyc per aconseguir que el medicament arribi al mercat”

Per poder desenvolupar el fàrmac i aconseguir que els fruits dels seus vint anys de treball millorin el tractament dels pacients, Soucek ha fundat junt a Marie-Eve Beaulieu la companyia Peptomyc. Ha aconseguit fins ara més de cinc milions d’euros de financiació, aportats majoritàriament pel fons Alta Life Sciences.

Però Soucek i Beaulieu són conscients de que no tenen els recursos per a finançar assajos de fase 3 amb centenars o milers de pacients, que són un pas previ imprescindible per tal que un fàrmac sigui aprovat. “Arribarà un moment en que tindrem que llicenciar Omomyc a una multinacional”, reconeix Soucek.

“Hem tingut converses amb varies companyies. Tenim clar que no escollirem per els diners que ens puguin oferir sinó per el compromís de desenvolupar el fàrmac. Marie-Eve i jo hem dedicat una part important de la nostra vida a aconseguir un tractament contra MYC. La nostra prioritat és que aquest tractament arribi al major número de pacients possible”.



Las investigadoras Marie-Eve Beaulieu (izquierda) y Laura Soucek, del Institut de Oncología de Vall d'Hebron (VHIO) (VHIO)



9. Entrevista a la Dra. Francesca Mateo de l'ICO .

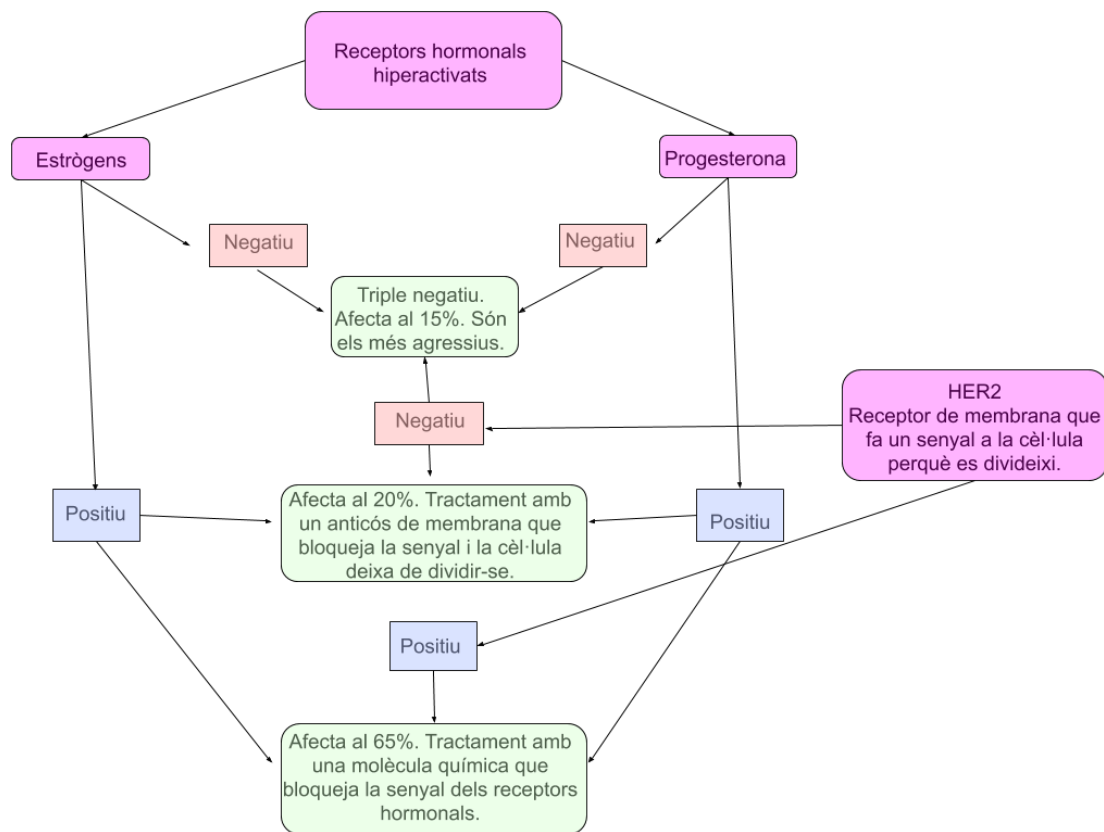
El dia 9 de Maig del 2019 vam anar de visita a l'Institut Català d'Oncologia, ICO, i allà ens va rebre la Doctora Francesca Mateo, qui ens va respondre unes preguntes i ens va ensenyar els laboratoris, explicant-nos quines son les recerques que estan fent actualment.

Si desitjau llegir l'entrevista completa, la podreu trobar a l'Annex. Però, a continuació trobareu un resum d'aquesta.

Per començar, ens va parlar sobre un petit estudi que estaven fent sense subvenció, sobre un càncer de pit molt agressiu que té una dona de 80 anys. Aquesta investigació s'estava fent a "poca escala" i a corre cuita. Ens va explicar això per dir-nos que si es fa un estudi sobre alguna malaltia d'un humà, aquesta persona ha d'estar molt bé informada sobre que estan fent els científics i, en aquests cas, la doctora Mateo no va veure cap paper firmat i estava fent aquest petita investigació per fer un favor a la doctora que estava tractant a aquesta senyora de 80 anys perquè és una doctora que vol ajudar molt als altres.

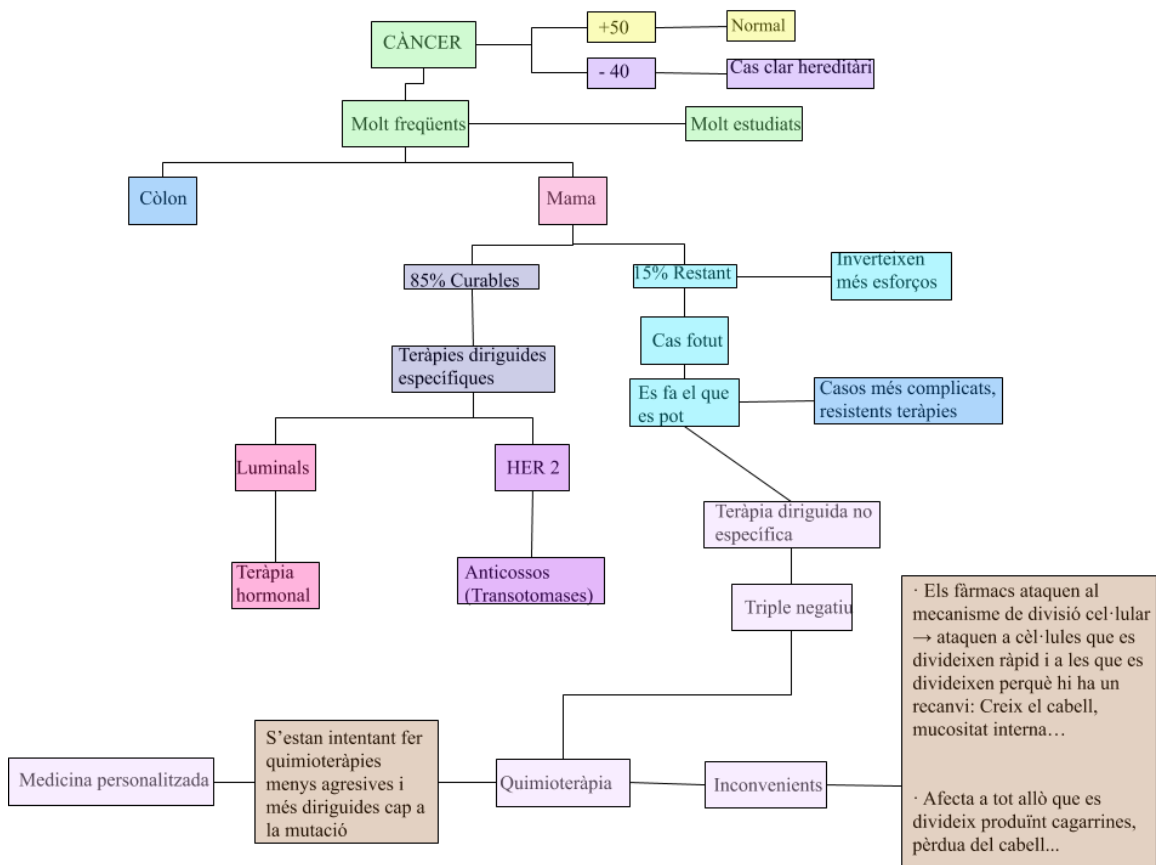
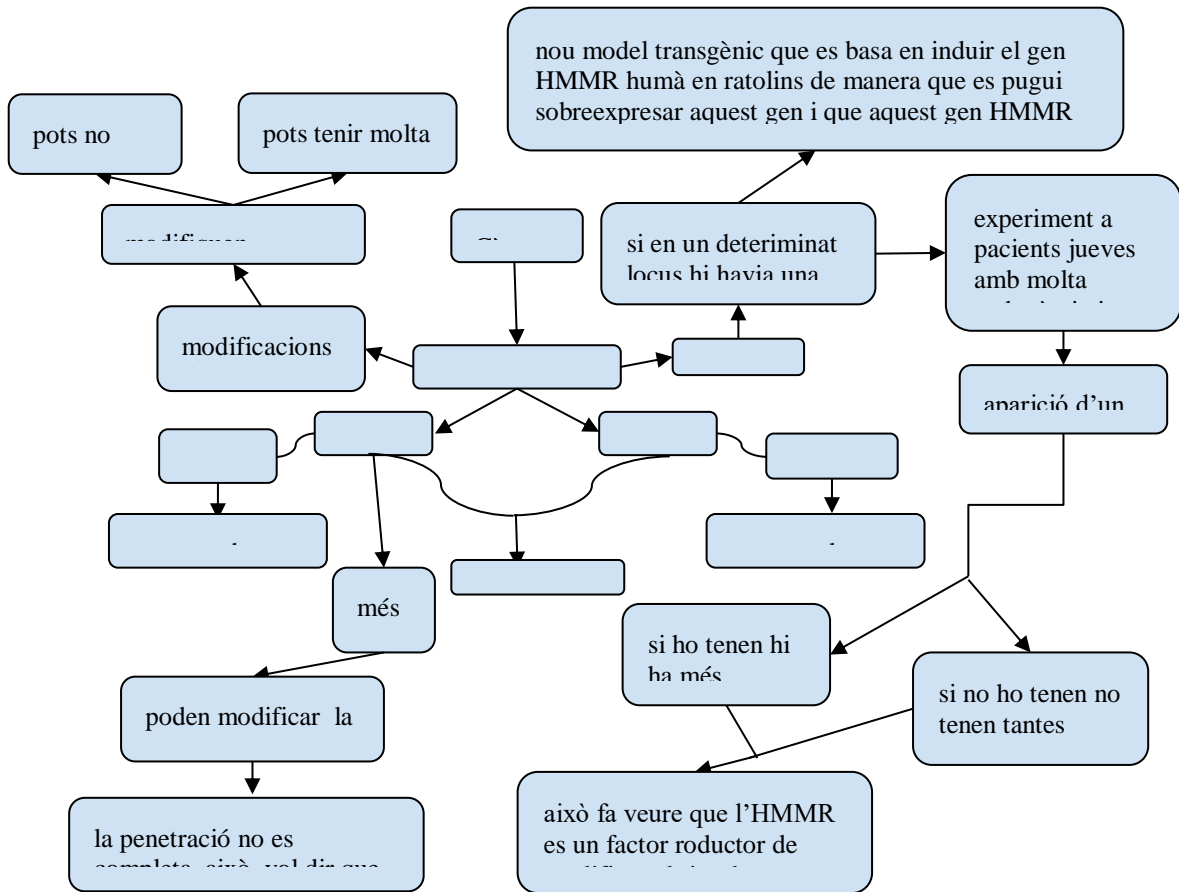
Ens va explicar tot el procediment que va utilitzar per fer aquesta investigació, com va fer créixer les cèl·lules, el procediment que van seguir un cop havien posat les cèl·lules cancerígenes als ratolins.

Després vam anar a un dels laboratoris i ens va explicar que era que un tumor tingues HER-2 negatiu, si no tenia HER-2 negatiu, si té HER-2 negatiu i receptors hormonals negatius i, si tenen receptors d'hormones positius.



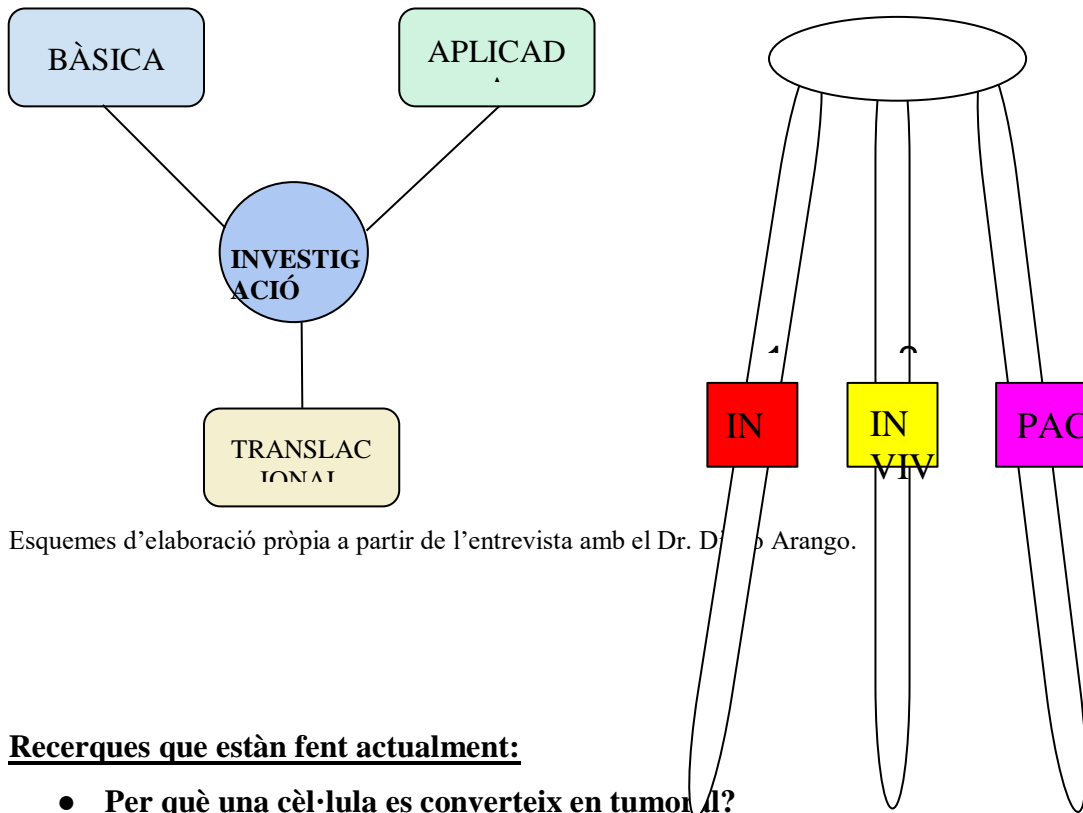
Posteriorment ens van explicar els mètodes que utilitzen quan inserten el càncer en els tumors a la teràpia, fent assajos cel·lulars, amb animals i mirant combinacions de fàrmacs per veure si creixen els tumors o si es fan més petits. S'injecta el tumor en el mateix teixit on es trobava en la persona però en el ratolí immunodeprimit i s'estudia el seu creixement. També estudien susceptibilitat, és a dir, si ets portador de determinades mutacions. Si tens més proporció o no a desenvolupar el càncer de mama, i a tot això se li suma la bioinformàtica. Es fan projectes basats en prediccions bioinformàtiques i llavors s'estudia si això funciona.

Finalment vam poder fer preguntes on la doctora Mateo amb l'ajut d'una col·laboradora que hi treballa al seu equip ens van respondre, les quals es troben en l'annex.



10. Visita al VHIR i entrevista Dr. Diego Arango.

El dia 15/10/2019 vam anar de visita al VHIR, on ens va atendre el Dr. Diego Arango, especialista en Càncer de Còlon que fa la seva recerca amb el seu equip en aquests laboratoris.



Recerques que està fent actualment:

- Per què una cèl·lula es converteix en tumorant?
- Per què unes maten (agressives) i altres no?
- Diferenciar els tumors que responen a cada tipus concret de quimioteràpia.

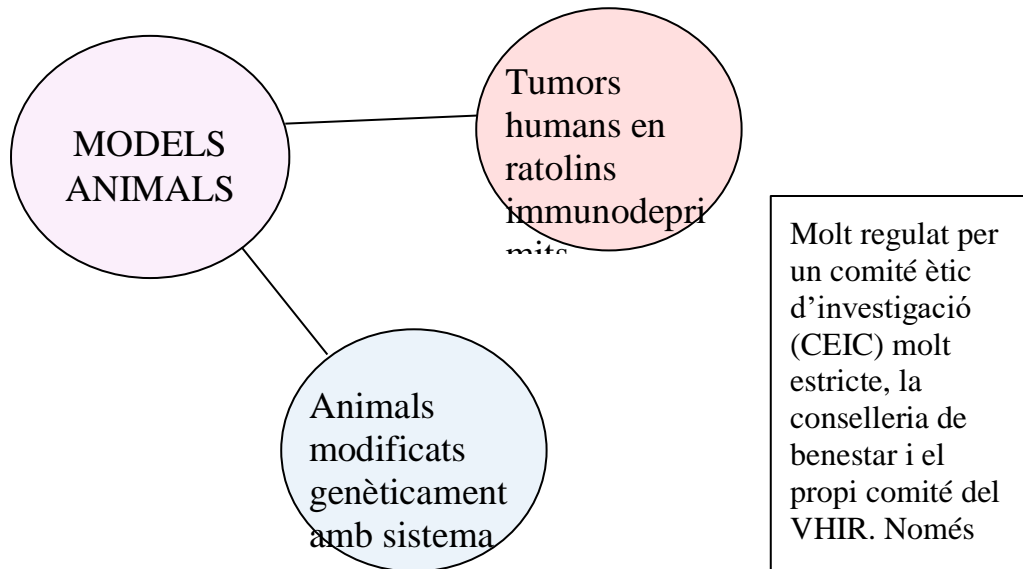
El Dr. Arango ens va explicar que la recerca que duen a terme al VHIR (Vall d'Hebron Institut de Recerca) és translacional. Fan servir models In Vitro i In Vivo, però no treballen amb pacients, tot i que si poden fer servir mostres d'aquests (restes de tumors extirpats quirúrgicament que anirien a la brossa amb el consegüent consentiment del pacient). Actualment tenen més de 100 línies tumorals de càncer de còlon en models In Vitro.

Poden treure i insertar gens en:

- Models In Vitro, relativament fàcil.

- Models In Vivo, bastant difícil però possible.
- Pacients, impossible èticament.

Poden posar gens i que es sobreexpressin proteïnes. Aquest procés pot ser induïble, és a dir, amb un compost al medi pots fer que s'activi o desactivi el gen. Això en models In Vitro té limitacions ja que no és un medi complex com el de l'organisme.



Esquema d'elaboració pròpia a partir de l'entrevista amb el Dr. Diego Arango.

En els models d'animals modificats genèticament, se'ls hi ha tret o posat una proteïna/gen, i es pot localitzar on i quan volem la mutació. Per exemple, a l'intestí i quan sigui adult. Aquesta via s'assembla més al món humà.

Quan treballen amb mostres de pacients, ho fan amb el seu previ consentiment i amb les restes dels seus tumors i les seves històries clíniques. Amb ells s'investiga i es manipulen per veure si les seves característiques es poden associar a característiques de la malaltia.

L'objectiu de la tercera via d'investigació és investigar un tumor concret d'un pacient per a fer un informe sobre a quin agent quimioterapèutic respondrà. Això és degut a que la majoria de pacients (un 70-80%) no responen a la primera quimio, i per l'oncòleg és impossible de saber a quina respondrà. Actualment passen mesos des de que s'inicia el tractament i es veu que no es respon, es canvia de tractament, etc. Amb això es perd molt temps, ja que es va provant tractament rere tractament en el mateix ordre en tots els pacients. Però per a aconseguir aquest

objectiu cal secuenciar tot el genoma complet, mirar metilació, canvis de DNA, polimorfismes... Totes les característiques moleculars. Milions de variables es poden associar a l'efectivitat d'un tractament en cada tipus de tumor.

Fins ara s'ha descobert que els pacients amb mutació a l'oncògen CARS no responen a un determinat tipus de tractament.

Igual que amb aquest cas, es busquen biomarcadors com aquest per a saber amb qué tractar-ho → Medicina de precisió.

L'evolució d'un càncer és d'anys (8-10 anys), però no presenta símptomes fins que no està molt avançat. Però aquí està la diferència entre salvar-se o morir.

- Càncer de Còlon detectat en estadi inicial → >90% es salven.
- Càncer de Còlon detectat en estadi avançat → >90% moren.

11. Part pràctica: cultiu de cèl·lules de càncer infantil

El dia 14 / 11 / 2019 vam anar a la Vall d'Hebron, al VHIR (Institut de Recerca de la Vall d'Hebron) a realitzar un experiment per a la nostra part pràctica del Treball de Recerca grupal. Aquest experiment va consistir a comprovar quin, de dos fàrmacs diferents, és més efectiu contra cèl·lules canceroses de càncer infantil.

INFORMACIÓ NECESSÀRIA ABANS DE L'EXPERIMENT

Utilitzarem dos fàrmacs (S-Trityl-L-cysteine i Irinotecan (hydrochloride)) a diferents concentracions i el que haurem d'esbrinar és si els dos fàrmacs són iguals, si un és més potent que l'altre, si cap dels dos serveix i si un dels dos serveix, podríem seguir investigant amb aquest?

Perquè un fàrmac funcioni, en unes dosis que puguin arribar al cos humà, ha de tenir els efectes mínims al pacient.

Quan tintem amb cristall violeta, com més blau estigui la mostra vol dir que hi ha més proteïna, o sigui més cèl·lules vives.

Quan les cèl·lules es moren es tornen rodones i suren i normalment les podem rentar perquè desaparegui.

En aquest experiment estudiarem el % de viabilitat cel·lular per cada fàrmac per dosi que hem aplicat.

Les cèl·lules mortes canvien de forma, suren i si s'intenten tintar no responen a la tinció.

Hem de treballar mínim amb 3 rèpliques del mateix tumor.

MATERIAL DE L'EXPERIMENT

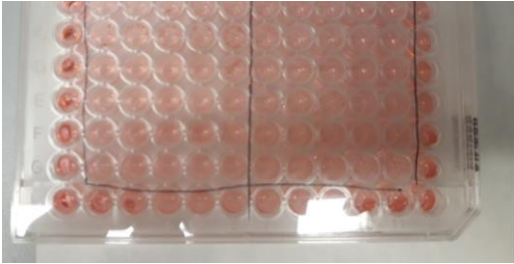
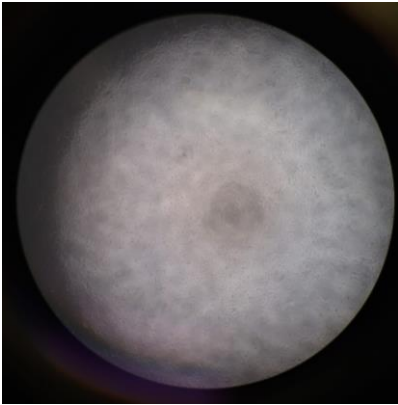

- Pipeta
- Glutaraldehyd
- Pocillos de 92



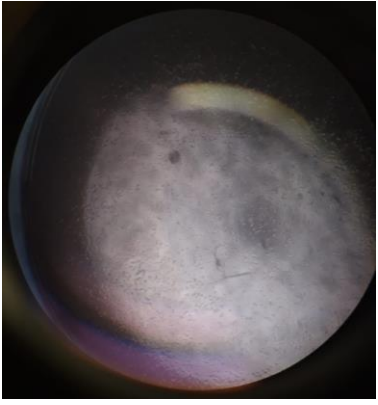
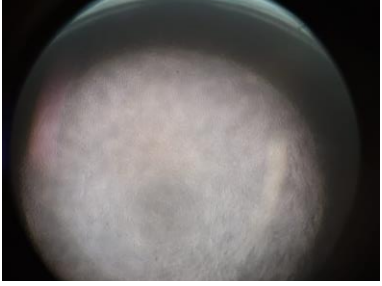
- PBS
- Cristall violeta
- Aigua (destil·lada)
- Àcid acètic

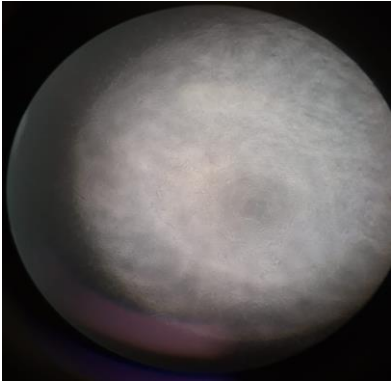
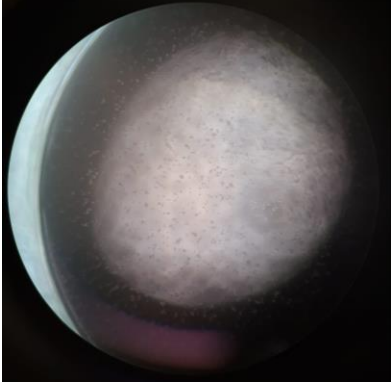

PROCEDIMENT DE L'EXPERIMENT

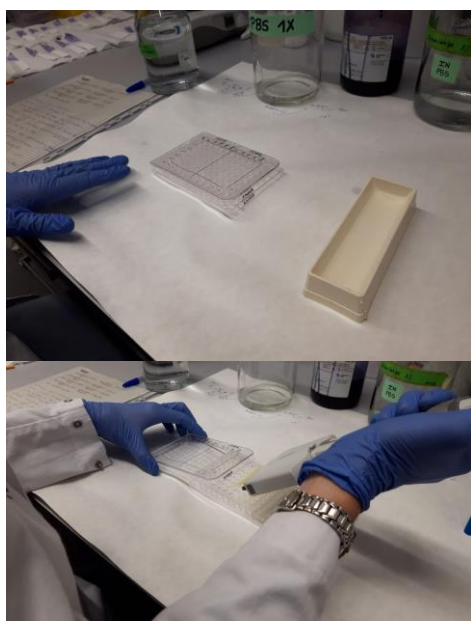
- Amb una pipeta posem el glutaraldehyd al cada pocillo, això és per la fixació de les cèl·lules, i ho deixem reposar durant 20 minuts.
- Retirem el glutaraldehyd sobrant.
- Apliquem PBS 1x a cada pocillo amb una pipeta i tirem el sobrant.
- Tintem amb el cristall violeta i ho deixem reposar durant 15 minuts.
- Ho netegem amb aigua, sense que l'aigua toqui directament a la placa.
- Deixem assecar.
- Posem àcid acètic a cada pocillo.
- Anem a llegir la placa a l'ordinador.

FOTOGRAFIES DE L'EXPERIMENT

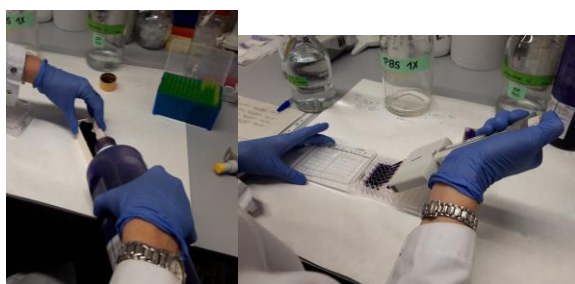
	<p>Cultiu de cèl·lules en un medi de cultiu amb el fàrmac A (Irinò) a una concentració de 0, 50, 250, 500 i 1000μm i, amb el fàrmac B (Mitòtica) a una concentració de 0, 10, 25, 500 i 100μm.</p>
	<p>Fàrmac A a 0μm de concentració → totes les cèl·lules tumorals estan vives perquè no s'ha posat cap fàrmac.</p>
	<p>Fàrmac A a 50μm de concentració.</p>

	Fàrmac A a 250µm de concentració.
	Fàrmac A a 500µm de concentració.
	Fàrmac A a 1000µm de concentració.
	Fàrmac B a 0µm de concentració.

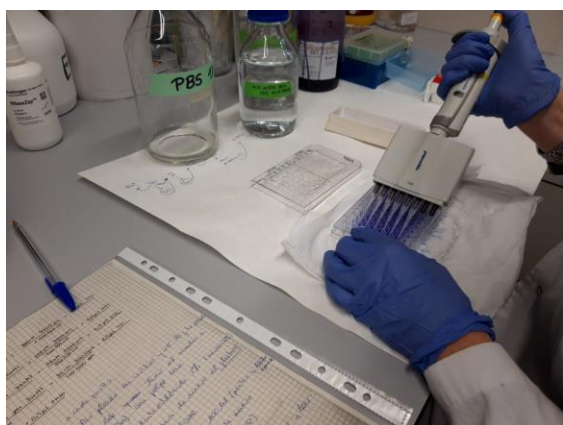
	<p>Fàrmac B 10µm de concentració.</p>
	<p>Fàrmac B a 25µm de concentració.</p>
<p>Per falta de temps no disposem de la foto de la mostra amb el fàrmac B a 50 i 100µm de concentració.</p>	
	<p>Un cop llançada a un contenidor, que posteriorment es cremarà, el medi de cultiu de les cèl·lules, en el cultiu posem glutaraldehid per acabar de fixar les cèl·lules amb l'ajuda d'un pipetejador múltiple i deixem actuar uns 20 minuts.</p>



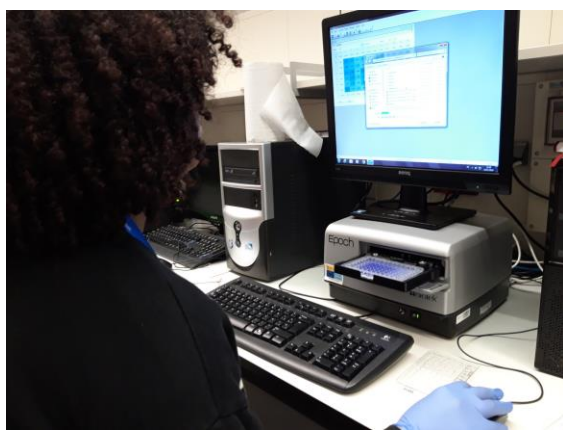
Passats els 20 minuts, llencem al contenidor anterior aquest glutaraldehyd i netegem les cèl·lules amb PBS i tornem a llençar aquest producte al contenidor.



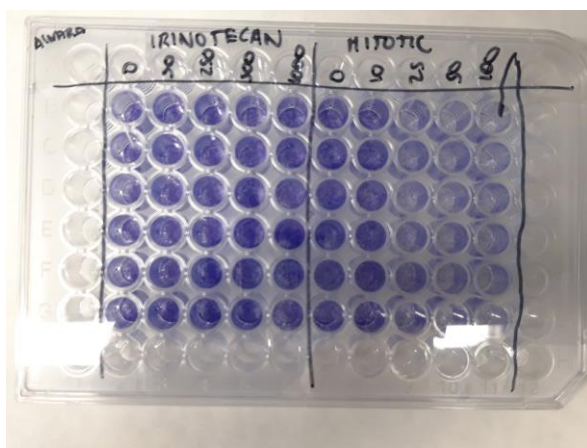
Tenyim les cèl·lules amb cristall violeta amb l'ajuda del pipetejador i deixem actuar uns 15'.



Llencem el cristall violeta i netegem les cèl·lules amb Àcid acètic al 15% i el qual, també ens serà útil per poder fer una lectura dels resultats.



Realitzant la lectura dels resultats dels resultats amb l'aplicació Gen5



Com es pot observar, tant en la part del fàrmac A (Iriño) com en la del fàrmac B (Mitòtic) hi ha una degradació de color.

A més color, més cèl·lules vives i, per tant, a menys color, menys cèl·lules vives.

Amb aquesta informació es pot arribar a la conclusió que, tot i que tots dos fàrmacs (encara que en la imatge, la degradació del fàrmac A no s'aprecia bé) han fet efecte, el B ha fet molt més efecte que l'A amb molta menys concentració del fàrmac. Això significa que, el fàrmac B és molt més eficaç que l'A

RESULTATS DE L'EXPERIMENT

	IRINOTE CAN					MITOTIC					
	0	50	250	500	1000	0	10	25	50	100	
0,043	0,043	0,046	0,044	0,048	0,054	0,049	0,047	0,051	0,05	0,049	0,046
0,053	1,517	1,42	0,977	1,097	0,848	1,478	1,13	0,144	0,114	0,127	0,055
0,046	1,362	1,219	1,172	1,003	0,81	1,215	1,074	0,173	0,141	0,12	0,048
0,045	1,53	1,629	1,084	1,667	0,602	1,361	0,881	0,157	0,144	0,136	0,05
0,047	1,307	1,555	1,193	1,334	0,66	0,853	0,992	0,173	0,169	0,132	0,049
0,045	1,161	1,372	1,078	1,368	0,617	1,049	1,046	0,21	0,156	0,129	0,051
0,045	1,623	1,166	1,155	1,061	0,455	0,95	1,225	0,165	0,137	0,145	0,05
0,049	0,049	0,047	0,054	0,052	0,05	0,049	0,049	0,05	0,056	0,045	0,037

Resultats de les mostres amb els diferents fàrmacs i amb les diferents concentracions.

Veient els resultats obtinguts, podem dir que el fàrmac 2, Mitotic, ha funcionat molt millor que el fàrmac 1, Irinotecan, i a dosis menors, ja que hem fet servir 100 vegades menys de producte. El fàrmac mitotic és més efectiu ja que queden menys cèl·lules vives al medi.

12. Conclusions

Gràcies a aquest Treball de Recerca hem pogut aprofundir en un tema que tanta curiositat ens provocava com era el càncer. Hem descobert que el càncer és una de les principals causes de mort per malaltia al món, afecta tant a homes com a dones per igual i a vegades fins i tot no presenta símptomes fins que no és massa tard. També hem après quins mecanismes segueix aquesta malaltia i quines són les causes que la provoquen, encara que no es puguin controlar. Però el que si es pot controlar són els teus hàbits, els quals poden ajudar a prevenir-lo o fins i tot ser un risc per a la seva aparició.

Hem comprovat que actualment s'estan realitzant moltes investigacions científiques sobre el càncer i s'està avançant molt pel que fa al coneixement que tenim sobre aquesta malaltia, els seus mecanismes, i fins i tot els seus tractaments i mètodes de diagnòstic. Per tant, hem confirmat la nostra hipòtesi.

Per a realitzar aquest treball, hem treballat de valent buscant molta informació .tant en articles de divulgació de diaris digitals com la Vanguardia, pàgines web de centres de recerca, el canal Salut de la Generalitat de Catalunya, etc, sobre tot el possible relacionat amb el càncer, noves investigacions, descobriments... I hem après moltes coses noves.

Estem molt orgullosos del resultat final, ja que hem tingut moltes dificultats. En molts laboratoris, centres de recerca i hospitals ens han dit que no, però hem tingut la meravellosa sort d'aconseguir els "sí" d'investigadors com la Dra. Francesca Mateo de l'ICO o el Dr. Diego Arango i el Dr. Miquel Segura del VHIR, entre d'altres, gràcies als quals hem pogut fer una bona part pràctica tant amb entrevistes i visites als laboratoris com amb una pràctica de laboratori que vam fer al VHIR amb fàrmacs i cèl·lules canceroses.

A més a més, hem de sumar-li la dificultat de fer aquest treball entre tres persones, ja que cadascuna havia també de fer el seu propi treball individual i treballar en aquest a l'uníson per tal de tirar-lo endavant amb èxit.

Actualment, s'està avançant molt en la investigació del càncer amb l'ajuda tant d'inversors privats, del govern, o de campanyes com la de La Marató de TV3 del 2018 que va tractar

precisament del càncer. A causa d'això, s'estan fent molts descobriments i els experts creuen que no estem lluny si més no de la cura, d'aconseguir que el càncer sigui una malaltia crònica i no una de les principals causes de mort a tot el món.

Finalment dir que ens hagués agradat poder continuar l'estudi fent més pràctiques de laboratori i entrevistant més científics. També ens hagués agradat aprofundir més en la recerca actual i poder-nos centrar en tots els càncer igual que ho hem fet amb el pediàtric, el de mama i el colorectal, per tant ho proposem com a possibles futurs Treballs de Recerca.

13. Annex amb fotografies de la visita al ICO.

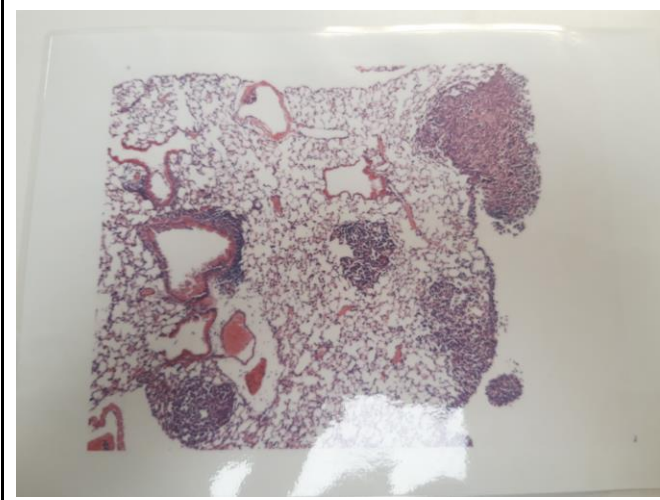
A la nostra visita a l'ICO, a més a més de l'entrevista a la Dra. Francesca Mateo, ella ens va fer una visita pel laboratori en la qual vam poder fer fotografies:



Tumor de mama en parafina.



Laboratori.



Cèl·lules canceroses pulmonars.



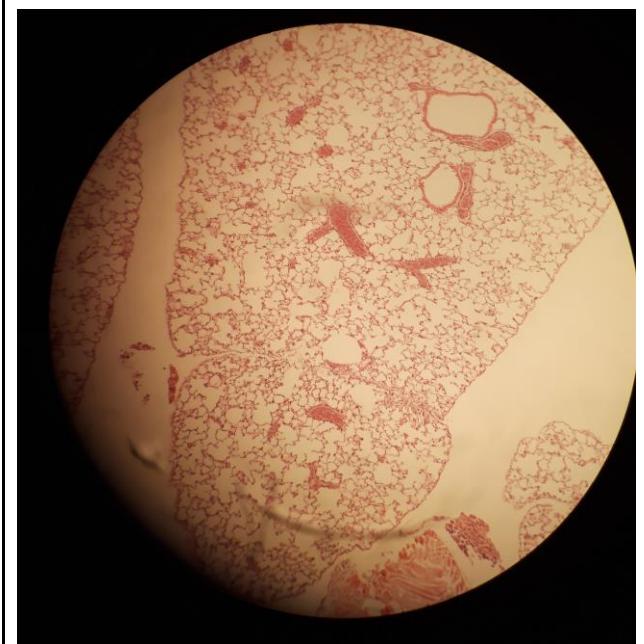
Cèl·lules canceroses pulmonars.



Portaobjectes amb làmina tumoral.



Cèl·lules canceroses mamàries.



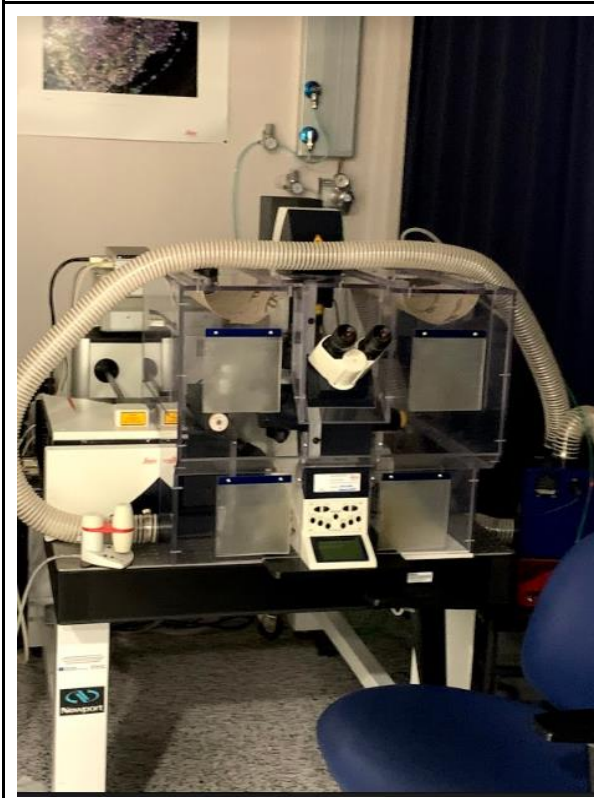
Cèl·lules canceroses pulmonars.



Cèl·lules tumorals mamàries.



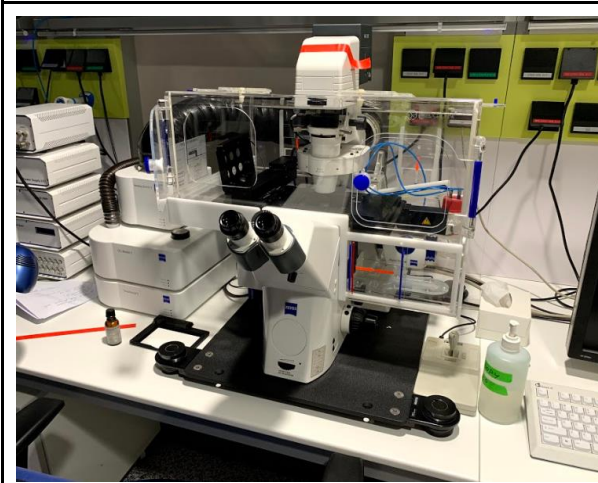
Lidia Vázquez observant cèl·lules canceroses amb el microscopi.



Microscopi.



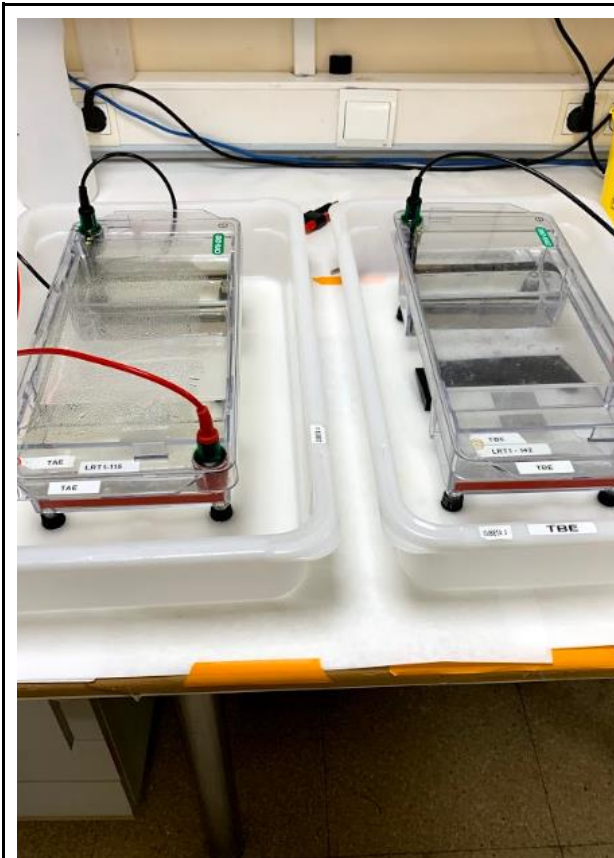
Microscopi.



Microscopi.



Màquina que serveix per
contabilitzar cèl·lules i
classificar-les.



Electròlisi.



Cèl·lules de metàstasi de càncer de mama.



Campana de gases.

14. ANNEX AMB ARTÍCLES SOBRE EL CÀNCER

I DESPRÉS DEL CÀNCER, QUÈ?

Els pacients s'enfronten a través d'Àmbit social, laboral i Econòmic.

La VANGUARDIA; Dilluns 8 d'Abril 2019

Juan Manuel García

El 2019 és diagnosticuessin prop de 280.000 nous casos de càncer a Espanya, segons els estimacions de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM). La xifra augmenta cada any a causa de factors com l'augment de la població, l'envelliment i l'exposició a factors de risc com el tabac, l'alcohol, l'obesitat o el sedentarisme. Però en les últimes dècades també creix de forma contínua -ja un ritme molt accelerat- la taxa de supervivència de la malaltia, gràcies als notables avenços terapèutics, les activitats preventives i les campanyes de diagnòstic precoç. El percentatge de pacients amb càncer que sobreviuen als cinc anys és del 54% dels homes i el 62% de les dones, segons l'últim informe del Pla Director d'Oncologia a Catalunya. A la resta de països del nostre entorn es registren dades similars.

“CREIX LA SUPERVIVÈNCIA un 54% dels homes i un 62% de les dones superen la malaltia al cap de cinc anys”

Aquests números il·lustren una realitat que ja està molt present en la nostra societat i que serà més evident en els propers anys: cada vegada hi ha més persones que superen o cronifiquen un càncer i s'han d'enfrontar a les seqüeles físiques, psicològiques i emocionals que apareixen després del tractament sense sentir-convenientment acompanyades en aquesta etapa. Amb l'objectiu de visibilitzar aquesta situació, que sovint es veu agreujada a causa d'altres obstacles que afecten a l'àmbit social, laboral, econòmic i financer, la Federació Catalana d'Entitats contra el Càncer (FECEC) va organitzar el 6 d'abril a Barcelona la jornada '*Celebra la vida després del càncer*', On es va donar veu a persones que han superat la malaltia i encaren les dificultats que suposa reprendre la seva vida.

Persones com Neus Cols (63 anys), que va patir un càncer colorectal en 2012 del que va ser tractada amb sessions de quimioteràpia i radioteràpia i que li ha deixat una seqüela física per a

tota la vida: una colostomia permanent (una obertura a la paret abdominal per on s'extreu un extrem del còlon per donar sortida a la femta). Durant la part més intensiva del tractament, Neus va haver de deixar el seu treball com a docent en la Facultat de Biologia de la UB. Després de la intervenció li van concedir la incapacitat permanent absoluta, el que li donava dret a deixar de treballar i rebre una pensió. Tot i així, ella va demanar la reincorporació al seu lloc: "Quan pateixes una cirurgia que implica un canvi de funció en el teu cos, és molt difícil adaptar-se: mirar-te al mirall impacta molt", comenta.

Però les seqüeles van molt més enllà de les alteracions físiques. Un cop extirpat el tumor i descartada l'afectació en altres òrgans, el pacient pateix un "baixada emocional", explica Cristian Ochoa, psicooncòleg de l'Institut Català d'Oncologia. "Mentre dura el tractament, focalitzen tots els seus sentits en curar-se. En aquesta etapa, tot són atencions i cures, tant per la part mèdica com dels seus familiars. Però quan se supera amb èxit aquest procés i el nivell d'acompanyament de l'entorn baixa, apareixen altres seqüeles físiques, emocionals i psicosocials", observa el doctor. Entre elles, cansament i fatiga; pèrdua de memòria i de capacitat de concentració; descens en el nivell de tolerància a l'estrès i l'ansietat; problemes de fecunditat o sexualitat; conflictes en les relacions de parella, etcètera.

“PRIMES ADICIONALS contractar una assegurança de salut o de vida és més difícil per als pacients de càncer”

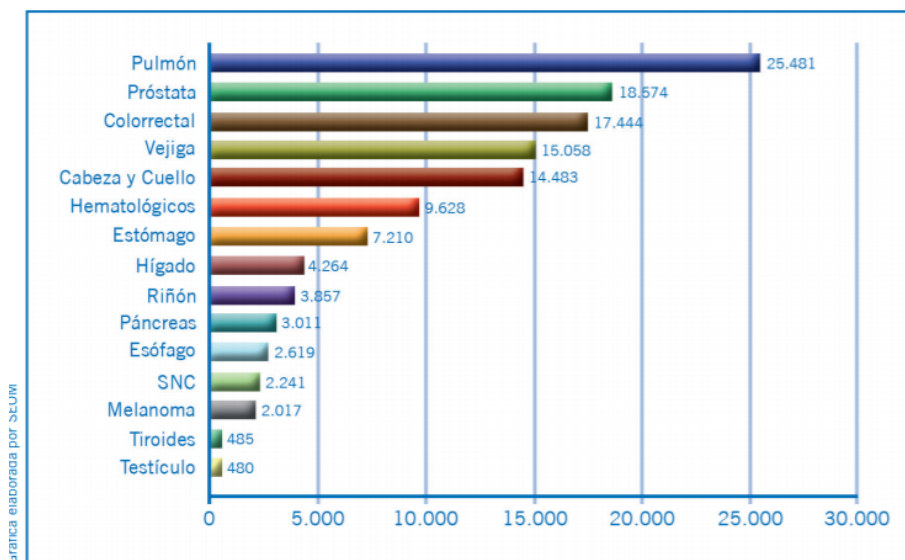
Però molts altres no tenen aquesta sort i es veuen obligats a fer front a dificultats afegides a la seva condició de salut que posen en perill la seva estabilitat econòmica. La FEDEC treballa des del 2014 per donar respostes als problemes d'aquestes persones a través del programa 'Després del càncer'. "En el nostre primer informe detectem que hi ha una sèrie de preocupacions que sorgeixen després de la remissió de la malaltia i que no estan cobertes", explica Clara Rosàs, gerent de la federació. Alguns d'aquests "efectes secundaris" tenen a veure amb l'accés a productes financers: "Haver sobreviscut a un càncer pot significar ser exclòs d'algunes cobertures en assegurances privades de salut o de vida, o que s'hagin de pagar primes addicionals. Això és discriminatori", lamenta Rosàs. "A França hi ha una llei de l'oblit que permet que una persona que fa 10 anys que ha acabat un tractament actiu no hagi de respondre als formularis de salut que exigeixen informació sobre malalties passades", afegeix. Altres països com Bèlgica han fet avenços en el mateix sentit.

El desconeixement de drets i procediments també pot tenir un impacte econòmic a aquestes persones, ja que la malaltia sovint deriva en un augment de les despeses (per la medicació i les teràpies) i una disminució dels ingressos (per les dificultats de la reinserció laboral). Als països més avançats, algunes companyies duen a terme programes específics de tornada a la feina en què intervenen el pacient, el seu metge de capçalera, el seu oncòleg i algun representant de l'empresa. Però no és ni de bon tros habitual.

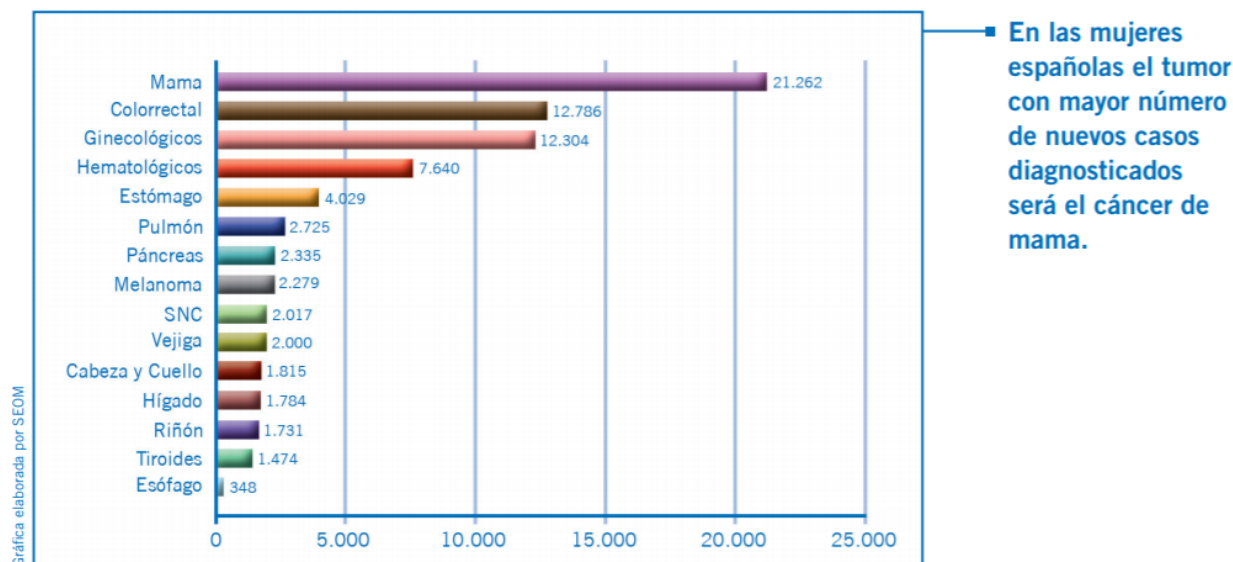
"TORNAR A LA FEINA reincorporar-se de manera progressiva a la vida laboral no sempre és possible"

L'expert en psicooncologia Cristian Ochoa convé a la necessitat de preveure un pla de reincorporació que afavoreixi una progressiva assimilació de les relacions socials i laborals de les persones que conviuen amb el càncer: "Cal tenir en compte que passar per un tràngol així suposa una revisió vital a tots els efectes. El fet de sentir la teva vida amenaçada i ser conscient del teu vulnerabilitat fa que et replantegis el futur: canvien els teus valors i necessites un temps per reubicarte. El teu entorn et vol veure bé i passar pàgina ràpidament, però tu no et sents amb forces i és pràcticament impossible tornar a agafar el ritme. I, d'altra banda, és difícil explicar com et sents a qui no hagi passat per una situació similar ", raona l'especialista.

A través de xerrades d'experts, taules de diàleg, tallers i activitats d'oci i esport, la FECEC ha volgut conscienciar d'aquesta nova realitat, homenatjar els qui han superat l'adversitat i dotar d'esperança i coratge a aquells que segueixen lluitant. "Invertim moltíssim en investigació, i els resultats són magnífics perquè les taxes de mortalitat no paren de baixar. Però la supervivència dels pacients no té molt sentit si després no se senten acompanyats quan han superat la malaltia. Aquesta realitat existeix i ha arribat el moment de visibilitzar-i de dotar de les eines necessàries perquè tots aquells que feliçment han superat el càncer puguin gaudir d'una vida plena ", conclou Rosàs.

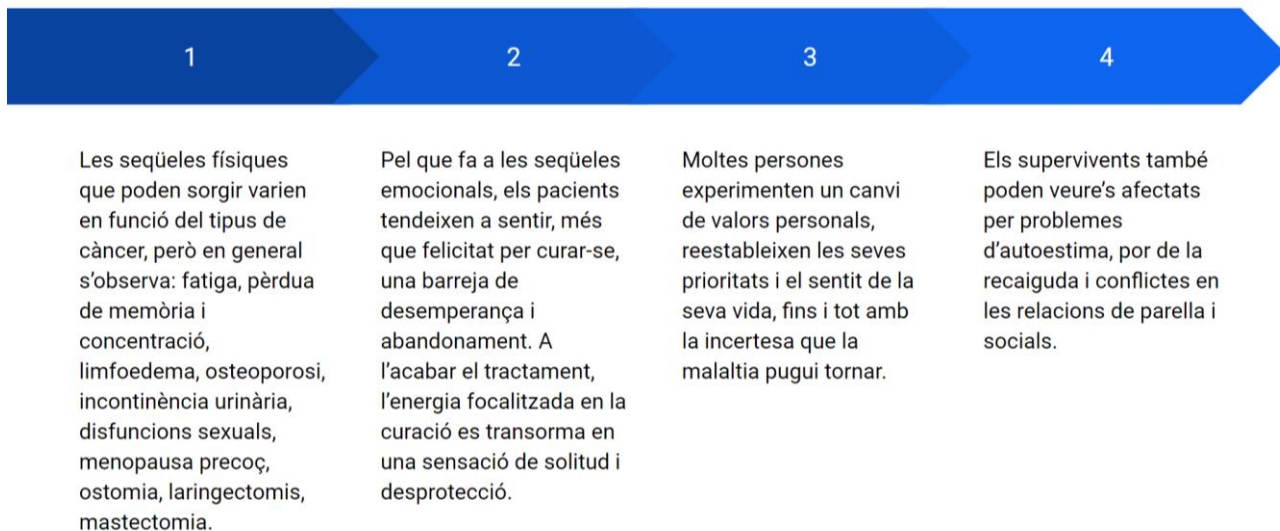


■ En homes, el càncer de pulmón serà el més diagnosticat en el año 2015, por delante de otros tumores frecuentes como el de próstata y el colorrectal.



Gràfics 1 i 2. Extrets de la notícia.

LES CLAUS



Esquema d'elaboració pròpia.

CREAT A BARCELONA UN FÀRMAC QUE EVITA LA METÀSTASI DEL CÀNCER I REDUEIX EL TUMOR.

El Periódico; Dimarts, 11 de juny de 2019

La Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO) ha desenvolupat un nou fàrmac, que ja ha començat a provar en 40 pacients a Barcelona, Nova York i Toronto, que evita que les cèl·lules tumorals s'expandeixin i causin metàstasi o recaigudes i que activa el sistema autoimmune per reduir el tumor.

El nou fàrmac, que s'anomena MSC-1, bloqueja LIF, una citoquina (proteïna que regula la funció de les cèl·lules que les produeixen sobre altres tipus cel·lulars) que està present en molts tumors i promou la proliferació de les cèl·lules mare tumorals, a més de desactivar l'alarma del sistema immune.

El medicament ha aconseguit bloquejar LIF, el que reactiva l'alarma i promou el reclutament del sistema immune contra el tumor, segons han demostrat en models animals.

HA SUPERAT LES FASES PRECLÍNQUES

Així, el medicament, que ha superat totes les fases preclíniques amb èxit, indueix la infiltració de les cèl·lules T del sistema immune en els tumors per atacar-los i eliminar-los, i ja ha començat el primer assaig clínic fase I amb 40 pacients que s'están tractant amb inhibidors de LIF a l'Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), el MSKCC (Nova York) i el Princess Margaret (Toronto).

L'investigador i director del Programa d'Investigació Preclínica i Translacional del VHIO, Joan Seoane, ha dirigit el desenvolupament d'aquest nou fàrmac gràcies a que el seu equip va ser el primer a relacionar LIF amb càncer i demostrar que si ho bloquejaven s'eliminaven les cèl·lules mare tumorals prevenint la reparació dels tumors.

En concret, l'equip ha observat que LIF inhibeix el gen CXCL9, que actua com un senyal per atreure les cèl·lules T del sistema immune.

ELS MILLORS DEL MÓN

No hi ha molts casos d'un fàrmac desenvolupat a Barcelona que arribi a nivell d'assaig clínic internacional i en hospitals d'aquest calibre, que són dels millors del món.

Segons l'oncòleg, "el fàrmac genera una resposta elevada que elimina completament el tumor i genera una 'memòria immune', que vol dir que el sistema ja està entrenat per evitar recaigudes". Seoane, que ha agraït el finançament de l'European Research Council (ERC) i el suport de l'Associació Espanyola Contra el Càncer (AECC), FERO i el programa Caimi de la Fundació BBVA, ha assegurat que "la combinació de la inhibició de LIF juntament amb immunoteràpia genera una potent resposta antitumoral".

Després d'anys veient la potencialitat de LIF com a diana terapèutica en models experimentals, Seoane va fundar Mosaic Biomedicals, un 'spin-off' del VHIO nascuda per desenvolupar i traslladar nous tractaments oncològics el més ràpid possible als pacients.

L'oncòleg ha puntualitzat que aquest nou fàrmac no és vàlid per a tots els tipus de càncer, sinó només per a aquells que expressen un alt nivell de LIF, com els glioblastomes, el càncer de pàncrees, el d'ovari, el de pulmó i el de pròstata, que solen ser els més agressius i amb pitjor pronòstic.

15. Entrevista complerta Dra. Francesca Mateo.

TRANSCRIPCIÓ ENTREVISTA Dra. FRANCESCA MATEO - ICO

(L): Lidia
(P): Penélope
(A): Aina

(F): **Francesca Mateo**
(M): Marta, científica que treballava al
laboratori amb la Dra. Mateo.

1r ARXIU D'AUDIO

(F): No es pot fer qualsevol cosa que et doni la gana amb una mostra d'un pacient perquè moralment és reprobable i, legalment ens pot caure un bon "puro". No es pot jugar amb les mostres de la gent.

Tenim una pacient, que la pobra té un càncer de mama dels més agressius, li han fet una línia de tractament de quimioteràpia però les cèl·lules han esdevingut resistents i llavors se li ha fet metàstasi en la pell i llavors, després la doctora vol provar de seguir una altra línia de tractament. La doctora ens va dir "Home, podeu fer alguna cosa?", i clar, aquí ve el problema: el que fem nosaltres no arribarà a aquesta pacient, vull dir, això és molt lent. Nosaltres podem obtenir les cèl·lules, podem fer coses, però aquesta senyora té 80 anys, és que ni que tinguis 40, és molt difícil que arribi a aquesta pacient i, per tant, hauria d'estar molt bé informada, jo no sé si en aquest cas estava totalment informada perquè jo no vaig veure cap paper signat, però aquesta doctora és molt... que vol salvar la vida de la gent, i em sembla super bé però és que clar, jo no sé que podem fer amb això i nosaltres farem aquest estudi, li donarem el resultat, però això no vol dir que això pugui salvar la vida d'aquesta senyora. Perquè, el que fem aquí realment es pugui aplicar a molta gent, s'han de fer estudis amb molta gent, ha d'estar tot super ben comprovat, s'ha de passar a ratolins, i ha d'estar subvencionat, hem de tenir pasta per poder fer això, i jo ara mateix no tinc un projecte per fer això.

Era només per explicar-vos coses que es poden fer a nivell cel·lular, però heu de tenir en compte que tota la recerca que es fa en humans tothom ha de tenir molt clar el que hi ha i els resultats que poden voler dir.

Jo vaig agafar les cèl·lules d'aquesta senyora, li van fer un trucut, una biòpsia d'una metàstasi cutània, jo la vaig disgregar, vaig fer dues coses de fet: vaig implantar aquest trucut en uns ratolins immunodeprimits, perquè els trossets que em van donar no eren

suficient per disgregar. Per disgregar necessitava més txitxa. Aquest tumor era tan agressiu que al cap d'un mes ja li havien crescut tumors als ratolins. Això no és molt habitual, només passa en els més agressius, sinó que de normal tarden tres, quatre, cinc mesos a créixer.

Quan el tumor ja era una mica grosset, com que jo no tinc diners per continuar aquest estudi, el ideal hagués estat implantar trossets d'aquest tumor en molts ratolins i fer diferents tractaments i veure quin dels tractaments, entre els possibles que se li podria donar a la pacient, quin li aniria millor. Però jo no ho puc fer, perquè no tinc diners, no tinc un projecte subvencionat en això, i a més trigaria molt de temps, perquè això s'ha de fer en els ratolins, esperar uns mesos a què creixi, fer el tractament, analitzar-lo. Amb això ens podem tirar mig any com a mínim. Però que puc fer ràpid i que pugui donar un resultat més o menys informatiu? Doncs vaig agafar les cèl·lules, les vaig disgregar i les vaig sembrar en diferents pots i llavors el que faig ara és provar els tractaments amb les cèl·lules. Com us he dit abans, el tractament amb les cèl·lules no vol dir que en el pacient hagi de funcionar exactament igual, però pot donar un indicati de si les cèl·lules són sensibles o no a aquest fàrmac. Vaig agafar el tumor, el vaig "matxacar" amb un bisturí, i després vaig posar uns enzims per acabar de separar les cèl·lules fins arribar a tenir les cèl·lules separades, ho vaig sembrar en una placa el dilluns i, el dimarts vaig posar diferents tractaments: un tractament 1 amb una dosi, un tractament 2 amb una dosi... I clar, tot això és per fer-ho bé hauria d'haver fet un estudi de dosi i resposta previs però com que no tinc temps doncs és, "vaig a tirar-me a la piscina", vaig a provar, vaig a provar unes dosis de fàrmacs. Llavors cada dos dies canvio els fàrmacs, perquè tinguin un medi fresc i al cap d'una setmana faré un assaig de viabilitat d'aquestes cèl·lules, els hi posaré un reactiu que amb presència d'ATP dona llum i, llavors les cèl·lules que tenen més ATP són les cèl·lules que estan vives. Si hi ha més llum, vol dir que hi ha més ATP, vol dir que hi ha més cèl·lules vives; si hi ha poca llum, vol dir que hi ha menys ATP, vol dir que hi ha menys cèl·lules vives, llavors podré veure quins tractaments han funcionat i quins no han funcionat. Això és un dels possibles estudis que fem amb el càncer de mama.

Quines són les característiques principals perquè una cèl·lula sigui tumoral? Doncs que hagi perdut totalment els mecanismes de control de la seva divisió. Normalment les cèl·lules en una placa creixen fins que estan totes juntes i, això es diu inhibició per

contacte, quan estan en contacte deixen de créixer, es queden en fase G0. Però si perden la divisió per contacte, continuen creixent i creixent i van creixent en clons les unes sobre les altres o fins i tot fan esferes com és el cas d'aquestes (ens va ensenyar una mostra de tumor) i això ens està indicant que són super agressives. Si miréssim a nivell de marcadors de cicles cel·lular o si les passéssim per un citroner per mirar les fases en què es troben, veuríem que aquestes cèl·lules estan ciclant com a boges i ens indica que les cèl·lules són fotudes. Després, ficant els tractaments, de moment... per això els tractaments els fem en una setmana, perquè, de moment, encara no veiem gaire cosa, bueno, amb les combinacions pot ser podríem pensar que alguna combinació fa que hi hagi menys boletes (referint-se a la mostra de càncer que ens està ensenyant), que pot ser que alguna d'aquestes combinacions funciona una mica, però bueno, és que depèn de la zona de la mostra on miris hi ha les boletes també. O sigui que aquesta pacient, al menys aquesta pacient té un tumor bastant fotut.

Com us he dit abans, el grup es deia “susceptibilitat, resistència, progressió”, i això seria una manera d'estudiar la resistència. Sabem que les cèl·lules són resistents a un determinat tractament que ja ha rebut la pacient, doncs llavors provem nous tractaments, però això ha estat una mica de “a veure què li puc donar del que ja hi ha”, però la manera ideal de veure quins tractaments podríem donar quina seria? pues agafar les cèl·lules d'aquesta pacient fer una anàlisi de les mutacions que hi ha en l'ADN i llavors en funció de les mutacions que té en l'ADN tu saps quins gens són dianes i posts buscar quins fàrmacs anirien justament en aquesta diana que és la que està mutada en aquesta pacient. Això és tirarte a la piscina i no ho faré més, ha estat una mica de “bueno mira *in extremis* perquè...” però ja m'ha dit el cap que no. Però volem fer un projecte que consisteix en això, de fet, vam començar-lo fa un temps però per manca de subvenció encara no ho hem continuat, i és que en l'any 2015-2016-2017 vam signar un conveni amb els oncòlegs i amb les pacients perquè accedisin a donar mostres. S'ha de fer molt altruista, sapiguent que allò no et pot fer res, però que en el futur pot funcionar, llavors aquells tumors que em donaven les pacients, jo els implantava en els ratolins i de 20 o 30 que vam implantar, 5 van créixer en els ratolins i a més a més en passes successives. Quina és la idea al final? Doncs, aquells tumors que ens han crescut en els ratolins, fer la seqüenciació de les mutacions que hi ha en el ADN i llavors en funció d'aquestes mutacions que hi hagi en l'ADN, escollir quins tractaments pot ser podrien funcionar,

comparar-ho amb els tractaments que aquestes pacients ja van rebre i, llavors decidir a veure si trobem alguns fàrmacs que poguessin funcionar davant d'aquests tumors que són resistents i si trobem una combinació de fàrmacs que poguessin anar bé en aquells casos podem tenir l'associació entre mutació en el DNA-tractament. I, llavors en el futur, quan vingui una pacient, analitzem el seu tumor i veiem que té la mateixa mutació li direm: el seu tractament més adequat és aquest -això es diu fer medicina personalitzada-. I aquest és un dels possibles objectius que tenim. Però és a llarg plaç. Hem de tenir primer suficient mostra, després analitzar-ho bé, fer tots els tractaments en els ratolins i comprovar quins funcionen, analitzar-ho i, quan finalment tinguem aquesta correspondència entre genotip i possible tractament s'ha d'organitzar un assaig clínic. S'han de buscar pacients que tinguin aquesta mutació, que accedeixin a provar aquest tractament i si en aquestes pacients funciona, llavors això es podrà implantat, però no abans i estem parlant d'anys. Però bueno, alguna cosa arribarà i saps que estàs fent alguna cosa per les pacients però clar, res no és aplicació absolutament immediat i que sempre necessites un temps per comprovar-ho tot, no pots fer afirmacions immediates perquè podríem caure en un error i ser perjudicial per a les persones.

2n ARXIU D'AUDIO

(F): Els tumors que tenen un receptor negatiu, HER2 negatiu, vol dir que tenen receptors hormonals, això seria una tinció de meticil·lina i eosina, que és una tinció de nucli i citoplasma només (nucli lila i citoplasma rosa).

El receptor d'estrògens fent una immunohistoquímica amb un anticòs que després, com ho heu vist abans, en les laminetes ja gelificades, posades sobre el vidre, aquí podem fer una tinció amb un anticòs específic només per buscar on és el receptor d'estrògens. En comptes de veure tot el teixit veiem només el receptor d'estrògens i quan surt amarronat és que és positiu.

Si un tumor no te HER2 negatiu és luminal o hormonal normal i afecta un 20%. EL tractament és amb anticòs contra el HER2 que és un receptor que hi ha en la membrana de les cèl·lules i si es posa un anticòs bloquejant, bloquejés aquest receptor, el qual està morat i fa un senyal a dintre de la cèl·lula que fa fer-la dividir-se i si el bloquejés amb un anticòs receptor específic, deixa de rebre aquest senyal, es para i, finalment es mor.

Els que són receptor hormonals positius i HER2 positiu tenen estrògens de progesterona i HER2.

El que és només HER2 i té receptors hormonals negatius, no té receptors d'estrogen, no té receptor de progesterona però sí que té HER2.

Per últim, els que són triple negatiu, no tenen res de res, són els més agressius i afecten un 15% de les pacients.

En els receptors d'hormones positius el que passa és que la senyalització a través del receptor d'estrògens o del receptor d'esterogenerola està hiperactivada i el que es fa és donar un tractament hormonal a la pacient que és com per enganyar a les cèl·lules tumorals. Donen uns fàrmacs que simulen l'estructura dels estrògens i de la progesterona però que realment són inactius, que l'únic que fan és que s'uneixen al receptor, però el receptor no pot transmetre el senyal, el bloqueja. Com que el receptor ja no rep el senyal, la cèl·lula ja no es pot dividir. És una mica semblant a el del tractament dels HER2 però en el cas de HER2 és un anticòs i en el cas del receptor d'estrogen, que és el tumor més freqüent, que afecta un 70% de les pacients, és una molècula química, no és un anticòs.

Quan seqüenciem, el que fem és amplificar l'ADN utilitzant unes ones que marquen de color les diferents bases de l'ADN i podem saber quina és la seqüència. Si sabem quina és la seqüència normal d'un gen, podem comparar-la amb la del pacient i si veiem que hi ha alteracions sabem on hi ha una mutació.

3r ARXIU D'ÀUDIO

(F): A la teràpia, fent assajos cel·lulars, o amb animals i mirant combinacions de fàrmacs per veure si creixen els tumors o si es fan més petits. També estudiem susceptibilitat, és a dir, si ets portador de determinades mutacions. Si tens més proporció o no a desenvolupar el càncer de mama, doncs això al meu jefe que li encanta la bioinformàtica, fa projectes basats en prediccions bioinformàtiques i llavors nosaltres mirem si això funciona.

Sabeu que en tema càncer de mama les persones que tenen mutacions en el gen BRCA1 o BCRA2 tenen més propensió a desenvolupar cancer de mama, hi ha càncers de mama que son hereditaris. El càncer de mama hereditari per excel·lència és el que es deu a mutacions en el gen BRCA1 o BRCA2, de fet, si tens mutacions en el gen BRCA2 tens més propensió a tenir cancer de mama o ovari i si el tens en el BRCA1 més aviat de mama, llavors això passa de mares a filles. Hi ha històries de familiars que desenvolupen cancer de mama per la presència d'aquesta mutació. Que tinguis mutació en el gen BRCA1 no vol dir que necessàriament desenvolupis càncer de mama perquè hi ha un efecte d'altres gens que poden modificar la penetrància d'aquesta mutació, modificar la penetrància vol dir que si el gen BRCA1 està mutat vol dir que els sistemes de reparació dels trencaments de doble cadena del DNA estan afectats i per tant aquesta cèl·lula a la mínima alteració que pugui tenir és possible que esdevingui tumoral, però si hi ha altres mecanismes, altres snips.

No tots el gens son iguals, el mateix gen per una persona pot tenir petites modificacions en el DNA que facin que aquell gen s'expressi mes o s'expressi menys, doncs a vegades petites modificacion que afectarien a la salut de la persona en general sí que poden modificar l'expressió d'aquell BRCA1 i llavors pot ser que encara que tinguis la mutació en BRCA1 no desenvolupis càncer o que tinguis molta més proporció de que es desenvolupi. La penetrància no és completa, no vol dir necessàriament que si la tens, tens càncer, pot ser que si pot ser que no, perquè hi ha altres mètodes de vida que poden afectar a desenvolupar cancer.

El Miquel Àngel, el meu jefe, en el seu postdoc que va estar a Boston, va fer una predicció de quins possibles gens a partir de bases de dades de expressió de gens de persones malaltes de càncer de mama, doncs quins altres gens podrien estar modificant l'aparició de càncer de mama en pacients amb la mutació de BRCA1. Llavors fent aquest

experiment tan complex va veure que havia un gen que d'alguna manera que en un determinat locus si hi havia una GG o una CC o una CG podies tenir més números de desenvolupar càncer de mama o no. Va fer aquesta predicció a partir de les bases de dades i després va dir bueno, això que he vist en les bases de dades és real en una població concreta, en una població de pacients mutants per BRCA1 i va mirar una població de mutants de jueves asquenazites perquè son gent amb molta endogàmia i per tant hi ha molta persistència d'aquesta mutació BRCA1 i possiblement d'altres mutacions modificadores del risc perquè com que estan dintre de la mateixa família doncs es poden heretar totes les mutacions que hi hagi, i va veure que en aquestes pacients les que tenen un determinat snip en HMMR, les que tenien GG, tenien més números de desenvolupar càncer, les que no ho tenien no tenien tants números de desenvolupar la malaltia i per tant es va veure que HMMR podia ser un factor predictor de modificar el risc de desenvolupar càncer de mama, tot això son prediccions bioinformatiques.

Després hi ha estudis estadístics d'associació, per veure el mecanisme que tu sobreexpresses al gen d'HMMR i veure el que passa, si es desenvolupa o no. Encara no s'havia fet, i llavors el que hem fet nosaltres és desenvolupar un model transgènic, tenim un ratolins en el quals el hi van ficar el gen HMMR humà de manera que en aquests ratolins es pugui sobre expressar aquest gen, i que el gen és humà, no es de ratolí i llavors això nosaltres ho podem distingir. Hem fet que l'expressió d'aquest gen HMMR es faci únicament a la mama, o sigui aquest gen que ho tenen totes les cèl·lules de ratolí només s'expressa a la mama, i com ho aconseguixes? Doncs ficant un altre trangen que es diu Recombinasa Cre, sota el control d'un promotor de manera que quan les ratolines donen de mamar el promotor està activat per tant s'expressa la Recombinasa Cre, i quan aquesta s'expressa, talla un stop codon que hi ha davant del HMMR humà i llavors l'HMMR s'expressa i això és un mètode de que s'expressi el gen d'HMMR només en la mama, perquè el que volem veure és si la sobreexpressió d'HMMR només a la mama provoca que hi hagi un increment de càncer de mama. Això tal qual no fa res, però, si tenim unes ratolines que tenen BCRA1 mutant resulta que tenen càncer de mama si hi posem HMMR sobreexpressat, si no el tenen no desenvolupen càncer de mama. Hi ha dues maneres de tenir aquest gen expressat, en homozigosi, és a dir que tinguin dos còpies del HMMR humà o heterozigosi, que només tinguin una copia del HMMR humà, en tots dos casos desenvolupen càncer, per tant estem veient una confirmació mecanística que

realment la sobreexpressió d'HMMR està incrementant la incidència de càncer de mama en ratolines que tenen el BRCA1 mutant, i això és un estudi de succeïbitat que estem fent, encara estem acabant de perfilar-ho però estem en això. Es un procés que triga molt perquè implica que les ratolines s'aparellin, es quedin embarassades, tinguin les cries, donin de mamar als ratolins i a mes tot això s'ha de fer dues vegades perquè a la ratolina se l'expressi la Recombinasa Cre que faci que l'HMMR deixi d'estar silenciada i s'expressi. Has d'estar com a mínim 3 mesos perquè s'hagi produït aquest fet, però de que s'hagi produït la recombinació a que desenvolupi el tumor com a mínim passen 14 setmanes, és a dir desenvolupen el tumor entre les 14 i les 30 i pico setmanes, i a més a més per arribar a tenir ratolines que tinguessin tots els transgens que necessitem passen anys. Les ratolines tenen 4 gens diferents i per poder aconseguir-ho han d'estar tots mutats. Cada vegada que es dona un part a la colònia hem de genotipar, mirar que tinguin tots els transgens que necessitem, i només els ratolins que tenen tots els transgens que necessitem van a l'estudi i penseu que quan fem els aparellaments, un gen que estava en homozigosi pot aparèixer en heterozigosi, depenent de si els pares eres homozigots o heterozigots, han de coincidir els estats que necessitem de 4 gens.

4t ARXIU D'AUDIO

(L): He llegit que hi ha tumors, que es formen a la mama i no es consideren càncer de mama, és veritat?

(F): **Bé, però no es consideren càncer de mama o es consideren un altre tipus de càncer o tumors benignes? Perquè hi ha tumors benignes.**

(L): No, no ho recordo, o sigui vaig llegir que no es considerava càncer de mama.

(F): Vale, és que a vegades hi ha tendència a formar-se adenofibromes, fibromes glandulars, que són com tumors benignes, que passa per exemple quan tens molta glàndula; a vegades hi ha gent que té molt de greix a la mama i a vegades, hi ha gent que té poc de greix i molta glàndula, i a vegades doncs tens tumors benignes, però no tenen els marcadors considerats per fer càncer, que seria que tinguessin una sobreexpressió de receptors hormonals o de HER2.

(L): Vale.

(P): El càncer de mama a quines persones pot afectar més?

(F): Qualsevol. A veure, si tens una mutació genètica tindràs més números que la població en general, però pensa que afecta a 1 de cada 8 o cada 9 dones, i a algun home també, però a ells em sembla que afecta a un 1%, és molt poc, però també els pot afectar.

(P): A la meva família hi ha una incidència de càncer, i a les meves tietes les van fer operar els pits,

(F): **Lavors a la teva família hi ha alguna mutació familiar.**

(P): Sí, i a la meva tieta li van operar el pit i li va donar càncer al pàncrees.

(F): **Al pàncrees? Doncs investiga, investiga quina mutació hi ha a la teva família, perquè normalment hi ha mutacions al BRCA1 i BRCA2, que són mutacions en mama, però que després li aparegués al pàncrees és raro, a no ser que fos una metàstasi, però la metàstasi de mama solen aparèixer al pulmó, fetge, ós i cervell. La de pulmó és la més freqüent, pàncrees no ho havia sentit jo, però com això va com va...**

(M): Potser és una mutació que té algun tipus d'efecte al pàncrees.

(F): **O potser no ve de la mama. Quina edat té la teva tieta aquesta?**

(P): Cinquanta i pico.

(F): **Quan estem a prop dels seixanta el fet que aparegui un càncer es considera com la casuística normal en la població i que no necessàriament ha de tenir a veure amb una**

mutació. En els casos en els quals es té clar que és hereditari és quan apareixen abans dels quaranta. Però a partir dels 50-60, és quasi normal, malauradament, és així.

La sort que hi ha en el càncer de mama és que el 85% dels casos es curen. Com que és tan freqüent, com el de la pròstata, estan súper estudiats i sempre si s'enganxen a temps és més fàcil curar-los. Però és clar, és el 85%, et pot tocar aquell 15% que és fotut i que bueno, s'intenta fer el que es pugui. Justament en aquest 15% és on s'estan invertint més esforços, en aquests casos que són més complicats, aquests que són resistents a les teràpies, són els que nosaltres volem estudiar. Els triple negatius bàsicament, que són aquells on no hi ha una teràpia dirigida específica, contra els luminals hi ha la teràpia hormonal, contra el HER2 hi ha els anticossos que es diuen transotomases, i el tractament típic en els triple negatius és quimioteràpia. Què és la quimioteràpia? Doncs són fàrmacs que ataquen el mecanisme de divisió cel·lular, amb lo qual estan atacant a les cèl·lules que es divideixen molt ràpid, però a cèl·lules també que normalment en el cos es divideixen perquè en la mucosa intestinal per exemple sempre hi ha un recanvi, el cabell ens va creixent... Llavors què passa quan prens quimio? Doncs que tens cagarrines i et cau el cabell, perquè són medicaments que afecten tot allò que es divideix. És important fer-ho servir perquè no et creixi el tumor, però té molts efectes secundaris, i el que s'està intentant és aconseguir quimioteràpies que tinguin la menor quantitat d'efectes secundaris possibles i que siguin el més dirigides cap a la mutació per això perquè la medicina és cada vegada una mica més personalitzada, que vagi molt bé dirigit a la mutació que té el pacient, per fer un fàrmac contra aquella mutació i llavors afecti només allò que té aquella mutació i no afecti la resta.

(P): Hi ha gens o microorganismes que afecten en l'aparició del càncer?

(F): Hi ha estudis, a veure, gens és això de que hi ha càncers de mama familiars, vale? BRAK. Però lo de que s'afavoreixi o no l'aparició del càncer per microorganismes, jo no estic molt enterada del tema però últimament hi han molts estudis relacionats amb la microbiota, porque no sé quants milions de cèl·lules tenim en el cos, però el número de microorganismes està multiplicant per déu o per mil. I s'han fet estudis per exemple en bessons, que són idèntics, però que tenen la microbiota molt diferents i que llavors això està en la base de que un sigui molt prim i l'altre gras, i que això tingui la susceptibilitat de patir càncer podria ser, no ho sé, però s'està veient que el paper de la microbiota és

molt important, cada vegada més, en l'explicació de per què desenvolupem determinades malalties.

(A): **Creus que la cura està a prop d'arribar?**

(F): **Si, home tenim un 85% de casos que es curen, si. El 100% és difícil, però estem "en ello". Però, s'han de fer estudis com molt cas per cas, medicines personalitzades, que són el boom d'ara, estan començant. En un futur es podrà fer però no et sabria dir quants anys trigarem. D'altra banda, també us dic que en els cassos més difícils, en que la curació no sigui possible del tot, el que es vol es que sigui una malaltia crònica amb la que puguis viure, que tú prenguis una medicació sense efectes secundaris que el mantingui a ratlla, que no creixi. És com les malalties de Lamb que os deia abans, que la medicació que hi ha no treu els quistes, però al menys no creixen. Doncs en el càncer també. O el meu sogre per exemple, té un càncer de pàncrees que li ha metastatitzat al fetge, pues també pren everolimus,. El everolimus és un fàrmac que el que fa és innabilitar MTOR, que és una proteïna que és el màster regulador de la síntesi de proteïnes i la divisió cel·lular. Mantinent MTOR a ratlla, les cèl·lules tumorals es queden com adormides i no proliferen fins que apareix una que és resistent i hem de canviar de medicació.**

(A): **Quin és el tractament més efectiu en general?**

(F): **En general el tractament hormonal funciona molt bé, vale, és clar que depèn de contra quin tipus de tumor tens. Primer, veure quin tipus de tumor tens, els que funcionen millor són, el tractament hormonal per als càncer de mama receptors hormonals positius, i els inhibidors de HER2 per als càncer doble positiu. Aquests són súper eficients. Normalment el que es fa és un tractament amb el qual el tumor disminueix de mida, seguidament et fan una cirurgia per extreure el que queda de tumor, i després et donen un temps més medicació per si de cas, i pots estar tractant-te 5 anys després de la cirurgia i si en aquest temps no t'ha tornat a sortir és que estàs curat. És el que li passa a aquest 85% que us deia. Reduïm, treiem i assegurem. Però sempre t'hauràs d'anar fent controls per si de cas després dels cinc anys.**

(A): **Hi ha mecanismes moleculars que influeixen en el tractament dels tumors?**

(F): **Si, les molècules és això. Tens receptors d'estrogens positius, tractament hormonal. Tens HER2, tractament amb trastuzumab. No tens res d'aquests marcadors, quimioteràpia. I en el futur, si el que estem intentant fer funciona bé, tens mutació en tTEM, doncs aquesta quimio que és la medicina personalitzada.**

(L): **Influeix l'edat en el tractament de la quimioteràpia en el càncer de mama?**

(F): **L'edat? No ho crec. A veure, això és més aviat per als oncòlegs, que fan el tractament, perquè nosaltres estem a prop però tampoc estem tractant al pacients cada dia. Jo suposo que quan fas quimio, si és una molt agressiva no li donaràs a un pacient dèbil que té 70, 80 anys, potser sí que li donaràs a un pacient més jove que està més fort. Vull dir que sí, que és possible que l'edat determini una mica quina quimio facis, però també depèn una mica de l'estat i de lo avançat que estigui el càncer de mama. Potser si està molt avançat, encara que tinguis 80 anys, aquella quimio que hi ha és la que t'han de donar. Després sempre depèn del pacient, de com es trobi, de si ho accepta o no ho accepta... Al final el pacient és el que té la última paraula, si diu "Aquesta quimio m'està fent mal, no vull continuar amb el tractament" doncs no el pots obligar. Però s'ha de lluitar molt amb totes les coses que hi ha ara per internet de "la quimioteràpia és dolenta, feu servir pixum de burra per curar-os, que el més natural és el més bo", s'ha de lluitar molt en contra d'això, perquè no fem recerca i ens dediquem a això perquè després et diguin que amb aigua i boletes d'aquestes d'homeopatia que tenen diluït llexiu 1/5.000 et curaràs, no. Això és una cosa amb la que s'ha de lluitar molt. No són agradables els efectes secundaris de la quimioteràpia, i s'està lluitant per eliminar-los, però és el tractament que hi ha i el que es dona és el que està comprovat. Les coses que no estan comprovades, les naturopaties, homeopaties... aquí som científics. No ens ho creiem.**

(P): **Quan són nens, afecta la condició familiar?**

(F): **Però càncer de mama en nens?**

(P): **No, o sigui els càncer infantil.**

(F): **Home clar, però què vols dir, si els pares o la família tenen més probabilitats a patir el mateix tipus de càncer o algo així? No sempre, els infantils normalment amb més freqüència són leucèmies, limfomes, són mecanismes que es desregulen i no solen tenir herència familiar els càncer infantils, que el tinguin els nens no vol dir que el tinguin els pares. És molt mala sort, una molt mala sort enorme. Però també hi ha molts que es curen, per sort. Però també és veritat que són dels més, clar jo tinc fills, i és del que més greu et sap i del que menys assajos clínics hi ha, perquè clar, com fiques nens en assajos clínics, no? Amb la possibilitat de que el que els hi fas no els hi serveixi de res. Tú el que vols és salvar-los a tota costa. Amb la gent gran també, però es que amb els nens és una població tant sensible, i els fàrmacs tenen encara més efectes en ells que tenen els seus**

sistemes immunitaris que encara s'estan desenvolupant, i tot els pot afectar encara molt més. Llavors clar, assajos clínics amb nens se'n fan molt pocs, és un tema complicat. Afecta la família però no al nivell que aquesta pugui tenir les mateixes mutacions, sinó que està destroçada. Ara el Messi ha donat pasta per desenvolupar un centre d'investigació del càncer infantil a la Vall d'Hebron, a Sant Joan de Déu s'està construint un centre nou, aquí tenim un investigador, l'Alberto Villanueva, que està col·laborant amb fer un banc de tumors per desenvolupar models en ratolins i poder fer recerca amb això, o sigui que tots ens posem les piles.

(L): Es que és això, el càncer surt perquè al llarg del temps han anat mutant les cèl·lules, com pot ser que en una persona tan jove...?

(F): Als petits les cèl·lules es divideixen més ràpid, quan et fas gran es van relentint, es van dividint més poc a poc. Però quan ets jove es divideixen molt ràpid perquè estàs creixent, que tinguis la mala sort de tenir aquestes mutacions doncs és una mala sort terrible. A vegades hi ha una predisposició genètica, i a vegades no se sap.

(P): Es pot evitar d'alguna manera patir un càncer?

(F): Bueno, si tens una vida sana, si no menges merdes, si fas esport, tot això contrubueix, si no respires coses chungues, si no et poses aquí a fer bafus, doncs això fa que duguis una vida saludable, i és un factor molt important. Després l'edat i la genètica fan la resta, si ets més gran tens més números, si tens uns factors genètics que et predisposen doncs també tens més números. També hi ha factors genètics que eviten, que això és un altre estudi que estem fent però ja no os volia agobiar amb més coses, és el que està mirant el Miquel Àngel allà a Canadà. Tenim famílies aquí que tenen mutacions a BRCA1, parelles mare filla. La filla amb 30, 40 anys ha desenvolupat un càncer. La mare, amb 70, 80 anys i la mateixa mutació no ha desenvolupat cap càncer. Per què? Llavors estem mirant quins altres gens, quines altres mutacions hi ha en els altres gens que siguin diferents a mare i filla i que puguin explicar per què en un cas hi ha càncer i en l'altre no. D'això es diu quan té una mutació que la faria propensa a patir un càncer però no el produeix, se'n diu una persona resilient. Llavors ara, estem intentant veure factors de resiliència al càncer de mama, perquè si trobem aquests factors que les fan més resilientes a patir un càncer de mama podem fer l'enfoc contrari. Fins ara què es fa? Hi ha una mutació que et fa propens a patir un càncer, busques un fàrmac contra la mutació. Pot tenir un efecte, o no, efectes secundaris. Però si tens un factor que et pot protegir del càncer, anem a intentar

d'alguna manera això que protegeix, per tal que encara que tinguis propensió no ho desenvolupis. Això és un altre línia d'investigació: Els factors de resiliència per evitar tenir un càncer.

WEBGRAFIA

- http://ico.gencat.cat/ca/el-cancer/coneixer_el_cancer/
- <http://ico.gencat.cat/ca/recerca/>
- http://ico.gencat.cat/es/el-cancer/programes_de_deteccio_precoc/cancer_hereditari/
- http://ico.gencat.cat/es/professionals/serveis_i_programes/prec/
- http://ico.gencat.cat/es/recerca/assaiqs_clinics/
- http://ico.gencat.cat/es/recerca/prevencio_cancer/
- <http://ico.gencat.cat/es/recerca/Programa-ProCURE/>
- <https://journals.openedition.org/mcv/7543>
- https://repositori.upf.edu/bitstream/handle/10230/23454/Cruz_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
- https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/02/160203_cancer_graficos_impacto_men
- <https://www.cancer.gov/espanol/cancer>
- <https://www.cancer.org/es/>
- <https://www.icoprevencio.cat/ubs/es/>
- <https://www.icoprevencio.cat/uc/es/>
- https://www.ub.edu/dyn/cms/continguts_ca/Resultats.html?q=càncer&M-021_submit.x=0&M-021_submit.y=0
- <https://www.uv.es/uvweb/master-investigacion-biomedica/es/master-universitario-investigacion-biomedica>



El càncer infantil

La situació actual de la recerca del càncer infantil

TREBALL DE RECERCA
SEMINARI DE BIOLOGIA I GEOLOGIA

09/12/2019

Agraïments

Estic molt agraïda amb les meves companyes i per fer que aquest macro treball fos possible.

A la meva tutora per ajudar-me, involucrar-se i guiar-me pel bon camí.

A la Dra. Maria Milà per haver pogut rebre'm amb les mans obertes i ajudar-me a ampliar la meva part pràctica amb una entrevista.

Al Dr. Miquel Segura, cap de recerca del departament d'Oncologia Pediàtrica, per deixar-nos fer una pràctica al laboratori amb cèl·lules canceroses infantils als laboratoris del VHIR.

A la meva germana petita Valentina que, tot i que no pateix aquesta malaltia, m'ha fet veure que qualsevol nen és propens a patir aquesta malaltia.

I per últim, però no menys important, a la meva tieta Clàudia, que va patir càncer de pàncrees i va morir després d'una llarga lluita al gener del 2019.

Resum

El meu treball de recerca intenta explicar que és el càncer infantil, quins factors podrien ajudar a contraure aquestes malalties, quins tipus de càncer poden aparèixer en l'etapa de creixement i quins símptomes poden manifestar a causa d'aquesta proliferació incontrolada de cèl·lules.

També podreu trobar una comparació entre el càncer en etapa adulta i el càncer en edat pediàtrica, ja que els càncers en aquestes dues etapes diferents són molt heterogenis entre ells, a causa d'això també els tractaments són diferents. També podreu veure els diferents tipus de tractaments en nens, els efectes secundaris d'aquests i les característiques genòmiques d'aquest tumor maligne.

Després de tot això ens centralitzem més en la vida dels nens a l'hospital, com se senten després d'haver ingressat, quins projectes tenen a l'hospital per fer sentir millor els nens i com segueixen els estudis hospitalitzats.

A la part pràctica veurem entrevistes amb doctors especialitzats en el tema, com la Dra Milà, pediatra especialista en oncologia infantil, i el Dr Segura, cap del departament de recerca en oncologia pediàtrica en el VHIR.

Resumen

Mi trabajo de investigación intenta explicar que es el cáncer infantil, qué factores podrían ayudar a contraer estas enfermedades, qué tipos de cáncer pueden aparecer en la etapa de crecimiento y qué síntomas pueden manifestarse debido a esta proliferación incontrolada de células .

También podrá encontrar una comparación entre el cáncer en etapa adulta y el cáncer en edad pediátrica, ya que los cánceres en estas dos etapas diferentes son muy heterogéneos entre ellos, debido a ello también los tratamientos son diferentes. También podrá ver los diferentes tipos de tratamientos en niños, los efectos secundarios de estos y las características genómicas de este tumor maligno.

Después de todo esto nos centralizamos más en la vida de los niños en el hospital, cómo se sienten después de haber ingresado, qué proyectos tienen en el hospital para hacer sentir mejor a los niños y cómo siguen los estudios hospitalizados.

En la parte práctica veremos entrevistas con doctores especializados en el tema, como la Dra Milán, pediatra especialista en oncología infantil, y el Dr. Segura, jefe del departamento de investigación en oncología pediátrica en el VHIR.

Abstract

My Research Project attempts to explain that it is childhood cancer, what factors could help to contract these illnesses, what types of cancer can appear in the growth stage and what symptoms can manifest because of this uncontrolled proliferation of cells.

You can also find a comparison between adult cancer and pediatric cancer, since the cancers in these two different stages they are very heterogeneous among them, because of this also the treatments are different. You can also see the different types of treatments in children, the side effects of these and the genomic characteristics of this malignant tumor.

After all this we centralize more in the life of the children in the hospital, as they feel after having entered, what projects are in the hospital to make children feel better and how they follow the hospitalised studies.

In the practical part we will see interviews with specialized doctors in the subject, such as Dr. Milà pediatrician specialist in childhood oncology, and Dr. Segura Head of the Paediatric Oncology Research Department at VHIR.

ÍNDEX

1.	Introducció.....	pàg. 13
1.1.	Presentació.....	pàg. 13
1.2.	Hipòtesis.....	pàg. 13
1.3.	Objectius.....	pàg. 13
2.	Càncer infantil	pàg. 16
2.1.	Què causa el càncer infantil?	pàg. 17
2.2.	Símptomes del càncer infantil.	pàg. 19
2.3.	Tipus de càncer pediàtric.	pàg. 28
2.3.1.	Leucèmia.....	pàg. 28
2.3.2.	Tumors en el sistema nerviós central.	pàg. 30
2.3.3.	Neuroblastoma.....	pàg. 31
2.3.4.	Linfoma.....	pàg. 32
2.3.4.1.	Linfoma Hodgkin.	pàg. 32
2.3.4.2.	Linfoma no Hodgkin.	pàg. 33
2.3.5.	Sarcomes ossis.	pàg. 33
2.3.6.	Sarcomes de parts toves (Rabdomiosarcoma).	pàg. 34
2.3.7.	Retinoblastoma.....	pàg. 35

2.3.8.	Hepàtics.....	pàg. 37
3.	Característiques genòmiques dels càncers infantils.....	pàg. 39
4.	Tractament del càncer en nens.	pàg. 43
4.1.	Cirurgia.	pàg. 43
4.2.	Quimioteràpia.....	pàg.43
4.2.1.	Efectes a curt termini.....	pàg.43
4.2.2.	Efectes a llarg termini.....	pàg. 43
4.3.	Radioteràpia.	pàg. 44
4.4.	Trasplantaments de medul·la òssia.....	pàg. 44
5.	Efectes tardans del càncer infantil.....	pàg. 46
5.1.	Tractament.....	pàg. 46
5.2.	Causes.....	pàg.48
5.3.	Control i prevenció dels efectes tardans.....	pàg. 50
6.	Hospitalització dels nens.....	pàg. 52
7.	Pallapupes.....	pàg. 55
8.	Com s'eduquen els nens/as.....	pàg. 57
9.	Part pràctica:.....	pàg. 61
9.1.	Entrevista Dra. Maria Milà, pediatra especialista en oncologia infantil.....	pàg. 61
9.2.	Entrevista amb el Dr. Miquel Segura.....	pàg. 67

9.3.	Entrevista Dr. Diego Arango.....	pàg. 72
9.4.	Entrevista Dra. Francesca Mateo.....	pàg. 72
10.	Conclusions.....	pàg. 74
11.	Annex amb informació dels Pallapupes.....	pàg. 75
12.	Webgrafia.....	pàg. 81

1. INTRODUCCIÓ

Aquest Treball de Recerca complementa un altre de grupal, i en aquest treball he intentat descobrir com està actualment la recerca científica del càncer infantil.

1.1. Presentació

He escollit aquest tema perquè el càncer és una malaltia que sempre ha estat present en la meua família, i em volia aprofundir més en aquest tema; m'he decantat específicament pel càncer en edat pediàtrica perquè la pediatria és una branca que em crida molt l'atenció.

Aquest treball ha estat molt laboriós, tant de part meua com de les meues companyes, hem estat tot l'estiu treballant.

La major part de la informació s'ha extret d'internet.

1.2. Hipòtesis

L'oncologia pediàtrica ha avançat en la recerca els

1.1. Objectius

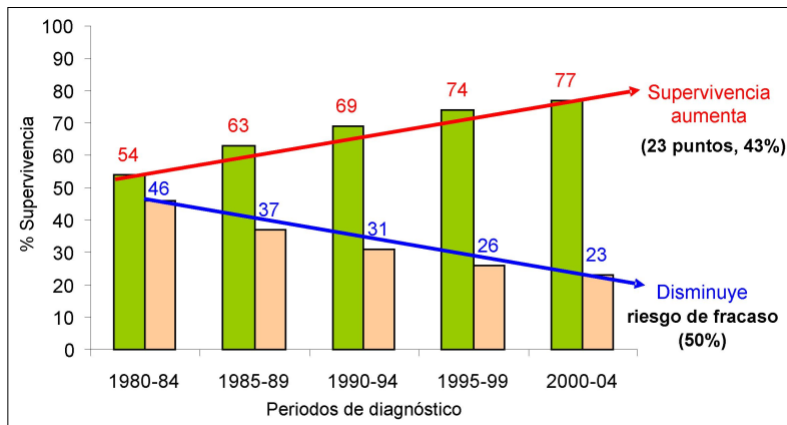
Els objectius que em vaig marcar en escollir aquest tema van ser:

- EN LA PART TEÒRICA:
 1. Saber què és el càncer infantil i quins tipus n'hi ha.
 2. Conèixer les diferències entre càncer en etapa adulta i càncer en edat pediàtrica.
 3. Com és l'estància dels nens a l'hospital.
 4. Fer entendre que el càncer infantil és una malaltia que necessita més visibilitat i més ajuda en la recerca.

- EN LA PART PRÀCTICA:
 1. Entrevistar científics especialistes en oncologia pediàtrica per saber com està la recerca.
 2. Entrevistar a associacions que fan més amena l'estació dels nens i les famílies a l'hospital.

2. QUE ÉS EL CÀNCER INFANTIL?

El càncer infantil és qualsevol mena de càncer que afecta als pacients d'edat pediàtrica d'entre nens de mesos fins la majoria d'edat. És un procés de creixement i disseminació incontrolats de cèl·lules. Pot aparèixer en qualsevol part del cos. Encara no es coneixen les causes. A la data, la taxa de supervivència de nens afectats de càncer a Espanya és del 70 per cent, segons les dades del Registre Nacional de Tumors Infantils de 2004.



Supervivència a 5 anys de la diagnòsi de tots els tumors infantils. Espanya, 1980-2004, 0-14 anys, tots dos sexes (Registre Espanyol de Tumors Infantils).

Segons l'AECC el càncer infantil no és una sola malaltia, sinó que inclou un gran nombre de malalties, amb unes característiques particulars i amb un comportament absolutament diferent entre si. No obstant això, totes aquestes malalties tenen en comú que s'originen a partir del creixement anormal d'una sola cèl·lula o d'un grup d'elles, que posseeixen la capacitat d'envair tant els òrgans veïns com els òrgans allunyats.

La incidència de càncer en els nens és molt baixa, considerant-se una malaltia poc freqüent. Es diagnostiquen de càncer al voltant de 1.000 nens a l'any al nostre país, el que representa el 3% de tots els càncers.

Durant les últimes dècades, els avenços en les tècniques diagnòstiques i en els tractaments de càncer infantil han augmentat, de forma espectacular, la supervivència d'aquests nens, passant de l'15-20% fins al 70-80%.

Al nostre país, la curació de molts dels nens malalts de càncer està sent cada vegada més un fet habitual en els nostres dies.

2.1. Què causa el càncer infantil?

Encara no hi ha una causa específica responsable d'originar el càncer infantil. El 10% dels càncers infantils són causats per mutacions germinals. Les cèl·lules germinals són les cèl·lules reproductives que es desenvolupen en els ovaris en les dones i en els testicles en els homes. De vegades aquestes cèl·lules emigren a d'altres parts del cos, com ara en el tòrax, l'abdomen o el cervell, i poden causar un tipus estrany de càncer denominat tumor de cèl·lules germinals. Aquests es formen en cèl·lules en desenvolupament i solen contenir teixits normals ubicats en àrees anormals, segons el canal de salut de la Generalitat de Catalunya.

Les mutacions heretades relacionades amb alguns síndromes familiars, com la síndrome de Li-Fraumeni, la síndrome de Beckwith-Wiedemann, la síndrome d'anèmia de Fanconi, la síndrome de Noonan, i la síndrome de von Hippel-Lindau augmenten també el risc de càncer en la infantesa. Les mutacions genètiques causants de càncer poden sorgir en la formació del fetus, aquest fet està comprovat experimentalment amb bessons monozigòtics els quals van desenvolupar leucèmia amb una mutació genètica idèntica.

Els nens amb síndrome de Down, una trisomia en el cromosoma 21, tenen de 10 a 20 vegades més probabilitat de patir leucèmia que els nens que no tenen aquesta síndrome. No obstant això, només una molt petita proporció de leucèmia infantil està associada a la síndrome de Down.

Es pensa que la majoria dels càncers en els nens, així com en els adults, sorgeixen com a resultat de mutacions en gens que causen un creixement cel·lular descontrolat i finalment el càncer.

La majoria de càncers en edat adulta són deguts a factors ambientals, tot i això, estat difícil identificar les causes ambientals del càncer infantil, degut en part al fet que el càncer en els nens és poc freqüent, i al fet que és difícil determinar al que hagin pogut estar exposats els nens al principi del seu desenvolupament. Es creu que la majoria de càncers en edat pediàtrica no han estat causats per factors ambientals.

No obstant això, diverses exposicions ambientals s'han relacionat al càncer infantil. Una és la radiació ionitzant, la qual pot conduir a la formació de leucèmia i d'altres tipus de càncer en nens i adolescents.

S'ha informat que altres tipus d'exposició ambiental tenen relacions possibles amb càncer infantil. No obstant això, a causa dels problemes per estudiar aquestes relacions és difícil treure conclusions fermes. Alguns tipus de leucèmia de la infantesa s'han associat amb el tabaquisme del pare, amb exposició a certs plaguicides usats a la llar o prop d'ell/a o pels pares al seu lloc de treball, amb solvents i amb la contaminació de l'aire exterior. Els estudis de tumors cerebrals infantils han indicat associacions possibles amb exposicions a insecticides a la llar o prop d'ell/a, segons el llibre de la salut de l'Hospital Clínic de Barcelona i la Fundació BBVA, capítol 27 leucèmies i limfomes, pàgina 271.

Cada any es diagnostiquen prop de 1.400 nous casos de nens amb càncer a Espanya. Tot i ser una malaltia rara, el càncer infantil és la primera causa de mort per malaltia fins als 14 anys. No obstant això, la taxa de supervivència a 5 anys de 0 a 14 anys arriba gairebé el 80%, segons la Societat Espanyola de Hemato-Oncologia Pediàtrica (SEHOP). El tipus de càncer més freqüent en els nens és la leucèmia (25%), seguit dels tumors de sistema nerviós central (19,6%) i dels i dels limfomes (13,6%), segons el Registre Nacional de tumors Infantils.

Tot i que les causes que originen el càncer es desconeixen, sí que podem dir que el càncer sorgeix com a conseqüència de l'alteració dels mecanismes normals de control de la diferenciació i proliferació cel·lular. És una malaltia que teòricament pot ocórrer en qualsevol òrgan o teixit.

2.2. Síntomes del càncer infantil

La majoria dels pacients, joves o vells, travessen períodes de fatiga extrema quan el cos gasta energia extra per curar-se de el càncer i dels efectes secundaris del tractament.

La majoria dels símptomes de el càncer no són específics i poden semblar-se a altres malalties normals de la infància.

Les cèl·lules malignes també interfereixen en el procés del metabolisme. Això priva les cèl·lules sanes de nutrients essencials.

Síntomes dels tipus de càncer pediàtric:

Leucèmies

La leucèmia es presenta generalment amb una història relativament breu, de setmanes d'evolució més que de mesos. L'aparició d'un o més dels següents signes i símptomes requereix de la realització d'un hemograma i una extensió de sang perifèrica:

- Pal·lidesa marcada
- Cansament marcat o astènia, l'astènia és un símptoma constituït per la percepció de debilitat muscular, sovint amb malestar general i fatiga. Cal diferenciar l'astènia de la fatiga, en la primera els símptomes no milloren o ho fan molt poc amb el descans.
- Irritabilitat no justificada
- Febre d'origen desconegut
- Adenopaties generalitzades
- Hematomes no justificats
- Dolor ossi persistent (4-6 setmanes) o no justificat
- Infeccions persistents o recurrents de vies respiratòries altes

Si l'hemograma o l'extensió de sang perifèrica fossin suggestius de leucèmia, el pacient ha de ser derivat de forma immediata a un centre especialitzat.

La presència de hepatoesplenomegalia o petèquies que no es justifiquin per una altra patologia, requereixen derivació immediata. La hepatoesplenomegalia o recreixement de l'fetge i melsa pot ocórrer per un problema heretat en el qual el fetge no pot processar el glucocerebrósido.

Símtomes més freqüents: febre, calfreds, pèrdua de la gana, mal d'ossos o articulacions, inflamació dels ganglis limfàtics, debilitat, fatiga, falta d'alè, pal·lidesa i altres símptomes d'anèmia, sagnat inexplicable, blaus i altres símptomes d'un trastorn de coagulació de la sang, dolor en els ossos, dolor en les articulacions, abdomen inflat a causa d'un engrandiment de la melsa i de fetge.

De vegades la leucèmia es pot presentar amb símptomes neurològics com ara mal de cap, convulsions o debilitat.

Limfomes

El limfoma de Hodgkin es presenta típicament amb adenopaties no doloroses cervicals i / o supraclaviculars, encara que també pot donar-se en altres localitzacions. La seva història natural és perllongada, d'uns mesos, presentant tan sols una minoria de pacients simptomatologia sistèmica com pruija, sudoració nocturna, febre.

El limfoma no Hodgkin presenta generalment una progressió més ràpida dels símptomes, podent presentar-se com adenopaties, dispnea, síndrome de vena cava superior o distensió abdominal.

Una adenopatia o limfadenopatia és el terme que es usa en medicina per referir-se a un trastorn inespecífic dels ganglis limfàtics. Les adenopaties en el nen amb freqüència són benignes. En tot cas, s'aconsella la derivació urgent si apareixen una o més de les següents característiques, sobretot en absència de signes d'infecció local:

- Adenopaties no doloroses, adherides o dures
- Adenopaties majors de 2 cm de mida
- Adenopaties que augmenten de mida progressivament
- Malestar general, febre, pèrdua de pes
- Adenopaties axil·lars (en absència de signes d'infecció local o dermatitis)
- Adenopaties supraclaviculars

La presència de hepatoesplenomegalia, no justificada per una altra patologia, requereix derivació immediata.

La dificultat respiratòria és un símptoma que pot indicar afectació toracomediatínica per un limfoma, però que pot també simular altres patologies com l'asma. La dificultat respiratòria associada als signes d'alarma prèviament descrits, sobretot en absència de resposta a el tractament broncodilatador, és indicació de derivació immediata.

La presència de massa mediastínica o hiliar en la radiografia de tòrax en un nen o adolescent, és indicació de derivació immediata.

Símptomes més freqüents: febre persistent, sudoració nocturna, pàg pèrdua de pes sense explicació, fatiga, pèrdua de la gana, picor, inflor sense dolor dels ganglis limfàtics de coll o l'aixel·la, estómac distès per la inflor de el teixit limfoide de l'abdomen, restrenyiment o retenció d'orina per la inflor de teixit limfoide prop dels intestins o els ronyons, tos o falta d'alè per la inflor de l'estafa, una glàndula limfoide situada a la part superior del pit.

Càncer del sistema nerviós central

NENS MENORS DE 2 ANYS

En nens menors de 2 anys, qualsevol dels següents símptomes pot suggerir la presència d'un tumor de el sistema nerviós central i és necessària la derivació del pacient que es realitzarà immediata davant:

- Crisi convulsiva de nova aparició
- Fontanela bombada
- Vòmits persistents
- Augment anormal del perímetre cefàlic
- Estancament o regressió de el desenvolupament motor
- Alteració del comportament
- Alteració de la motilitat ocular
- Estrabisme de recent aparició
- Absència de seguiment ocular
- Rebuig de preses o fallada de creixença

Els símptomes depenen de la ubicació del tumor dins el cervell i de l'augment de la pressió dins del crani: marejos, convulsions, canvis en el comportament i la personalitat, pèrdua de la memòria, confusió, debilitat gradual o paràlisi, mala visió, l'audició, la parla, l'olfacte, l'equilibri, les destreses motores, mals de cap persistents, vòmits al matí i visió borrosa.

NENS MAJORS DE 2 ANYS I ADOLESCENTS

Davant un nen o adolescent amb cefalea persistent fa falta la realització d'una exploració neurològica detallada per part del pediatra.

La cefalea i els vòmits que desperten a la nit o són matutins són signes clàssics d'hipertensió intracranial i requereixen derivació immediata.

La presència de qualsevol dels següents signes i símptomes neurològics requereix derivació urgent / preferent:

- Crisi convulsiva de nova aparició
- Signes d'afectació de parells cranials
- Alteracions visuals
- Alteracions de la marxa
- Alteració motora o sensitiva
- Deteriorament del rendiment escolar inexplicable o pèrdua de les fites de desenvolupament
- Canvis de comportament i / o conducta inexplicables

S'ha de realitzar una prova d'imatge com més aviat millor (RM / TAC). La derivació urgent o preferent depèn de la possibilitat de realització de la prova d'imatge abans de 7-10 dies.

Altres situacions que han de fer sospitar un tumor de el sistema nerviós central, i en què s'aconsella derivació preferent, són:

- Diabetes insípida
- Alteració del creixement i desenvolupament
- Pubertat avançada / retardada

Neuroblastoma

La major part dels nens amb neuroblastoma presenten símptomes de malaltia metastàtica que poden ser de caràcter sistèmic simulant el debut d'una leucèmia.

La presència d'algun dels següents símptomes i signes precisa la realització d'un hemograma:

- Dolor ossi persistent o no justificat (fer també radiografia)
- Pal·lidesa

- Fatiga
- Irritabilitat no justificada
- Febre d'origen desconegut
- Infeccions respiratòries persistents o recurrents
- Adenopaties generalitzades
- Hematomes no justificats

Altres símptomes que han de fer-nos sospitar un neuroblastoma i requereixen derivació urgent són:

- proptosis, és la propulsió notable de l'globus ocular de la cavitat orbitària que el conté.
- Mal d'esquena no justificat
- Debilitat en membres inferiors
- Retenció urinària no justificada

En nens amb simptomatologia suggerent de neuroblastoma cal fer una exploració abdominal i/ o una ecografia abdominal preferent, així com valorar la realització d'una radiografia de tòrax i un hemograma. En el cas d'identificar qualsevol massa s'ha de derivar al pacient de forma urgent.

Els nens i lactants menors d'un any poden presentar una massa abdominal o toràcica, i els lactants menors de 6 mesos poden presentar una progressió molt ràpida de la malaltia intraabdominal. Alguns lactants debuten amb nòduls cutanis. En el cas de detectar qualsevol d'aquests signes, s'ha de derivar al pacient de forma immediata.

Sarcomes ossis

Els tumors ossis afecten amb freqüència a les extremitats, especialment al voltant del genoll en el cas de l'osteosarcoma. La presència de dolor localitzat persistent i / o inflamació precisa de la realització d'una radiografia. Si la sospita diagnòstica és de tumor ossi, s'ha de derivar al pacient de forma urgent.

L'existència d'un traumatisme o lesió prèvia no s'ha de tenir en compte a l'hora d'excloure la possibilitat d'un sarcoma ossi.

La presència de dolor en repòs, mal d'esquena o una coixesa sense motius aparents poden ser formes de presentació d'un tumor ossi. És necessària la valoració del pacient pel pediatre i la realització d'una radiografia.

Sarcomes dels teixits tous

Un sarcoma de parts toves ha de ser sospitat i derivat de forma urgent a tot nen i adolescent que presenti una tumoració no justificada en qualsevol localització amb alguna de les següents característiques:

- Afectació de plans profunds
- Consistència augmentada
- Creixement progressiu
- Adenopaties regionals de mida progressiu
- Mida major de 2 cm de diàmetre

Una massa de parts toves en una localització inusual pot donar lloc a símptomes i signes locals no justificats que simulen altres patologies i, en aquests casos, la possibilitat de sarcoma ha de ser considerada i s'hauria de derivar de manera urgent. Entre aquests signes i símptomes es troben:

Sarcomes de cap i coll:

- Proptosis
- Obstrucció nasal unilateral persistent i no justificada amb o sense rinorrea i / o sagnat
- Pòlip aural / otorrea

Sarcomes del tracte genitourinari:

- Retenció urinària
- Inflamació escrotal
- Flux vaginal sanguinolent

Retinoblastoma

La visualització d'un reflex pupil·lar blanc (Leucocòria) en un nen petit pels seus pares, en una fotografia o a l'exploració física, necessita de derivació urgent a l'oftalmòleg.

Els pediatres d'Atenció Primària han de prestar especial atenció a la informació dels pares sobre les seves fills, en relació a la presència de signes anormals en els ulls de l'infant.

El nen amb un estrabisme de nova aparició o un canvi en l'agudesesa visual hauria de ser derivat a l'oftalmòleg de manera urgent.

El nen amb problemes visuals i amb història familiar de retinoblastoma hauria alertar el pediatre d'Atenció Primària davant la possibilitat de retinoblastoma. Els fills de pares amb antecedents de retinoblastoma, o bessons de nens afectats, haurien de realitzar un examen visual després del naixement.

La detecció primerenca és una de les claus principals per aconseguir superar el càncer i això és encara més cert si és possible en el cas de el càncer infantil. Conscients d'això, *la Federació Espanyola de Pares de Nens amb Càncer (FEPNC), l'Associació Espanyola de Pediatria (AEP), l'Associació Espanyola de Pediatria d'Atenció Primària (AEPap), la Societat Espanyola d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica (SEHOP), Union for International Cancer Control (UICC)*

i *Childhood Cancer International (CCI)* s'han unit en la creació d'un cartell que destaquí i faciliti els signes d'alerta que assenyalen que podem trobar-nos davant d'un cas de càncer infantil.

<h1>CÁNCER INFANTIL</h1> <p>SIGNOS DE ALERTA</p>	<p>1</p>  <p>Palidez, petequias, moretones (hematomas) o sangrados, dolor de huesos generalizado.</p>	<p>2</p>  <p>Masas o inflamaciones localizadas, especialmente sin dolor, sin fiebre ni otros signos de infección, que aumentan de tamaño de forma progresiva.</p>
	<p>3</p>  <p>Pérdida de peso sin ninguna causa aparente, fiebre sin causa aparente, tos persistente o dificultad para respirar, sudoración excesiva nocturna.</p>	<p>4</p>  <p>Cambios evidentes en los ojos (pupila blanca), alteraciones de la visión como aparición de estrabismo, pérdida visual o inflamación alrededor de los ojos (ojos saltones).</p>
<p>6</p>  <p>Dolor de cabeza persistente y progresivo, vómitos (sobre todo si son por la mañana temprano o empeoran con los días).</p>	<p>7</p>  <p>Dolor de huesos y articulaciones con hinchazón progresiva, sin signos de traumatismo ni infecciones.</p>	<p>!</p> <p>SI SE PRESENTAN ESTOS SÍNTOMAS ACUDA A SU MÉDICO PARA UN EXAMEN MÁS EXHAUSTIVO.</p>



2.3. Tipus de càncer pediàtric

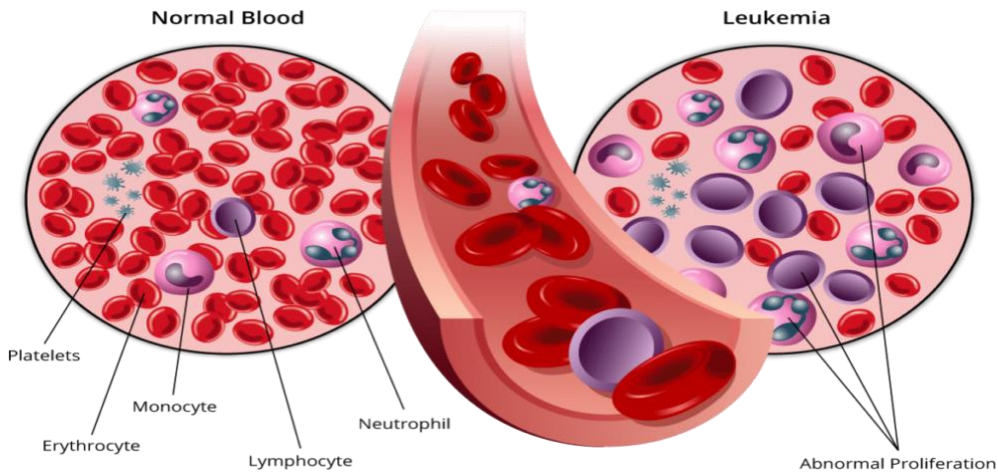
Segons l'institut nacional de càncer el tipus de càncer pediàtric són:

2.3.1. Leucèmia

És el càncer més comú en nens. La leucèmia és un tipus de càncer que afecta els glòbuls blancs, també anomenats leucòcits. Es caracteritza per una acumulació d'aquests leucòcits malignes en la medul·la òssia que impedeix que es produeixin la resta de cèl·lules sanguínies amb normalitat. És el tipus més comú de càncer hematològic en nens encara que també es dona en adults i en ancians.

Existeixen 2 formes de classificar les leucèmies:

1. En funció de la rapidesa amb què es produeix i empitjora la malaltia:
 - Leucèmies agudes: Es produeixen amb rapidesa, i el nombre de cèl·lules leucèmiques augmenta ràpidament (pràcticament totes les cèl·lules que es produeixen són molt immadures).
 - Leucèmies cròniques: Es produeixen lentament i són millor tolerades. Al principi, les cèl·lules leucèmiques es comporten gairebé com les cèl·lules normals i, de vegades, el primer signe de malaltia pot ser la troballa de cèl·lules anormals en una anàlisi de sang rutinari. Si no es tracten, les cèl·lules leucèmiques acaben desplaçant a les cèl·lules normals.



Il·lustració mèdica dels símptomes de la leucèmia a la sang. Dreamstime.

2. En funció de las cèl·lules afectades:

- Leucèmia mieloide: Comença en las cèl·lules mieloides.

- Leucèmia linfoide: Comença en las cèl·lules limfoides.

Els tipus més comuns de leucèmia són:

1. Leucèmia mieloide crònica: Afecta a les cèl·lules mieloides i, al principi, es desenvolupa amb lentitud. Més de la meitat dels pacients tenen entre 65 anys o més, i només afecta un petit percentatge de nens i adolescents.

2. Leucèmia mieloide aguda: Afecta a les cèl·lules mieloides i es desenvolupa amb rapidesa. Es presenta generalment en persones a partir dels 65 anys. Pot afectar, encara que en menor proporció, a nens i adolescents.

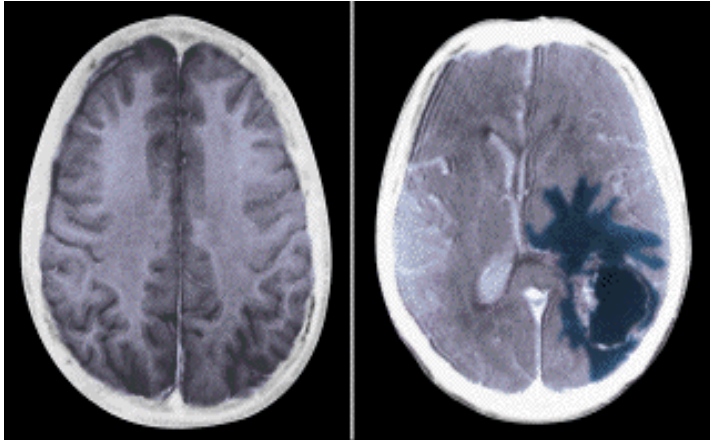
3. Leucèmia limfocítica crònica: Afecta a les cèl·lules limfoides i es desenvolupa amb lentitud. La majoria dels pacients tenen més de 65 anys. Aquesta malaltia gairebé mai afecta nens o adolescents.

4. Leucèmia limfoblàstica aguda: Afecta a les cèl·lules limfoides i es desenvolupa amb rapidesa. Es presenta fonamentalment en nens i adolescents.

2.3.2. Tumors en el sistema nerviós central

Un tumor del sistema nerviós central (SNC) comença quan cèl·lules sanes del cervell o de la medul·la espinal canvien i creixen fora de control, formant una massa.

Hi ha diversos tipus de tumors del sistema nerviós central. Alguns són cancerosos i molt propensos a créixer i a disseminar. Existeixen també tipus menys agressius, sovint anomenats de baix grau. I alguns tipus no són cancerosos i no és probable que creixin i es disseminen. A més, existeixen variacions dins de cada tipus que afecten la velocitat amb què creix el tumor. Moltes d'aquestes diferències depenen de canvis genètics que es troben dins del tumor.



Tumor en sistema nerviós central. AccessMedicina - McGraw-Hill Medical.

Els següents tipus de tumors del SNC són els més freqüents en els nens segons l'American Society of Clinical Oncology:

• **Astrocitoma:**

L'astrocitoma és un tipus de tumor del sistema nerviós central que es forma a les cèl·lules anomenades astròcits. Els astròcits sans brinden la xarxa de connexió del cervell i la medul·la espinal. Quan el SNC es fa malbé, els astròcits formen teixit cicatricial. El astrocitoma comença quan els astròcits sans canvien, creixen sense control i formen una massa anomenada tumor.

- **Glioma del tronc encefàlic:**

El glioma de tronc encefàlic és un tipus de tumor del sistema nerviós central que s'origina quan cèl·lules sanes del tronc encefàlic comencen a canviar i a créixer fora de control, formant una massa anomenada tumor. Un glioma és un tumor que creix a partir d'un neurogliòcit, una cèl·lula de suport en el cervell.

- **Ependimoma:**

L'ependimoma parteix de cèl·lules glials radials, que són un tipus de cèl·lula del cervell. Tot i que l'ependimoma pot ocórrer en qualsevol part del cervell o columna vertebral, el més freqüentment es produeix al cerebel. El cerebel és la part del cervell que coordina els moviments del cos. Moltes vegades, l'ependimoma bloqueja el flux normal de líquid espinal cerebral, que pot conduir a una condició anomenada hidrocefàlia.

- **Tumor de cèl·lules germinals:**

Les cèl·lules germinals poden viure al tòrax, l'abdomen o el cervell. Els tumors de cèl·lules germinals que es formen en el cervell denominat tumors de cèl·lules germinales intracraneals. Els tumors extracraneals de cèl·lules germinals es troben fora del cervell.

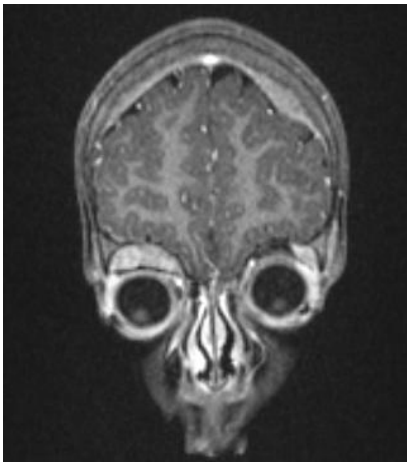
- **Meduloblastoma**

El meduloblastoma és un tipus de tumor cerebral. El meduloblastoma, segons el canal de Salut, habitualment es dona en una àrea del cervell anomenada fosa posterior que es troba al «cerebel». Aquest tipus de tumor pot disseminar-se, és a dir, pot envair altres parts del cos fora del cervell. El cerebel participa en la coordinació muscular, l'equilibri i el moviment.

2.3.3. Neuroblastoma

El neuroblastoma és un tumor cancerós sòlid que comença en les cèl·lules nervioses fora del cervell dels nadons i nens petits. Pot començar en el teixit nerviós prop de la columna vertebral al coll, el tòrax, l'abdomen o la pelvis, però amb major freqüència comença a les glàndules suprarenals. Les glàndules suprarenals es troben a la part superior de tots dos ronyons. Aquestes glàndules produeixen hormones, incloent hormones sexuals com aldosterona, hormones que poden

ser convertides en testosterona, adrenalina, noradrenalina i cortisol, que ajuden a controlar les funcions corporals, com la freqüència cardíaca i la pressió arterial. De vegades, els nadons neixen amb petits grups de neuroblasts que eventualment es converteixen en cèl·lules nervioses i no es converteixen en càncer. Un neuroblast que no madura pot continuar creixent, formant una massa anomenada tumor.



Resonància magnètica d'una nena de 2 anys amb neuroblastoma intracranial. Vikipèdia

2.3.4. Limfoma

Un limfoma és una proliferació maligna de limfòcits, cèl·lules defensives del sistema immunitari, generalment dins dels nòduls o ganglis limfàtics, però que de vegades afecta també a altres teixits com el fetge i la melsa.

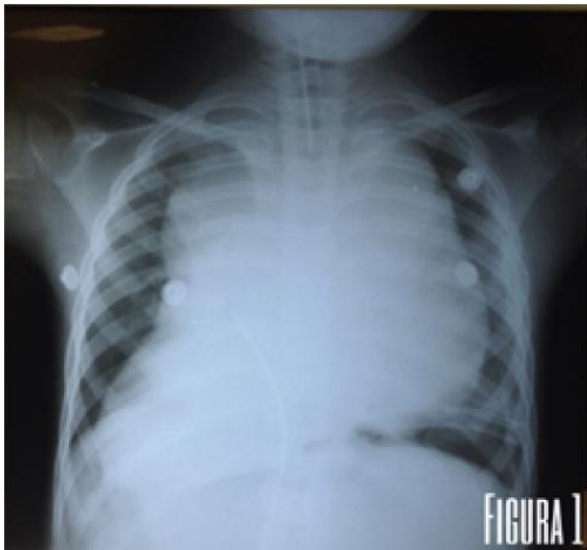
Hi ha dos tipus principals de limfoma:

2.3.4.1. Limfoma de Hodgkin: les cèl·lules canceroses són limfomes malignes, que afecten als teixits a causa d'una inflamació.

És un tumor que es presenta majoritàriament a l'adolescència i en la seva fase inicial es localitza als ganglis limfàtics perifèrics, en el mediastí o l'abdomen, però en fases evolucionades pot afectar al pulmó, ossos, fetge o al SNC. són d'evolució molt més lenta i

a vegades no s'arriba a tenir simptomatologia, però pot anar acompanyat de febre, pèrdua de pes i sudoració generalitzada (Pardo, 2005).

2.3.4.2. Limfoma no Hodgkin: És una afectació neoplàstica del sistema immune que ataca a les cèl·lules limfoides i es presenta com una gran massa tumoral abdominal que infiltra en tub digestiu i altres òrgans abdominals o bé com una acumulació de líquid entre les capes del teixit que recobreixen els pulmons, amb o sense afectació ganglionar. A més, existeixen dos tipus bàsics de LNH, de cèl·lules B i de cèl·lules T, ambdós de creixement ràpid. Per això és important un diagnòstic primerenc per iniciar el tractament adequat (Pardo, 2005). És més freqüent que el limfoma de Hodgkin.



Limfoma No Hodgkin tipus linfoblàstic. Archivos de Medicina.

2.3.5. Sarcomes ossis

Els sarcomes ossis són un grup de càncers que tenen el seu origen en els ossos. La classificació dels tumors malignes primaris de l'os contempla 8 grans grups: osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma d'Ewing, angiosarcoma, fibrosarcoma, cordoma, adamantinoma i altres sarcomes. S'exclouen els tumors derivats de les cèl·lules de la sang (limfomes, mieloma) així com les metàstasis de tumors d'un altre origen.

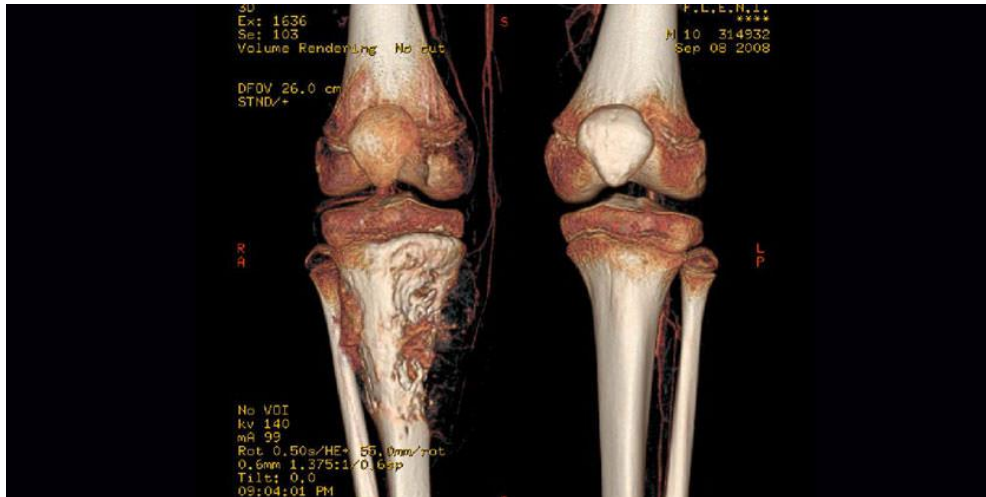


Imagen en 3-D de un osteosarcoma tibial. CuidatePlus.

2.3.6. Rbdomiosarcoma

El rbdmiosarcoma és un tipus de sarcoma. El sarcoma és un càncer de teixit tou, teixit conjuntiu o ossos. Per habitual, el rbdmiosarcoma comença en els músculs que s'insereixen en els ossos i que ajuden a moure el cos. El rbdmiosarcoma és el tipus més comú de sarcoma de teixit tou que es presenta en els nens.

Hi ha tres tipus principals de rbdmiosarcoma:

Embrionari: aquest tipus es presenta amb freqüència en l'àrea del cap i el coll, o en els òrgans genitals o urinaris, però es pot presentar en qualsevol part del cos. És el tipus més comú de rbdmiosarcoma.

- Alveolar: aquest tipus es presenta amb més freqüència en els braços o cames, el pit, l'abdomen, els òrgans genitals oa l'àrea de l'anus.
- Anaplàsic: aquest és el tipus menys comú de rbdmiosarcoma en els nens.



Tomografia axial computada sense contrast del cap, que mostra una gran massa sense extensió intracranial. El diagnòstic va ser de rhabdomioma alveolar congènita post auricular. Wikipedia.

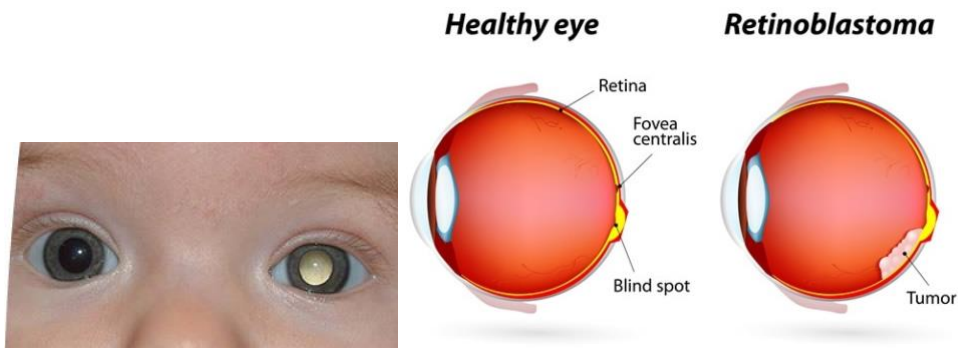
2.3.7. Retinoblastoma

El retinoblastoma és un tipus de càncer que afecta els teixits de la retina de l'ull. Es forma en la capa de teixit nerviós posterior a l'ull, que detecta la llum de l'exterior i envia els senyals al cervell. És un tumor maligne intraocular comú en nens. Com que és un tipus de càncer infantil en la majoria dels casos ho poden desenvolupar tant els fetus durant la gestació, com els nens en fase de creixement.

Hi ha diverses classificacions viables del retinoblastoma. Depenen de la localització del tumor o l'estadificació, segons si afecta un o ambdós ulls i del factor genètic.

- Segons la localització:
 - Intraocular: el tumor no s'ha estès, només està localitzat a l'interior de l'ull.
 - Extraocular: s'aprecia com el càncer s'ha estès a altres òrgans propers i a teixits propers com el nervi òptic.
 - Bilateral: afecta els dos ulls.

- Unilateral: afecta només a un dels globus oculars.
- Segons l'estadificació
 - Estadi I: el càncer només està localitzat a la retina.
 - Estadi II: el retinoblastoma està dispers per tot el globus ocular.
 - Estadi III: la malaltia s'ha estès als teixits pròxims a l'ull.
 - Estadi IV: s'ha disseminat i s'ha propagat a través del nervi òptic al cervell o mitjançant el torrent sanguini a altres estructures, com els ganglis limfàtics o els teixits tous.
 - Estadi V: és improbable que es pugui salvar l'ull afectat.
 - Segons el factor genètic
 - Hereditari: apareix si el pacient afectat té antecedents familiars de retinoblastoma. Els casos de malaltia hereditària tenen més probabilitat de presentar retinoblastoma bilateral i altres tipus de càncer.
 - No hereditari: no hi ha casos familiars relacionats amb el pacient, així i l'especialista haurà de fer un seguiment exhaustiu dels germans de l'afectat.



Malaltia ocular. Aro sa i Retinoblastoma. Medical Life Sciences.

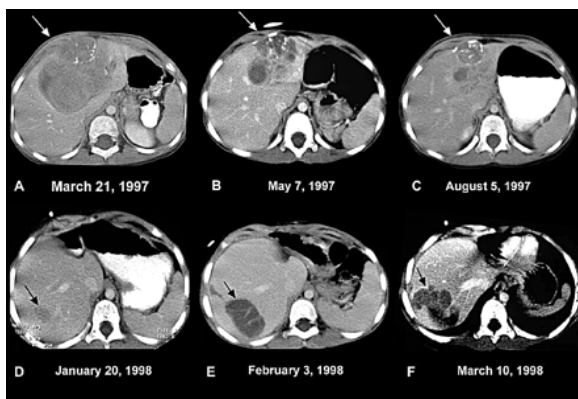
2.3.8. Hepàtics

Hi ha dos tipus principals de càncer de fetge infantil:

- Hepatoblastoma: tipus de tumor del fetge que es presenta en els lactants i els nens. El hepatoblastoma és el tipus més comú de càncer de fetge infantil. En general, afecta nens menors de 3 anys.
- Carcinoma hepatocel·lular: tipus d'adenocarcinoma i el tipus més comú de tumor de fetge. El carcinoma hepatocel·lular sol afectar nens més grans i adolescents.

Altres tipus menys comuns de càncer de fetge infantil són els següents:

- Sarcoma embrionari indiferenciat de fetge: aquest tipus de càncer de fetge que per l'habitual es presenta en nens de 5 a 10 anys, se sol disseminar per tot el fetge o als pulmons.
- Coriocarcinoma de fetge en lactants: aquest és un tumor molt poc freqüent que comença a la placenta i es dissemina fins al fetus. El coriocarcinoma és un tipus de malaltia trofoblàstica de la gestació i necessita tractament.
- Tumors vasculars de fetge: aquests són tumors que es formen en el fetge a partir de cèl·lules que produeixen vasos sanguinis o gots limfàtics.



Nena de quatre anys amb hepatoblastoma del lòbul esquerre tractada amb quimioteràpia i resecció quirúrgica. The oncologist.

3. CARACTERÍSTIQUES GENÒMIQUES DELS CÀNCERS INFANTILS

Segons el NIH (Institut Nacional del Càncer), en els darrers 10 anys, equips d'investigació de tot el món han fet progressos notables a l'aclarir el panorama genòmic de la majoria dels tipus de càncer infantil. Fa 10 anys era possible suposar que, en un percentatge alt dels càncers infantils, s'aconseguirien identificar oncogens als quals es pogués dirigir algun tractament. No obstant això, ara està clar que el panorama genòmic de el càncer infantil és molt variat i, en molts casos, és molt diferent del panorama dels càncers comuns en adults.

Hi ha exemples d'alteracions genòmiques que van permetre establir una orientació terapèutica immediata; entre elles, les següents:

- Gens de fusió NPM-ALK, relacionats amb casos de limfoma anaplàsic de cèl·lules grans.
- Mutacions puntuals en ALK relacionades amb un subconjunt de casos de neuroblastoma.
- Alteracions genòmiques en BRAF i altres alteracions en cinases relacionades amb subconjunts de casos de glioma infantil.
- Mutacions en la via d'eriçó sònic (hedgehog) relacionades amb un subconjunt de casos de medul·loblastoma.
- Gens de la família ABL activats per translocació en un subconjunt de casos de leucèmia limfoblàstica aguda (LLA).

Pel que fa a alguns tipus de càncer, els descobriments genòmics han estat summament aclaridors per identificar subgrups de pacients definits segons els seus trets genòmics dins dels grups histològics que tenen característiques biològiques i clíniques distintives (especialment, en termes de pronòstic). En alguns casos, la identificació d'aquests subtipus ha redundat en una interpretació

clínica ràpida. No obstant això, la importància pronòstica de les alteracions genòmiques recurrents per a altres càncers encara està per definir.

Una conclusió clau dels estudis de genòmica és el grau en què les característiques moleculars dels càncers infantils es correlacionen amb el seu teixit (cèl·lula) d'origen. De la mateixa manera que succeeix amb la majoria dels càncers en els adults, les mutacions en el càncer infantil no sorgeixen a l'atzar, sinó que es vinculen a conjunts específics que conformen categories de malaltia. Alguns exemples són els següents:

- La presència de mutacions H3.3 i H3.1 en K27M de manera gairebé exclusiva en els gliomes de la línia mitjana de grau alt en els nens.
- La pèrdua de SMARCB1 en els tumors rabdoïdes.
- La presència de translocacions de RELA en els ependimomes supratentorials.
- La presència de determinades proteïnes de fusió en diversos sarcomes infantils.

Un altre tema comú en múltiples càncers infantils és la contribució de les mutacions en els gens que participen en el desenvolupament normal de el teixit d'origen de el càncer i la contribució dels gens que afecten la regulació epigenòmica.

Les variacions estructurals tenen una funció important en molts càncers infantils.

Les translocacions que produeixen gens de fusió oncogènics o sobreexpressió d'oncogens compleixen una funció central; en particular, en les leucèmies i els sarcomes. No obstant això, no hi ha fusions gèniques funcionals en altres càncers infantils que es caracteritzen principalment per variacions estructurals. Es van identificar els mecanismes pels quals aquestes variacions estructurals recurrents tenen efectes oncogènics en el osteosarcoma (translocacions confinades a el primer intró de TP53) i el medul·loblastoma (variants estructurals que uneixen seqüències codificadores de GFI1 o GFI1B situades prop d'elements potenciadors actius que produeixen activació transcripcional [segrest de l'activador de transcripció]). No obstant això, s'han d'aclarir

els mecanismes d'acció oncògena de les variacions estructurals recurrents d'altres càncers infantils (per exemple, les alteracions cromosòmiques segmentàries de el neuroblastoma).

La comprensió de la contribució de les mutacions de la línia germinal a l'origen del càncer infantil ha avançat gràcies a l'aplicació de la seqüenciació hologenòmica i de l'exoma en sèrie de nens amb càncer. A partir d'estudis en els quals s'apliquen aquests mètodes de seqüenciació en sèrie de càncer infantil, es va calcular que la taxa de mutacions patògenes de la línia germinal és de gairebé 10%. En alguns casos, les mutacions patògenes de la línia germinal són auxiliars evidents en el càncer de el pacient, mentre que en altres casos, la contribució de la mutació de la línia germinal en el càncer de el pacient és menys clara (per exemple, mutacions en gens de predisposició al càncer en adults com BRCA1 i BRCA2, que tenen una funció indefinida a la predisposició al càncer infantil). La freqüència de les mutacions de la línia germinal varia segons el tipus de tumor i moltes de les mutacions de la línia germinal corresponen a síndromes de predisposició coneguts. La contribució de la línia germinal per a la formació de càncers específics es tracta en les seccions de malalties específiques que segueixen.

4. TRACTAMENT DEL CÀNCER EN NENS

Hi ha molts tipus de tractament per al càncer. Els tipus de tractament que rep un nen amb càncer dependran del tipus de càncer i de l'avançat que estigui. Els tractaments comuns són: cirurgia, quimioteràpia, radioteràpia, immunoteràpia i trasplantament de cèl·lules mare.

4.1. Cirurgia

La cirurgia és un procediment en el qual el cirurgià, amb capacitat especial, extirpa el càncer del cos del pacient. Serveix quan el càncer és detectat en la primera etapa i es pot curar extraient totes les cèl·lules cancerígenes. Per dur a terme aquest tractament fa falta que el tumor estigui molt localitzat i no sigui gaire extens.

4.2. Quimioteràpia

La quimioteràpia és un tipus de tractament del càncer que fa servir fàrmacs per destruir cèl·lules canceroses, s'utilitza mitjançant compostos químics. La quimioteràpia funciona a aturar o fer més lent el creixement de les cèl·lules canceroses, les quals creixen i es divideixen amb rapidesa. La quimioteràpia pot usar-se per curar el càncer, per reduir les possibilitats de que torni el càncer, o per detenir-ho o fer lent el seu creixement i també pot usar-se per encongir els tumors que causen dolor i altres problemes.

4.2.1. Efectes a curt termini:

- nausees
- vòmits
- caiguda del cabell
- cansanci
- anèmia
- sagnat anormal
- problemes de funcionament als ronyons
- problemes menstruals

4.2.2. Efectes a llarg termini:

- infertilitat
- problemes de creixement
- malbé als òrgans
- major risc de patir altres càncers

4.3. Radioteràpia

La radiació és un dels tractaments que s'utilitza amb més freqüència per al càncer. Els nens que reben radioteràpia són tractats amb un feix de partícules i ones d'energia elevada que destrueixen i danyen les cèl·lules canceroses. Molts tipus de càncer infantil es tracten amb radiació i quimioteràpia o cirurgia. La radiació té molts efectes secundaris, com un major risc d'infertilitat o càncer en el futur.

4.4. Trasplantaments de medul·la òssia

Els nens amb alguns tipus de càncer potser rebin trasplantaments de medul·la òssia. Si un nen té un tipus de càncer que afecta el funcionament de les cèl·lules de la sang, un trasplantament de medul·la òssia, juntament amb quimioteràpia per matar les cèl·lules defectuoses, pot permetre el creixement de noves cèl·lules sanes. De vegades, els trasplantaments de medul·la òssia també es fan servir per tractar el càncer que no involucra cèl·lules sanguínies perquè els permeten als metges utilitzar dosis més elevades de quimioteràpia de les que un nen podria rebre normalment.

5. EFECTES TARDANS DEL CÀNCER INFANTIL

El cas dels nens que han patit un càncer, és una situació particular ja que, degut a la seva edat i que estan en procés de creixement, poden aparèixer alguns efectes tardans que no són tan comuns en les persones d'edat adulta que han travessat una situació semblant.

Així doncs, en aquests casos, podrien aparèixer de forma més específica les següents seqüeles tardanes:

- **Problemes en l'aprenentatge:** normalment poden tractar-se de problemes de memòria, capacitat de processament de la informació i sobre la capacitat de fer diverses tasques alhora.
- **Creixement anormal dels ossos:** alguns nens podrien tenir un creixement més lent del que és habitual o bé que el seu creixement s'aturi abans.
- **Problemes hormonals:** a part del creixement més lent, alguns tractaments poden fer que el nen o nena arribi a la pubertat més tard.
- **Problemes dentals:** poden existir casos on aparegui un cert retràs en el creixement de les dents o la falta d'alguna peça dental.
- **Problemes emocionals:** l'ansietat, la depressió i la por a la recaiguda poden aparèixer temps després de que un nen hagi superat el tractament d'un càncer. Això pot fins i tot derivar cap a patir certes fòbies i que aquestes persones tendeixin a evitar als metges i els entorns hospitalaris en la edat adulta.

5.1. Tractament

El tractament de el càncer de vegades causa problemes de salut en els supervivents de càncer infantil mesos o anys després d'acabar un tractament eficaç. És possible que els tractaments de càncer danyin els òrgans, els teixits o els ossos de el cos, i causar problemes de salut més tard en la vida. Aquests problemes de salut es diuen efectes tardans.

Els tractaments que poden causar efectes tardans són la cirurgia, la quimioteràpia, la radioteràpia i el trasplantament de cèl·lules mare, entre els quals podem trobar:

- **Disminució de la massa òssia.**
- **Canvis en el cervell.** Alguns d'aquests canvis poden implicar falta de memòria, problemes de concentració o personalitat, o problemes del moviment i del processament de la informació.
- **Canvis en el sistema endocrí** com menopausa precoç, afectacions a la fertilitat, hipotiroidisme i augment de pes.
- **Problemes oculars** com visió borrosa o doble, sensibilitat a la llum o problemes de visió nocturna.
- **Problemes auditius.**
- **Problemes cardiovasculars.**
- **Canvis en les articulacions** que poden provocar falta de moviment en les articulacions.
- **Problemes pulmonars** com problemes en la respiració, febre, tos seca, congestió i sensació de fatiga.
- **Limfedema**, que es pot desenvolupar si part del sistema limfàtic es veu afectat en la extirpació de ganglis o radioteràpia, causant inflamació.
- **Canvis a la boca** com boca seca o càries.

Els metges estudien els efectes tardans causats pel tractament de el càncer. Treballen per millorar els tractaments de el càncer, i impedir o disminuir els efectes tardans. Encara que la majoria dels efectes tardans no posen en perill la vida, potser causin problemes greus que afecten la salut i la qualitat de vida.

Els efectes tardans que pateixen els supervivents de càncer infantil de vegades afecten el següent:

- Òrgans, teixits i funcionament de el cos.
- Creixement i desenvolupament.
- Estat d'ànim, sentiments i activitats.
- Pensament, aprenentatge i memòria.
- Adaptació social i psicològica.
- Risc de segons càncers.

5.2. Causes

Partint de la base que no totes les persones que han superat un càncer poden notar els mateixos efectes tardans, també cal recalcar que podria passar que no n'experimentin cap d'aquests a llarg termini o no n'experimentin de nous. Així doncs, la probabilitat i el moment en que poden aparèixer aquests efectes tardans no desitjats també dependrà del tipus de càncer que s'hagi tractat, com s'hagi hagut de tractar i la dosi que s'hagi requerit administrar i, com és lògic, també del estat de salut general de la persona i d'altres aspectes que hi puguin influir.

Molts supervivents de càncer infantil presenten efectes tardans. El risc d'efectes tardans depèn de factors relacionats amb el tumor, el tractament i el pacient. Aquests factors són els següents:

Factors relacionats amb el tumor

- Tipus de càncer.
- Lloc del tumor al cos.
- Manera en que el tumor afecta el funcionament dels teixits i els òrgans.

Factors relacionats amb el tractament

- Tipus de cirurgia.
- Tipus, dosi i pla de quimioteràpia.
- Tipus de radioteràpia, part del cos tractada i dosi.
- Trasplantament de cèl·lules mare.
- Ús de dos o més tipus de tractament a el mateix temps.
- Transfusió de productes de la sang.
- Malaltia d'empelt contra hoste crònica.

Factors relacionats amb el pacient

- Sexe.
- Problemes de salut que el nen tenia abans de rebre el diagnòstic de càncer.
- Edat de l'infant i estadi de desenvolupament en el moment de la diagnosi i el tractament.
- Temps transcorregut des del diagnòstic i el tractament.
- Canvis en les concentracions d'hormones.
- Capacitat que té el teixit sa de reparar només després de el dany provocat pel tractament de càncer.
- Certs canvis en els gens de l'infant.
- Antecedents familiars de càncer o altres afeccions.
- Hàbits de salut.

Els nous tractaments per al càncer infantil han disminuït el nombre de morts a causa de el càncer primari. A causa que els supervivents de càncer infantil viuen durant més temps, presenten més efectes tardans després de el tractament de el càncer. És possible que els supervivents no visquin tant de temps com les persones que no van tenir càncer. Les causes més comunes de mort entre els supervivents de càncer infantil són les següents:

- Que el càncer primari torni.
- Que es formi un càncer diferent.
- Que estiguin danyats el cor i els pulmons.

Els estudis sobre les causes dels efectes tardans han portat a canvis en el tractament. Això ha millorat la qualitat de vida dels supervivents de càncer, i ajuda a prevenir malalties i mort per efectes tardans.

5.3. Control i prevenció dels efectes tardans

Amb l'objectiu de mitigar, però també de prevenir, aquests efectes tardans, són importants els controls mèdics periòdics ja que, quan abans es detectin aquestes efectes tardans, abans s'hi podran posar mesures. La atenció del seguiment inclou revisar signes i símptomes dels efectes tardans i l'educació de la salut sobre com prevenir aquests efectes.

De la mateixa manera, la qualitat de vida de les persones que han superat el tractament d'un càncer pot millorar amb comportaments que promoguin la seva salut i el seu benestar. Una dieta saludable, fer exercici moderat i fer un seguiment mèdic periòdic són importants per intentar evitar problemes de salut relacionats amb el tractament.

De la mateixa manera, és important obtenir informació i consultar amb un especialista sobre quins són els efectes que podrien aparèixer després del tractament oncològic. Conèixer quins són els efectes que es podrien patir ajudarà a identificar-los abans, permeten que els professionals mèdics hi intervinguin també amb anticipació.

6. HOSPITALITZACIÓ DELS NENS

L'Hospital Infantil del Vall d'Hebron

“Pel que fa a l'atenció pediàtrica d'alta complexitat en tractaments de llarga durada, destaca el Parc d'Atencions, l'Hospital de Dia d'Oncologia i Hematologia Pediàtriques. Inaugurat el 2015, és el primer espai a l'Estat espanyol d'aquestes dimensions i característiques dedicat exclusivament a l'atenció dels infants amb càncer. Un equipament de 500 metres quadrats amb 12 punts de tractament, quatre consultes, una unitat d'assajos clínics, una sala d'exploracions amb suport d'anestèsia i una àrea on poden ingressar els infants en situació d'immunodepressió.”

L'hospitalització infantil és una experiència estressant que pot repercutir negativament en el benestar emocional de l'infant.

És per això que en l'actualitat, s'atén de manera psicoafectiva a l'infant hospitalitzat tractant de donar una atenció integral al pacient pediàtric, per tal de prevenir les respostes psicològiques negatives aplicant programes de preparació, proporcionant informació i permetent la companyia dels pares durant el procés hospitalari.

Segons la psicòloga infantil d'aprenentatge i conducta Verónica Díaz, L'hospitalització és una experiència que produeix en el nen alteracions cognitives, emocionals i conductuals abans, durant i després de l'estada a l'hospital.

Les conseqüències emocionals més freqüents són l'ansietat i la por a la mort i la malaltia. El fet que l'hospitalització sigui un esdeveniment estressant no implica necessàriament que afecti de forma negativa a l'infant. La majoria dels nens no mostren reaccions extremes. Les respostes més destacades abans de l'hospitalització són ansietat, trastorn de la són, por a la pèrdua de la imatge corporal. Durant l'hospitalització: negació, depressió, ansietat, hiperactivitat, plors, hipervigilància, mutisme, aïllament, dependència, trastorns digestius, tremolors, irritabilitat, conductes regressives, estrès general, desmai, i després: agressivitat, retraïment, manca de concentració, rebuig a menjar, por i conductes d'etapes anteriors.

Per tant, la preparació psicològica a l'hospitalització infantil és fonamental amb l'objectiu d'alleujar l'estat emocional de l'infant i dels pares també, tant per a una intervenció quirúrgica, un ingrés per urgències, com per als procediments mèdics no quirúrgics.

La presència dels pares durant l'estada hospitalària del fill és una pràctica inqüestionable. Pares cooperatius, tranquils i que hagin rebut una educació al respecte és fonamental.

La psicologia intenta aportar programes de preparació a l'hospitalització que inclouen tècniques cognitiu-conductuals, juntament amb la intervenció de l'artteràpia o musicoteràpia i les aules hospitalàries.

La implementació de l'atenció psicològica en la rutina hospitalària és lenta i costosa, però cada vegada més gran.

7. PALLAPUPES

El pallapupes treballa perquè hi hagi espai per al riure durant el procés de la malaltia, i així convertir els hospitals en espais més amables i plens de vida mitjançant actuacions artístiques, amb un mètode artístic propi, orientades a infants i gent gran, en estreta col·laboració amb el personal sanitari. Cada intervenció es realitza de manera personalitzada, tenint en compte l'estat físic i psíquic del pacient així com la seva situació familiar; aquesta informació la proporciona el personal sanitari en el pas previ a la intervenció artística de pallapupes, és el que es coneix com a transmissió.

Amb la tasca de pallapupes contribueixen a la humanització dels processos hospitalaris i a la prevalença del subjecte per sobre de la malaltia mentre duri aquest procés. Avui en dia moltes persones viuen la seva malaltia amb molta solitud, i és per aquest motiu que posen el teatre al servei de la sanitat, contribueixen a la seva humanització, omplint els espais de vida a través del riure.

Proposen l'humor com a eina fonamental per poder fer front a les situacions adverses que es viuen al voltant de la malaltia. El riure ajuda a canalitzar la tensió, la por i l'ansietat que moltes persones pateixen davant d'aquesta situació i, per aquest motiu, volen acompanyar-les amb el que millor saben fer: teatre. Sens dubte ajuda a poder fer front a aquest moment vital amb més optimisme, aquesta informació ha estat extreta de la web oficial dels pallapupes.

8. COM S'EDUQUEN ELS NENS/ES

El 1988 té lloc a Eslovènia el primer seminari europeu sobre "l'educació de l'infant hospitalitzat", sota el patrocini de la UNESCO i l'OMS. Arran de l'entusiasme d'aquesta trobada comencen els primers intercanvis pedagògics. Els professors i pedagogs van, a poc a poc, entaulant llaços professionals fins desembocar en la creació d'una gran organització en l'any 1994.

Entre els objectius d'aquesta organització destaquen:

- Promoure el dret de l'infant malalt a rebre educació en el hospital i al seu domicili.
- Promocionar la formació professional de professor hospitalari i facilitar la comunicació dels seus interessos i necessitats.
- Potenciar investigacions en tots els àmbits de la pedagogia hospitalària i publicar resultats i exemples pràctics d'aquesta activitat.

Al maig de l'any 2000, amb motiu de la celebració del seu IV Congrés a Barcelona, l'associació HOPE presentar la Carta Europea sobre el Dret a l'Atenció Educativa dels Nens i adolescents Malalts, que recull els següents punts:

1. Tot infant malalt té dret a rebre atenció educativa a l'hospital i al seu domicili.
2. L'objectiu d'aquesta educació és assegurar la continuació del seu ensenyament escolar per tal de mantenir el seu paper d'alumne.
3. L'ensenyament escolar crea una comunitat de nens i normalitza les seves vides. L'atenció educativa s'organitzarà de manera grupal o individual, tant a l'aula com a les habitacions.
4. L'atenció educativa a l'hospital i al domicili haurà d'adaptar-se a les necessitats i capacitats de cada nen en connexió amb el seu col·legi de referència.
5. El context d'aprenentatge estarà adaptat a les necessitats de l'infant malalt. Les noves tecnologies de la comunicació serveixen també per evitar el seu aïllament.

6. S'han d'utilitzar gran varietat de metodologies i recursos d'aprenentatge. L'ensenyament sobrepassarà el contingut específic del currículum ordinari, incloent temes relacionats amb les necessitats específiques derivades de la malaltia i de l'hospitalització.
7. L'atenció educativa a l'hospital i al domicili anirà a càrrec de personal qualificat que rebrà cursos de formació contínua.
8. El personal encarregat de l'activitat educativa formarà part de l'equip multidisciplinari que atén el nen malalt, actuant com a vincle d'unió entre aquest i el seu col·legi de referència.
9. Els pares han de ser informats sobre el dret dels seus fills a rebre atenció educativa i sobre el programa seguit. Seran considerats com a part activa i responsable del mateix.
10. La integritat de l'infant serà respectada, incloent el secret professional i el respecte a les seves conviccions.

Segons “La pedagogia hospitalària: clave en la atención al niño enfermo y hospitalizado y su derecho a la educación”, Ortiz (1994) situa els orígens de la Pedagogia Hospitalària en l'àmbit de la Educació Especial en els treballs realitzats per Itard, Decroly i Montessori, els que van iniciar la col·laboració metge-pedagògica en hospitals, asils i psiquiàtrics. En aquest context, la Pedagogia Hospitalària és la disciplina que dona resposta a les necessitats educatives, afectives i socials de les persones malaltes; planifica activitats que ajuden a la recuperació del pacient, i ofereix suport tant a la persona com a la seva família.

D'aquesta manera, mestres, pedagogs, psicòlegs i educadors socials, pretenen en l'àmbit hospitalari, a través d'un pla d'atenció individualitzat, millorar la qualitat de vida durant l'hospitalització i la malaltia per tal d'aconseguir la normalització en la vida del pacient i la seva família i la seva adaptació a la seva vida quotidiana superada la seva estància a l'hospital i la seva malaltia, principalment en l'etapa infantil (Cárdenas i López, 2006).

La pedagogia hospitalària a Espanya segueix, fonamentalment, la línia europea. són molts els hospitals que compten amb una aula hospitalària al servei dels nens ingressats.

En aquestes aules, situades generalment en els departaments de pediatria, els nens estudien i s'entretenen jugant o fent manualitats (Costa Ferrer, 2000). S'imparteixen els continguts escolars habituals, procurant sempre l'atenció personalitzada a l'alumne; l'objectiu que es persegueix és

l'atenció a l'infant malalt des del punt de vista escolar, humà, social i psicològic (Alvin, de Tournemire, Anjot i Vuillemin, 2003; Grau Rubio, 2004). Als nens que no poden acudir a l'aula pedagògica se'ls atén a la seva habitació.

Els professionals encarregats d'aquestes aules són, majoritàriament, mestres que depenen del Ministeri o de les Conselleries d'Educació. No existeix, ni és requisit, una formació específica per a treballar en aquest camp, de manera que els professionals involucrats demanen constantment cursos al respecte. Periòdicament es organitzen Jornades de Pedagogia Hospitalària, en les quals es donen cita pediatres, pedagogs, psicòlegs, mestres i altres professionals relacionats amb l'àmbit de la malaltia i de l'hospitalització infantil.

9. PART PRÀCTICA

9.1. Entrevista Dra. Milà, pediatra especialista en oncologia infantil.

La doctora Maria Milà Farnés és pediatra, especialitzada en Pediatria general i lactància materna així com en Hematologia i Oncologia pediàtrica. Cap de Servei de Pediatria del Hospital Universitari del Sagrat Cor. Ja fa quinze anys que exerceix com a pediatra. A l'entrevista vam aprofundir en el tema de com es pot arribar a sospitar si un infant pateix algun tipus de càncer, la sospita més notable és la pèrdua de pes i quins són els símptomes principals que poden aixecar una sospita. Vam parlar del protocol d'actuació davant d'això.

Les proves mèdiques s'han de fer per comprovar que es pateix aquesta malaltia són per exemple:

- **Analítica:** l'anàlisi de sang és la més freqüent. És una prova senzilla que aporta una informació valuosa sobre el funcionament de la salut. Per a alguns tipus de tumor permet determinar els marcadors tumorals.
- **Radiografies:** són les més simples. Fan servir raigs X. Poden aportar imatges que indiquin alteracions suggestives de càncer. Cada radiografia aporta una imatge.
- **Tomografia axial computada (TAC o TC):** es tracta d'una prova que utilitza raigs X. És possible visualitzar de manera tridimensional les parts internes del cos. Això és possible perquè es prenen moltes imatges que es combinen entre si per a la reproducció de la imatge tridimensional final.
- **Ressonància magnètica (RM):** per generar les imatges utilitza camps magnètics, d'aquí el seu nom. És la prova que té més capacitat per diferenciar les estructures del cos, especialment els teixits tous com el cervell, per exemple.

Aquí teniu l'entrevista completa:

.La Dra María Milá Farnés és pediatra, especialitzada en Pediatria general i lactància materna així com en Hematologia i Oncologia pediàtrica. Cap de Servei de Pediatria del Hospital Universitari del Sagrat Cor.

Per centrar-nos, quants anys fa que exerceix com a Pediatra?

Fa 15 anys que exerceixo de pediatra, des de 2004.

1. La família pot arribar a sospitar alguna cosa abans del diagnòstic?

Normalment hi ha una pèrdua de pes, malestar general, els nens deixen de menjar, etc., o sigui es pot arribar a sospitar però moltes vegades les malalties oncològiques tenen símptomes molt banals, és a dir pot ser que sigui un encostipat, una febre o una cosa que sigui molt habitual en nens per tant no sempre és fàcil detectar-ho, es pot però no és fàcil.

2. Quins són els símptomes principals que poden donar una sospita a que el nen/a té càncer?

Les principals són sobretot la pèrdua de pes, malestar general, febre, poden aparèixer lesions a la pell, peteques, que són com pigues però de color vermell.

3. Quines proves mèdiques es realitzen per la verificació d'un càncer?

Depèn el tipus de càncer, si és un càncer de la sang que és una leucèmia, es detecta sobretot amb una radipica, que és una analítica, de la sang i una radipica específica de la part on es fabrica la sang, és a dir, dintre del moidos, el moll de l'ós, si es detecta un tumor que estigui al cap llavors s'ha de fer una prova d'imatge, lo normal és fer una resonància o un TAC per veure si ha una lesió, si penses que hi ha un tumor a un ós també es fa una prova d'imatge o un TAC, o si és a l'abdomen, una radiografia.

4. Quin és el protocol d'actuació a seguir per comunicar-li a la família la malaltia?

Normalment, primer de tot és comunicar la sospita, o sigui quan arriba un nen el qual tu sospites que és portador d'aquesta malaltia, abans de fer qualsevol prova has de comunicar-li als pares la sospita. El protocol és primer seure amb els pares i amb la màxima serenitat possible informar a els pares de lo que li està passant al seu fill i informar-los de que el centre on s'està portant i els centres on es tracta la recerca d'oncologia infantil són molt especialitzats, que és un molt bon centre i que lo que té el su fill es diu X i que té un tractament i expliques el tractament.

5. Quins són els tractaments més habituals? Els tractaments en nens/es és igual que en adults?

Es tracta amb quimioteràpia, que això vol dir fàrmacs, radioteràpia que és una irradiació, amb cirurgia i amb quimioimmunoteràpia que són fàrmacs que actuen sobre el sistema immune o hormonoteràpia que són fàrmacs que actuen sobre les hormones.

En general sí, però com el càncer en nens és diferent els tractaments també són diferents, són dos malalties diferents però també es tracten amb quimioteràpia, però a la quimioteràpia i ha moltíssims fàrmacs, la radioteràpia es fa amb menys intensitat en un nen que en un adult, s'adequa a l'edat.

6. Com funciona la planta pediàtrica, el disseny (dels espais?) té alguna cosa a veure amb el tractament?

Sí, les plantes de oncologia pediàtrica són només d'oncologia pediàtrica, és a dir, no hi ha altres malalties i tenen unes condicions d'higiene i aïllament superiors a la resta de plantes, inclús hi ha habitació que estan en aïllament, hi ha nens, que són els nens bombolla, ón nens que estan totalment aïllats, t'has de dutxar abans d'entrar la seva habitació, el sistema de WC és diferent perquè no pot estar contaminat (això en els casos més extrems

d'aïllament). El personal que hi ha és molt més especialitzat les infermeres són d'oncologia, també estan els psicooncòlegs, també hi ha profes, hi ha voluntaris que fan activitats, hi ha tot un munt de personal molt format per atendre aquestes malalties.

7. Si han d'estar molt de temps a l'hospital, segueixen els estudis allà?

Si, hi ha profes especialitzats i segueixen els seus estudis a l'hospital.

8. Al grup Quirón on tinc entès que pertany Hospital Sagrat Cor, fan recerca de tractament de càncer infantil?

No, perquè el càncer infantil afortunadament és tan poc freqüent que només es fa als centres de referència, si tots els hospitals fessin recerca tindrem molts casos a molts llocs, i ens interessa tenir tots els casos concentrats. Només es fa recerca al

Hospital Sant Joan de Déu i al Hospital Vall d'Hebron.

9. En quin punt està la recerca del càncer infantil?

Doncs diria que fa 50 anys la mortalitat era molt alta i ara el 80% aprox es cura, per tant això vol dir que es va en bona línia però que encara es continua investigant i que es necessiten molt més estudis per poder acabar amb això.

10. Quina és la mortalitat associada a aquesta malaltia?

La mortalitat associada a aquesta malaltia es d'un 20-15% aproximadament.

11. Els nens/es que superen un càncer és més probable que pateixin un altre càncer a la seva etapa adulta?

Si, i moltes més malalties perquè els tractaments en nens són tan agressius que poden lesionar les cèl·lules de l'organisme i hi ha neoplàsies que apareixen en l'edat adulta degut segur al tractament que han rebut, per tant l'objectiu del càncer infantil és curar-lo però a

part de curar-lo és intentar que tinguin el mínim de seqüeles possibles i el mínim de risc de diverses malalties.

12. Com treballen els pallapupes, els coneix? Hi ha aquest Servei o similar a l'Hospital?

Si, hi ha pallapupes i altres associacions. Crec que és una part important en les plantes de oncologia pediàtrica, i el que fan és bàsicament divertir als nens, divertir als pares que també és important i donar una mica un ambient més alegre del que podria ser una planta d'oncologia. Aquí no tenim pallapupes però perquè no tenim hospital infantil, però d'altres on si tenen planta infantil si que n'hi ha.

13. Quina és l'edat mínima en la s'ha detectat un càncer?

S'ha arribat a detectar un càncer a un nadó acabat de néixer, pot ser que el càncer s'hagi produït en la gestació.

14. Un càncer afecta de manera psicològica als pacients, com es veu afectat al llarg de la seva vida?

Si, molt. Primer perquè s'enfronten a un risc bestial, després perquè tot el seu entorn està súper preocupat i després perquè pateixen molt al tractament, tot i que s'intenta el mínim dolor possible i són nens que de cop deixen de fer la seva vida normal i passen a estar en un hospital.

15. Hi ha alguna pregunta que no he fet i considera relevant?

No es una pregunta, però crec que és una cosa que hauries d'incloure en el teu treball, que es que el tractament del càncer infantil és multidisciplinari, és a dir, té molta importància el metge o metgessa oncòleg però té molta importància el tutor, la infermera, el psicòleg, totes les associacions com el pallapupes, les persones que fan el menjar perquè són nens que els costa menjar, les professores, al final no és només curar la malaltia sinó fer que tot

l'entorn d'aquest pacients sigui més agradable possible i no només als nens sinó també als pares i als germans, pensa que si a Catalunya només es tracta a dos centres i vius molt lluny hi ha associacions que són capaços de donar-los un pis a aquesta famílies perquè durant el temps que dura el tractament del seu fill puguin viure prop amb tota la família. Darrere de la part mèdica hi ha una part social que ajuda molt a les famílies afectades.



Foto amb la Dra. Milà.

9.2. Entrevista amb el Dr. Miquel Segura


El Dr. Miquel Segura és el responsable de recerca del Grup de Recerca Translacional en Càncer en la Infància i l'Adolescència de l'Institut de recerca Vall d'Hebron.

El dia 22 d'octubre del 2019 vaig tenir una petita reunió amb ell, amb la qual li vaig explicar de que tracta el meu treball de recerca i per poder fixar una data per fer una pràctica al laboratori, explicada a la part comuna, amb les meves companyes, Aina i Lidia.

El Dr. Segura em va facilitar un tríptic i un fullet que vos adjuntaré

Els nens i nenes poden tenir càncer?

Grup de Recerca Translacional en el Càncer de la Infància i l'Adolescència
Vall d'Hebron Institut de Recerca



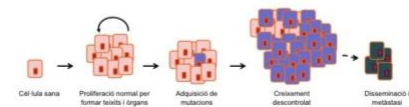
Vall d'Hebron
Institut de Recerca
VHIR

Què és el càncer infantil?

Què és el càncer?
És una malaltia que sorgeix quan les cèl·lules del nostre cos creixen i s'estenen incontroladament. Pot afectar tant a persones adultes com a nens i nenes.

Quina freqüència té?
Cada any es diagnostiquen 250mil nous casos arreu del món, dels quals es curen prop d'un 80%. Els tractaments han millorat molt en els darrers 30 anys, però encara hi ha nens i nenes que no es curen totalment i, per tant, hem de trobar noves eines contra la malaltia.

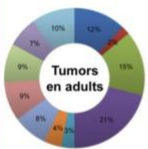
Si omplim el Camp Nou d'infants, només un tindria càncer



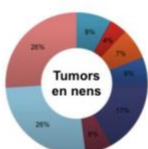
Els càncers a l'edat adulta i la infància NO són iguals!

En persones adultes, els càncers més comuns són d'origen epitelial i en molts casos estan relacionats amb una exposició sostinguda a agents tòxics, que poden facilitar l'acumulació de mutacions a l'ADN.

En els nens i nenes, els càncers són més d'origen hematològic, mesenquimal o del sistema nerviós. Apareixen a partir d'una única o poques mutacions a l'ADN, generalment esporàdiques. Per tant, no és pot fer prevenció.



Tumors en adults




Tumors en nens

Percentatges i tipus de tumors durant l'edat adulta i la infància. Els gràfics mostren els percentatges i la distribució dels tumors en persones adultes (esquerra) i nens i nenes (dreta). Els tumors més comuns al primer grup són menys comuns entre nens i nenes, i viceversa.

13a FIRA **RECERCA15**
EN DIRECTE
PARC CIENTÍFIC DE BARCELONA


Un equip de professionals, al servei de la recerca

El grup de Recerca Translacional en el Càncer de la Infància i l'Adolescència està format per un equip multidisciplinari que agrupa professionals de la recerca biosanitària, especialitzats en Biologia, Bioquímica, Biotecnologia, Medicina i Infermeria.



La recerca translacional pas a pas

Tot comença i tot acaba en el pacient



Validació en models animals
Els xenotransplants consisteixen en implantar cèl·lules tumorals humanes en animals d'experimentació per provar l'eficàcia dels tractaments.

Anàlisi molecular
A partir de les mostres del pacient, analitzem les alteracions moleculars del càncer i desenvolupem les eines per corregir-les.

Prova de fàrmacs en models cel·lulars
Les cèl·lules canceroses es poden fer créixer *in vitro* en plaques de cultiu. Aquestes cèl·lules es treuen del propi pacient i es posen a créixer amb nutrients específics.

La principal vocació de la recerca translacional és portar als pacients les troballes del laboratori

Els models experimentals ens permeten analitzar quin pot ser el millor tractament per als pacients

13a FIRA **RECERCA15**
EN DIRECTE
PARC CIENTÍFIC DE BARCELONA

67

Assaig de proliferació i viabilitat cel·lular: Cristall Violeta

Per valorar els efectes dels
fàrmacs necessitem mètodes
senzills i ràpids



1^{er} pas: sembrem les cèl·lules

Les cèl·lules creixen en
plaques o flascons. Per fer
els experiments, les
aixequem i les posem en
plaques més petites per
poder fer diferents
tractaments alhora.

2^{on} pas: aplicació dels tractaments



3^{er} pas: valoració de la viabilitat cel·lular

El Cristall Violeta és un tint
sintètic que s'uneix a les
molècules orgàniques com
l'ADN i les proteïnes i ens
permet visualitzar les
cèl·lules que no tenen
color.

Quina pinta fan al microscopi?

Cèl·lules control



Cèl·lules tractades



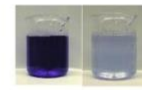
Fixem les cèl·lules i les tenyim

La fixació deixa a les cèl·lules
com si s'hagués parat el temps.
D'aquesta forma les cèl·lules que
estaven vives mantenen la seva
estructura íntegra



Rentem bé i deixem assecar

Per poder veure les cèl·lules
hem de treure l'excés de
colorant

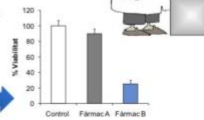


Lectura i interpretació del resultat



Les cèl·lules vives que
queden a la placa es
tenyeixen de blau. Les
cèl·lules mortes sovint es
desenganxen i marxen
de la placa amb els
rentats.

El Cristall Violeta es pot
dissoldre amb àcid
acètic, i el color blauós
que queda es pot
mesurar amb un
espectrofotòmetre



Conclusió: El fàrmac B sembla que
és un bon fàrmac i, per tant, podem
procedir a analitzar la seva eficàcia en
models animals.

13a FIRA
RECERCA15
EN DIRECTE
PARC CIENTÍFIC DE BARCELONA

Què és el càncer infantil?

El **càncer** és una malaltia que sorgeix quan les cèl·lules del nostre cos creixen i s'estenen incontroladament. Parlem de càncer en la infància i l'adolescència quan els pacients tenen entre 0 i 18 anys.

Quina freqüència té?

Cada any es diagnostiquen 15 mil nous casos arreu d'Europa, dels quals 1000 casos són a tot l'Estat Espanyol i d'ells uns 180 a tota Catalunya. Els tractaments han millorat molt en els darrers 30 anys fins a arribar a un percentatge de curació proper al 80%. Malauradament, encara hi ha casos que no es curen totalment i, per tant, hem de trobar noves eines contra la malaltia.

La principal vocació de la recerca translacional és portar als pacients les troballes del laboratori

Els models experimentals ens permeten analitzar quin pot ser el millor tractament per als pacients

La recerca translacional pas a pas

Tot comença i tot acaba en el pacient



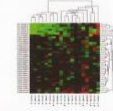
Validació en models experimentals

Els xenotransplants consisteixen en implantar cèl·lules tumoral humanes en animals d'experimentació per provar l'eficàcia dels tractaments.



Anàlisi molecular

A partir de les mostres tumorals del pacient, analitzem les alteracions moleculars i desenvolupem les eines per tractar-les.

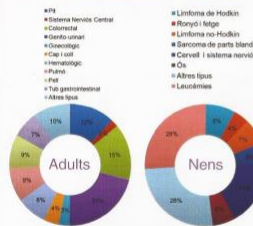


Prova de fàrmacs en models cel·lulars

Les cèl·lules canceroses es poden fer créixer *in vitro* en plaques de cultiu. Aquestes cèl·lules es treuen del propi pacient i es posen a créixer amb nutrients específics.



Percentatges i tipus de tumors durant l'edat adulta i la infància



Els càncers de l'edat adulta i la infància NO són iguals

En nens i nenes, els càncers són més d'origen hematològic, mesenquimal o del sistema nerviós. Apareixen a partir d'una única o poques mutacions a l'ADN, generalment esporàdiques. Per tant, no se'n pot fer prevenció.

En persones adultes, els càncers més comuns són d'origen epitelial i en molts casos estan relacionats amb una exposició sostinguda a agents tòxics, que poden facilitar l'acumulació de mutacions a l'ADN.

On ens podeu trobar?

Coordinadors:
Dr. Josep Sánchez de Toledo (jossanchez@vhebron.net)
Dra. Soledad Gallego (sgallego@vhebron.net)
Edifici Maternoinfantil, 1ª planta
Teléfono: 93 489 3089 / 3090

Responsables de Recerca:
Dr. Josep Roma (josep.roma@vhir.org)
Dr. Miguel F. Segura (miguel.segura@vhir.org)
Edifici Collserola, 2ª planta. Laboratori 207-208
Teléfono: 93 489 4067

Un equip de professionals al servei de la recerca



Grup de Recerca Translacional en Càncer en la Infància i l'Adolescència





Foto amb el Dr. Miquel Segura

COMPARACIÓ DEL CÀNCER QUE AFECTA A ADULTS I INFANTS

Segons el Doctor Miquel Segura, Cap de Recerca d'Oncologia Pediàtrica, els càncers infantils no són iguals als càncers dels adults, aquesta afirmació ha permès contrastar la informació extreta de diverses fonts d'internet. El tipus de càncer i la manera de tractar-lo sovint són diferents que en els càncers d'adults. Els cossos dels nens i la forma en què responen als tractaments també són particulars. Sovint, la malaltia en nens és resultat de canvis en l'ADN de les cèl·lules una vegada

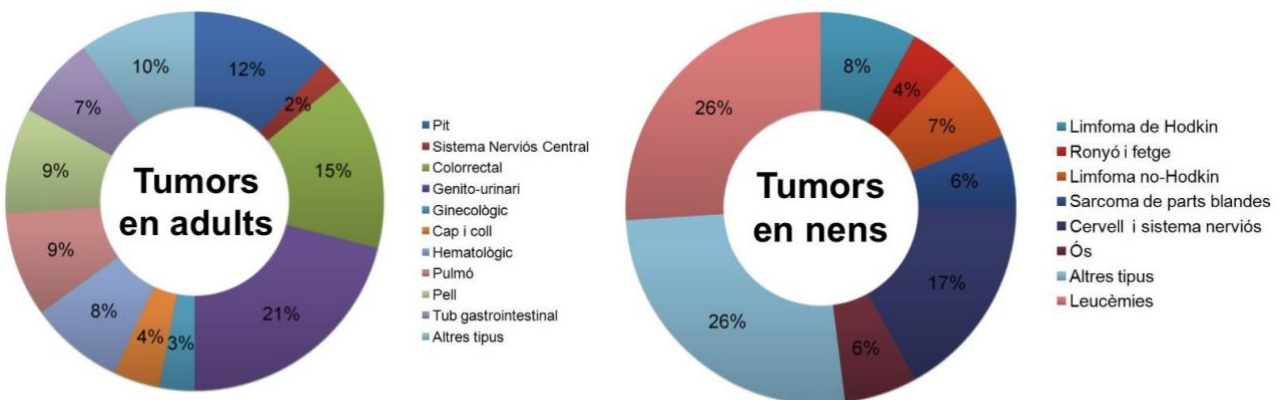
el infant nascut, algunes vegades fins i tot abans del naixement. Contrari a molts càncers en adults, que acostumen a estar vinculats amb l'estil de vida o amb factors de risc ambientals.

Els infants tendeixen a respondre millor a tractaments i tenen més predisposició a tolerar la quimioteràpia. Una gran diferència és que la probabilitat de recuperació és més alta en els nens. La majoria dels nens amb càncer pot curar-se.

Els tractaments contra el càncer, poden causar efectes a llarg termini, i per tant el nens que sobrevisquin necessiten molta atenció per la resta de la seva vida.

En nens i nenes, els càncers són més d'origen hematològic, mesenquimal o del sistema nerviós. Apareixen a partir d'una única o poques mutacions a l'ADN, generalment esporàdiques. Per tant, no se'n pot fer prevenció.

En persones adultes, els càncers més comuns són d'origen epitelial i en molts casos estan relacionats amb una exposició sostinguda a agents tòxics, que poden facilitar l'acumulació de mutacions a l'ADN.



Percentatges i tipus de tumors durant l'edat adulta i la infància. Els gràfics mostren els percentatges i la distribució dels tumors en persones adultes (esquerra) i nens i nenes (dreta). Els tumors més comuns al primer grup són menys comuns entre nens i nenes, i viceversa.

9.3. Entrevista amb el Dr. Diego Arango

Aquesta entrevista la vam anar a fer les tres acompanyades de la nostra tutora Virginia, la podreu trobar a treball grupal.

9.4. Entrevista amb la Dra. Francesca Mateo

Aquesta entrevista la vam anar a fer les tres, la podreu trobar a treball grupal.

10. CONCLUSIONS

Com a conclusió del meu treball de recerca n'extrec que sí que s'ha avançat en la recerca de l'oncologia pediàtrica com havia formulat en la meva hipòtesi, sí que es refuta.

Tot i no haver trobat tot el que jo buscava, he pogut observar com la recerca del càncer infantil ha avançat molt en els darrers anys.

Personalment opino que del meu treball n'he après molt i he extret moltíssima informació del meu interès. Com per exemple com és possible que un nen pugui patir una malaltia com aquesta.

Fins i tot he conegut a la Dra. Milà i el Dr. Segura, professionals en aquest àmbit. Però sobretot n'he après molt de la part experimental i de la meua visita als laboratoris del VHIO i del ICO, ja que he seguit el procediment del mètode científic, he pogut treballar amb material professional i amb aparells que desconeixia.

Considero que no m'ha resultat difícil trobar informació sobre la major part del treball, ja que he pogut consultar articles publicats de científics que investiguen a fons aquesta malaltia, per en un futur saber quines són les causes i així trobar una cura.

He assolit els objectius que em vaig marcar finalment: entrevistar a científics especialistes en oncologia pediàtrica, conèixer les diferències entre el càncer en etapa adulta i en la infantesa i com és l'estància dels nens a l'hospital.

En el meu cas només he pogut buscar informació i contrastar-la amb científics i no he pogut comparar els meus resultats amb laboratoris científics.

Tot i així, estic satisfeta amb els meus resultats i he observat com la meua recerca ha ampliat molt els meus coneixements.

Gràcies a aquest treball he pogut entendre molt millor com es dona un càncer en edat pediàtrica. El càncer infantil abasta una sèrie de tumors diferents que en el seu conjunt és de molt baix volum.

Malgrat aquest baix volum el càncer és, a Catalunya, la primera causa de mortalitat en nens i nenes de 5 a 14 anys i la segona causa dels 15 als 24 anys, després dels accidents.

Cada any es diagnostiquen entre uns 150 i uns 200 casos nous a Catalunya; uns 1000 a l'Estat Espanyol i uns 15 mil a tota Europa.

La meva hipòtesis es reafirma ja que els tractaments han millorat molt en els últims anys, però tot aquestes millores no podem dir que estem prop d'una cura ja que no se sap la causa d'aquesta proliferació incontrolada de cèl·lules, i per poder arribar a una cura o un tractament efectiu a nivell universal hem de saber aquestes causes.

Encara queda molt en la recerca del càncer infantil.

Finalment dir que m'hagués agradat poder continuar l'estudi fent un estudi d'un sol tipus de càncer infantil. I per tant, ho proposo com a possible futur Treball de Recerca.

11. ANNEX AMB INFORMACIÓ DELS PALLAUPES

Tota aquesta documentació, incloses les entrevistes han estat facilitades pels palleupes. No vaig poder anar de voluntària perquè només està permès per persones preparades i especialitzades en això, tampoc vaig poder fer cap entrevista, però l'associació em van enviar documents i entrevistes ja fetes d'anys anteriors.

entrevista

Quan obren la porta, entren les rialles. I és que els 'palleupes' posen una nota de color i d'humor que contrasta amb la fredor dels hospitals. És una feina molt seriosa, aquesta de fer riure...

Angie Rosales



Qui és
Fundadora i presidenta de Pallapupas, el grup de palleupes d'hospital

Riore és conciliador, catàrtic i contagios, i també molt sa. No només perquè alliberem endorfines i disminuïm els mialges, sinó perquè ens permet tenir un moment de pau en una situació crítica. L'Angie Rosales és la directora dels Pallapupas. Somria amb tot el seu cos, i quan riu, de sobte, és com si hagués encès un llum, tot i un altre color. Aristòtil deia que el riure és capaç de guarir l'ànima... Doncs obrim la porta als palleupes.

Si et dic palleusa...

Jo encantada! De fet, quan la gent fa servir la paraula palleusa com un insult, dic: "A veure què, amb respecte i dignitat". Per a mi és una paraula molt tendra que està molt maltractada, tant... com la professió de palleusa. Ser palleusa no és fer riure amb un parell de brometes, sinó una manera d'encarar la vida, de veure que l'humor és molt important. Un bon clown és un agent que sap catalitzar el dolor a través de l'humor, i per això és important que existin en l'àmbit social, perquè amb la vulnerabilitat del palleusa ens hi sentim tots identificats.

Activitat

Posar un somriure per ajudar-nos a viure millor

Tu ets palleusa?

Ja sóc activa i després m'he fet palleusa. Ja sóc una palleusa!

Com va sortir la idea de fer el col·lectiu Pallapupas?

Va ser totalment accidental... em gal·lèrib totes les coses bones de la vida.

L'home és l'únic animal que és capaç de riure, però ho oblidem amb facilitat. Per sort tenim personatges que són capaços de fer-nos somriure fins i tot en els moments més difícils. Potser els metges ens haurien de receptar més nassos vermells!

Jo treballava en una companyia de carrer a Mallorca i un dels meus companys em va dir que hi havia un càtering per ser palleusa d'hospital i m'ho vaig presentar, tot i que no era ni palleusa ni havia sentit mai a parlar dels palleupes d'hospital.

Vaig anar al càtering molt inconnecent, però quan em van agafar i vaig començar la formació de sobte vaig entrar en contacte amb un món desconegut per a mi: els hospitals, amb aquestes sensacions que transmetien, dolor, fúria i tan blancs i tan silenciosos. Van anar a una UCI pediàtrica i em va impactar moltíssim tot el que hi vaig veure: tot tecnològic i fred, amb els respiradors i les màquines viulantes; de sobte va entrar una parella de palleusos i tot es va transformar... Es va generar un ambient tan diferent que del gris es va passar als colors. Al vermell del nas de palleusa!

Em va semblar increïble la utilitat de la meua gran passió, que és el teatre, en un espai de dolor i com es pot adaptar a cada una de les situacions, fins i tot en els casos més greus.

Actues també per a adults?

Actualment estem també en oncologia a l'Institut Català d'Oncologia a l'Hospital de Bellvitge, i comencem a treballar amb gent gran.

I com rebem els adults que s'obri la porta i entri un palleusa?

En realitat, la primera experiència la tenim amb els pares i mares dels nens que estan als hospitals. T'adones que moltes vegades són ells qui més ho necessiten. Quan anem amb adults, ho rebem de manera solemne. Pensem: "M'agrada i em serveix, però els palleusos són per a nens". Llavors hem d'eforçar-nos a trencar aquestes barreres. Hem parlat molt de la humanització en medicina per a infants, però no per a adults, que la necessitem fins i tot més que els nens, perquè els adults som més conscients del que tenim.

L'humor ens ajuda a amb l'humor posem una barrera per no enfrontar-nos a situacions greus?

Hi ha estudis que demostren que l'humor ajuda a transitar, el que no està tan demostrat és si prendre'n la situació d'una manera més positiva realment canvia el final de la història. Sigui com sigui aquest final, l'humor et fa més fàcil el temps de viatge, i només per això ja val la pena.

La gent que viu feliç, mor millor?

Sí. Molta gent ens pregunta: "Que tu hi siguis a mi no em curarà, perquè jo m'estic morint". I jo dic: "Sí, esclar que m'encantaria poder tenir una cura, però mentre vas caminant l'humor t'ajudarà a passar-ho millor i a morir millor. I això és molt important, per a tu i els altres".

Què passa en el moment en què entra un palleusa per la porta?

Què es necessita per ser un

“

L'humor és fonamental per superar les adversitats. Els nens ens donen lliçons cada dia.

”

'palleupes'

Es necessita ser un bon clown i ser una persona molt equilibrada per poder trapejar amb el patiment aliè i per sostenir la frustració, que és una cosa que et trobes sovint. Agrafo afecte als nens, a les famílies, veus situacions terribles i has de saber suportar-ho. Has de tenir molt equilibri i entendre que ets un gra de serra en aquesta immensitat, però que pots agafar. Has de saber escoltar, amb tot d'èsser, perquè has de ser molt receptiu amb el moment de la persona, amb la seva situació, per poder oferir-li el millor de la teua capacitat.

Es crea una cuirassa?

No, nosaltres no en tenim. Sempre dic que quan tens un problema pots passar pel centre, per dalt o pels costats. Els Pallapupas entrem pel mig, trencem el problema. Per això tenim sessions de suport psicològic: no pots crear-te una cuirassa, perquè no et serviria el dia. El palleusa ho fa des de la tendresa, des de la vulnerabilitat.

Es crea una cuirassa?

Es crea una cuirassa? Serem més feliços. ■

travessam el problema. Per això tenim sessions de suport psicològic: no pots crear-te una cuirassa, perquè no et serviria el dia. El palleusa ho fa des de la tendresa, des de la vulnerabilitat.

És una feina molt dura...

És molt dura a seu dubte, però sempre t'emportes molt més del que dimes. Les lliçons de vida que rebem són espectaculars. A mi m'ha canviat la vida. No pensava igual quan vaig entrar a fer-ho. Per a mi ha estat un regal tenir clar l'ordre de prioritats en la vida i així m'ho ha donat la meua professió! És dura i gratificant.

Quants palleusos heu tingut que han dit: "No puc, això em supera"?

Doncs no gaires, només 4 o 5 en els 16 anys que fa que treballam. Així sí, de vegades n'hi ha d'altres que et tens fixats com a bons clowns i quan veuen algun dia que no són capaços de deixar-se a si mateix i de començar.

Quin seria el futur somniat?

Que hi hagués Pallapupas en qualsevol hospital on hi hagi una persona malalta, que estiguessin presents als serveis sanitaris, que fossin part de l'equip sanitari, que ja ho som en part, perquè donem classes a la Facultat de Medicina...

Classes d'humor per als metges?

Fem classes d'habilitat relacional, i el material amb que es treballa són les tècniques de teatre d'humor. Encara em queda molta feina per fer, sobretot en adults i amb gent gran.

Quan perdem el sentit de l'humor?

En el pas de la joventut a l'edat adulta... Quan comences a pensar en tu mateix massa seriosament. És que estem molt equivocats: l'humor no és tot el que hi ha! Ser un professional seriós no està rígidament vinculat a l'humor integrat a la teua vida. L'humor és enriquidor de moments difícils i terapèutic. L'humor ens fa més persona, ens entén.

Hauríem de ser més palleusos?

Ens aniria tot molt millor. Seríem més feliços. ■

ENTREVISTA A UN/UNA PALLAPUPAS

EDAT: 36

ESTUDIS: Tècnic Superior i artístics

POBLACIÓ: Prats de Lluçanès

- 1. De quina forma te'n vas assabentar que existien els Pallapupas? Quants anys tenies?**
Tinc una companyia d'espectacles i la meva companya me'n va parlar ja que ella ja estava a dins de Pallapupas. Tenia 34 anys.
- 2. Què és el que et va cridar l'atenció d'ells? Perquè vas decidir formar-ne part?**
Em va cridar l'atenció el treball de pallasso a l'hospital i el fet de poder desenvolupar una feina assistencial en clau de pallasso i en un entorn hospitalari. Vaig decidir formar part per de Pallapupas perquè em veia capacitat per fer aquesta feina i sentia que podia aportar la meva manera de fer les coses.
- 3. Quant fa que ets Pallapupas?**
Encara no fa un any. Sóc de l'última fornada que ha entrat.
- 4. Com et vas formar per ser-ho?**
Em vaig formar amb diferents pallassos i pallasses que vaig considerar que em podien aportar mirades interessants i una base sòlida per seguir treballant el meu pallasso.
- 5. Què és el que t'ha aportat ser Pallapupas com a valors, manera d'enfocar la vida...?**
M'ha aportat a situar-me en el present i a viure intensament cada instant.
- 6. Creus que Pallapupas duen a terme risoteràpia?**
Explícitament no. Diria que a Pallapupas duem una treball assistencial on el riure és un dels canals pels quals naveguem.
- 7. Defineix que és ser Pallapupas per tu.**
Per mi és viure l'emoció del moment i estar present en el joc de la vida.

8. Com ajuden els Pallapupas psicològicament?

No se com respondre't aquesta pregunta. Crec que ajudem a viure una situació d'una altra manera i que transformem la tensió i l'angoixa que s'acumula en determinades circumstàncies en un hospital.

9. En quin/quins hospitals estan treballant actualment els Pallapupas?

Adjunto un mapa: <http://pallapupas.org/#mapa>

10. Els Pallapupas estan enfocats als nens o treballem amb gent de totes les edats?

Cal destacar que Pallapupas té tres diferents programes que arriben a tres col·lectius diferents:

infància, gent gran i persones diagnosticades amb algun trastorn mental. Aquí trobaràs més

informació <http://pallapupas.org/pallassos-dhospital/> <http://pallapupas.org/teatre-social/>

11. Quina diferència hi ha entre tractar amb nens, gent gran o adults?

Moltes vegades tractem amb tots a l'hora i la diferència és tan sols com ens dirigim a ells. Per

exemple, si és un infant ens posem a la seva alçada o si és una persona que té una mobilitat reduïda ens posem al costat perquè ens pugui veure i sentir.

12. Quina és la feina que fa Pallapupas dins d'un hospital? I fora?

Els Pallapupas treballen als hospitals amb un mètode desenvolupat específicament a l'entitat (mira aquí: <http://pallapupas.org/el-metode-pallapupas/>). A més dels Pallapupas, hi ha un equip de gestió format per cinc persones a les oficines que desenvolupen tasques de coordinació de projectes, màrqueting i comunicació, administració i direcció.

13. A on més podem trobar els Pallapupas?

Els Pallapupas estan només a centres hospitalaris. I, en dies puntuals, si hi ha algun esdeveniment organitzat per l'entitat com Un dia de Nassos.

14. Creus que la risoteràpia pot canviar la personalitat d'algunes persones O forma de reaccionar davant problemes?

Crec que el riure pot canviar qualsevol cosa! Riure omple de vida.

15. **Opines que la gent realment creu en l'efectivitat de la risoteràpia davant problemes o malalties, és a dir el factor psicològic, o sols creuen en l'efectivitat dels medicaments?**
 Hi ha de tot. Però en general les persones que ens trobem ens agraeixen moltíssim que encara que sigui per un instant hagin pogut riure al nostre costat.
16. **Em pots explicar alguna anècdota divertida en què t'hagis trobat fent de Pallapupas.**
 Uff...N'hi ha un munt. L'última que recordo va ser aquesta setmana passada on vam transformar una habitació en un castell fantasma i li vam preparar un espant a l'avi d'un nen ingressat.
17. **Explica algun cas en què un pacient hagi millorat molt o hagi fet un canvi radical (en positiu) a causa dels Pallapupas.**
 Hi havia un nen que no volia menjar, ni beure i estava molt enfadat amb els seus familiars. Vam entrar una parella de Pallapupas i li vam compondre una cançó on deia que havia de menjar, riure i descansar. A partir de la nostra visita va començar a menjar i a riure amb els seus familiars.
18. **Actualment aquesta teràpia es cultiva a gran part del món, a quins països creus que aposten més per la risoteràpia en hospitals?**
 Hi ha diversos països aposten pels clowns als hospitals, entre els quals destaquen, Argentina, Estats Units, Suïssa, França, etc. El primer va estar Estats Units.

RESPOSTES GELOCATILA (GENER 2015)

- **Aquest tipus de feina, ajudar als malalts a tenir moments d'alegria, de riure, de serenar, també és terapèutic per vosaltres?**

Sense cap dubte la meva professió m'aporta una alegria que no es pot comparar amb un altre ofici. Per exemple, l'altre dia vaig fer una reflexió, vaig anar a arreglar uns papers i vaig haver d'esperar una estona. Em va donar gust observar la gent, la majoria es queixava pels seus assumptes. El noi que atenia als clients (molt maco) el vaig observar i vaig pensar que havia d'atendre cada dia a gent amb cara d'enfadada. Personalment em va atendre molt bé, perquè jo no anava a queixar-me de res (afortunadament) i perquè el vaig fer riure... La meua reflexió va esdevenir pensar que jo tinc una professió alegre i molt humana. I ara responent a la teua pregunta, el diré que gràcies a tots aquests detalls puc dir que jo sempre marxo a dormir amb un somriure a la cara pensant en alguna anècdota al dia que m'ha fet riure durant el meu servei a

l'hospital. Em sento afortunada per aquest motiu, podríem dir doncs que efectivament si és terapèutic.

- **Com us influeixen els vincles que es generen amb els malalts?**

És curiós perquè nosaltres acabem naturalitzant moltes situacions del nostre entorn dels hospitals on anem a treballar es converteix en un entorn còmode per treballar i és un avantatge. Per això les situacions que es generen i els vincles acaben sent molt familiars. Mentalment penso que a vegades no som prou conscients de com ens influeix. L'altre dia vaig veure a una nena que feia 6 anys que no la veia (devia tenir 5 anys quan va passar la malaltia) i ara en té 11. Quan em va veure es va tirar els meus braços i casi em poso a plorar de lo gran i guapa que estava, venia a un control i tot estava bé, els records viscuts em van emocionar molt. Els vincles que es generen són molt especials, pel tipus de situació que vivim junts, relació i dramatisme que fa que hi hagi una complicitat silenciada a vegades molt especial, no cal dir res, sabem que quan les coses van bé, hi ha una alegria per totes bandes, i quan no va bé, hi ha un compartir emocions a flor de pell.

- **Es pot fer de pallaso si tens un mal dia?**

Aquesta pregunta és molt curiosa, perquè encara em sorprèn. Jo arribo moltes vegades amb són, amb mandra, a vegades una mica estressada... El que ens passa a tots. I saps? És posar-me el vestit de Gelocatila i "Pammmmm!", la màgia apareix per començar el dia amb les piles carregades. L'altre dia, li vaig dir al meu company: "Uff, avui no he dormit gaire, perdona si no estic a l'alçada". Comença el servei i PAM, feina ben feta, el meu company diu, "Sort que no has dormit.... vinga ha estat un servei genial!". Però he de dir que me segueix sorprenent que ens passi i que de sobte surti la màgia de l'energia del clown.

- **Veient vídeos vostres és molt fàcil plorar, trencar-se; què succeeix si us "guanya" l'emoció per sobre de l'ofici davant dels malalts o personal sanitari?**

Si és amb el personal sanitari, no hi ha cap inconvenient, compartim moments molt intensos, i a vegades inclús són ells que potser es desmunten, ens tenim uns els altres per aquests moments. Tenim un protocol per aquestes situacions, nosaltres anem dos pallasos, si un dels dos es "desmunta" en una habitació pot sortir amb una mirada al company i que les famílies no s'adonin. Si ens passa als dos Pallapupas, per alguna notícia o alguna cosa que hagi passat emocional podem fins hi tot parar el servei, descansar, relaxar-nos i comprovar que podem continuar. No hi ha cap inconvenient, és comprensible per la part de Pallapupas i la delicadesa de la professió.

- **Diuen que de l'amor a l'odi hi ha un pas; el riure de què està a prop o lluny?**

Bé, jo diria que de plorar. Molts pares a vegades s'emocionen quan ens veuen entrar per la cara de l'infant o per l'emoció continguda. Sovint, entrem a una habitació on hi ha molta tristesa i quan actuem, de sobte, es crea un moment on es posen a riure creant un ambient i transformant-

lo amb una espai molt més agradable. PER TANT DEL RIURE PODRÍEM DIR QUE ESTÀ A PROP O LLUNY DE PLORAR

· **El pallaso no només fa riure, què més fa? Què vol crear quan apareix en “escena”?**
TRANSFORMA L' ESPAI, CREA UN MÓN DIFERENT, UNA FORÇA, UNS MOMENTS ESPECIALS, AGRADABLES, ENTRANYABLES, ÚNICS I MERAVELLOSOS. A vegades en alguna observació podem veure la feina des de fora i saps la força que té veure passar dos plassos per un passadís d'hospital és increïble. Gent que estava seria i gira el cap per donar una ullada i esvair un somriure a la seva cara. Això no té preu. Personalment, defenso el calor humà, les emocions i sobretot, no vull deixar mai de regalar somriures... perquè a mi me'n regalen molts i em fa molt feliç. Acabo dient que la felicitat són petits moments.

WEBGRAFIA

https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/guia_reducida.pdf

<http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/cancer/tipus-de-cancer/cancer-infantil/>

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/hoja-informativa-ninos-adolescentes>

<http://grupogeis.org/es/que-són-los-sarcomas/sarcoma-pediatrico>

<https://www.cancer.org/es/>

<https://www.cancer.net/>

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/sarcoma-de-tejido-blando/paciente/tratamiento-rabdomiosarcoma-pdq>

<https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/cancer/retinoblastoma.html>

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/paciente/tratamiento-higado-infantil-pdq>

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000845.htm>

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/genomica-infantil-pro-pdq>

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil#6>

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>

<https://pallapupas.org/>

<https://www.afanoc.org/es/>

http://www.pehsu.org/az/pdf/cancer_etiologia.pdf

<https://www.vallhebron.com/ca/especialitats/oncologia-i-hematologia-pediatricues>

<https://hospital.vallhebron.com/es/especialidades/oncologia-medica>

<https://www.uv.es/rnti/cifrasCancer.html>

<https://www.vallhebron.com/ca/qui-som/hospital-infantil-i-hospital-de-la-dona>

<https://www.mayoclinic.org/es-es>

https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/sp_leukemia.pdf

<https://seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/104131-sarcomas-oseos?start=2>

<https://seom.org/info-sobre-el-cancer/oseosewing>

<https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/sarcoma-de-tejido-blando/introducci%C3%B3n>

<https://www.psicologosylogopedas.com/2014/05/28/la-hospitalizaci%C3%B3n-infantil/>

https://www.sccalp.org/documents/0000/1088/BolPediatr1995_36_235-240.pdf

<http://www.enfermeriadeurgencias.com/ciber/enero2010/pagina8.html>

https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/genomica-infantil-pro-pdq#_3

<https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/cancer/Paginas/symptoms-of-childhood-cancers.aspx>

https://www.familiaysalud.es/sites/default/files/guia_atencion_temprana.pdf

<https://www.elnuevodiario.com.ni/nacionales/432787-cancer-ninos-diagnostico-que-afecta-todo-entorno-f/>

<https://www.familiaysalud.es/recursos/documentos/problemas-de-salud/signos-de-alerta-del-cancer-infantil>

<https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-produce-cancer-infantil-20180124081232.html>

<http://despresdelcancer.cat/index.php/efectes-tardans-cancer-tractament/>

<http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/cancer/diagnostic/proves-diagnostiques/#main>



Microbioma i Càncer Colorectal

Relació entre el Microbioma humà i el Càncer colorectal

TREBALL DE RECERCA
DEPARTAMENT DE BIOLOGIA

09/12/2019

Agraïments

A les meves companyes [redacted] i [redacted], per treballar tant en la part grupal per tal de fer que aquest repte fos possible.

A la meva tutora de TR [redacted], per ajudar-me, involucrar-se i guiar-me pel bon camí.

A la meva tieta Montserrat García Martínez, responsable de la investigació de la Unitat de Cribratge de l'ICO per inspirar-me, descobrir-me aquest tema i donar-me tot el suport i ajudes que m'ha donat.

A la Dra. Mireia Obon Santacana, per posar tant de la seva part per tal de poder-la entrevistar i així ajudar-me a ampliar la part pràctica del meu treball.

A la Gemma Martínez Bernús i l'Alexia Palomero i Donadeu, per ajudar-me amb la meva part pràctica i deixar-me cultivar els seus bacteris de les mans per tal de comprovar si l'agar nutritiu caducat era òptim per a cultius.

A la meva mare, Lucía García Martínez, pel suport emocional [redacted]

Resum

Aquest Treball de Recerca tracta sobre la relació que tenen els bacteris de la microbiota intestinal amb el càncer colorectal.

En la part teòrica d'aquest treball podreu trobar informació sobre el càncer colorectal en general, els mètodes de diagnòstic, cribatge i tractament, així com les seves dades epidemiològiques, història natural i estadiatge. També trobareu tot d'informació sobre els bacteris, què són el microbioma i la microbiota, així com els diversos tipus de microbiota que tenim i quina funció realitzen. I tot això enllaçat entre si amb l'ús de probiòtics per a la prevenció del càncer colorectal i articles d'investigacions sobre diverses espècies bacterianes que influeixen tant positivament com negativament a aquesta patologia.

Després de tota aquesta informació, trobareu la meua part pràctica, la qual consta d'uns protocols de laboratori que vaig executar al laboratori de l'institut i d'una entrevista a la Dra. Mireia Obon, investigadora postdoctoral de l'ICO.

Abstract

This Research Project is about the relation that have the bacteria of the intestinal microbiota with the colorectal cancer.

At the theoretical part of this work you will be able to find information on the colorectal cancer in general, the methods of diagnosis, screening and treatment, as well as his epidemiological data, natural history and staging. Also, you will find a continuum of information on the bacteria, which are, the microbiome and the microbiota, as well as the various types of microbiota that we have and which function realise them. And all that linked between the use of probiotics for the prevention of the colorectal cancer and articles of investigations on several bacterial species that influences positively and negatively at the same time on the pathology.

After all this information, you will find my practical part, which features some protocols of laboratory that are executed at the laboratory of the institute and an interview with the Dr. Mireia Obon, a postdoctoral researcher at ICO.

Resumen

Este Trabajo de Investigación trata sobre la relación que mantienen las bacterias de la microbiota intestinal con el cáncer colorrectal.

En la parte teórica de este trabajo podrán encontrar información sobre el cáncer colorrectal en general, los métodos de diagnóstico, cribado y tratamiento, así como sus datos epidemiológicos, historia natural y estadiaje. También encontrarán información sobre las bacterias, qué son el microbioma y la microbiota, así como los diferentes tipos de microbiota que tenemos y la función que realizan. Y todo esto enlazado entre sí con el uso de probióticos para la prevención del cáncer colorrectal y artículos de investigaciones sobre diversas especies bacterianas que influyen tanto positivamente como negativamente a esta patología.

Después de toda esta información, encontrarán mi parte práctica, la cual consta de unos protocolos de laboratorio que ejecuté en el laboratorio del instituto y de una entrevista a la Dra. Mireia Obon, investigadora postdoctoral del ICO.

ÍNDEX

Resum.....	V
Abstract.....	VI
Resumen.....	VII
1. Introducció al Treball de Recerca.....	1-2
2. Descripció del problema: el càncer colorectal.....	4-5
2.1. Dades epidemiològiques.....	6-7
2.2. Història natural del càncer colorectal.....	8
2.3. Estadiatge.....	9
2.3.1. Metàstasi.....	10
3. Càncer colorectal.....	12-30
3.1. Anatomia de l'intestí.....	12
3.1.1. Tumor de còlon i recte.....	13
3.1.2. Com es diagnostica?.....	14
3.1.2.1. Mètode de diagnòstic.....	15
3.1.2.1.1. Colonoscòpia.....	15
3.1.2.2. Cribratge de càncer.....	16
3.1.2.3. Mètodes de cribratge més comuns.....	16-18
3.1.2.3.1. Colonoscòpia virtual.....	16
3.1.2.3.2. Prova de sang en femta.....	17
3.1.2.3.3. Sigmoidoscopia.....	18
3.1.2.4. Altres mètodes de cribratge.....	18-21

3.1.2.4.1.	Tacte rectal.....	18-19
3.1.2.4.2.	Ènema opac.....	19
3.1.2.4.3.	Ecografia.....	20
3.1.2.4.4.	Tomografia axial computaritzada (TAC).....	20-21
3.1.2.4.5.	Ressonància magnètica nuclear (RMN).....	21
3.2.	Tractaments.....	22
3.2.1.	Cirurgia.....	22-23
3.2.2.	Quimioteràpia.....	23-25
3.3.	Prevenció del càncer colorectal.....	26
3.3.1.	Ús dels probiòtics per a la prevenció.....	27-28
3.3.2.	Probiòtics.....	28-29
4.	Campanya de prevenció del càncer de còlon.....	31-34
4.1.	A qui va dirigida?.....	32
4.2.	En què consisteix?.....	32
4.3.	Per a què serveixen els resultats?.....	33
5.	El microbioma.....	36
5.1.	Prefix micro.....	36
5.2.	Què són els bacteris?.....	36-38
5.2.1.	Classificació i identificació.....	38
6.	Què és la microbiota?.....	40
6.1.	Funció de la microbiota.....	40
7.	Què és el microbioma?.....	42-43
7.1.	Quins tipus de microbiota tenim?.....	44-49
7.1.1.	Microbiota vaginal.....	44

7.1.2.	Microbiota cutània.....	44-45
7.1.3.	Microbiota ORAL.....	45-46
7.1.4.	Microbiota ocular.....	46
7.1.5.	Microbiota intestinal.....	47
7.1.5.1.	Funcions de la microbiota intestinal.....	48
8.	Què se sap del tema?.....	50
9.	Espècies bacterianes perjudicials pel CCR.....	52-54
9.1.	Com <i>Escherichia coli</i> i <i>Bacteroides fragilis</i> poden afectar al càncer colorectal?.....	52-53
9.2.	Com les <i>Fusobacterium nucleatum</i> ajuden a la metàstasi hepàtica del càncer ccr?.....	54
10.	Bacteris que protegeixen de l'aparició del càncer.....	56-57
10.1.	<i>Bifidobacterium</i>	56-57
11.	Mètodes part pràctica.....	59-60
11.1.	Laboratori.....	61-68
11.2.	Entrevista a l'experta Dra. Mireia Obon Santacana.....	68-71
12.	Conclusions.....	73-74
13.	Glossari per ordre alfabètic.....	76
14.	Recursos bibliogràfics.....	78-81

Llista de taules

Taula 1. Factors de risc i de prevenció CCR.....	5
Taula 2. Projeccions del número de casos incidents de càncer a Catalunya.....	7
Taula 3. Projeccions del número de defuncions per càncer a Catalunya.....	7
Taula 4. Efectes secundaris de la quimioteràpia.....	25
Taula 5. Malalties causades per bacteris.....	38
Taula 6. Relació de diferents gens microbians i la seva influència en l'organisme humà.....	43
Taula 7. Investigacions relació microbiota-CCR.....	50
Taula 8. Imatges de les pràctiques de laboratori.....	65-68

Llista de figures

Figura 1. Tendències en la incidència de càncer a Espanya.....	4
Figura 2. Història natural del CCR.....	8
Figura 3. Nivells d'estadiatge del càncer colorectal.....	9
Figura 4. Metàstasi pulmonar CCR.....	10
Figura 5. Anatomia de l'intestí.....	12
Figura 6. Tumor CCR.....	13
Figura 7. Esquema Colonoscòpia.....	15
Figura 8. Prova de sang oculta en femta.....	17
Figura 9. Tacte rectal.....	19
Figura 10. Màquina TAC.....	21
Figura 11. Colostomia.....	22
Figura 12. Esquema cirurgia CCR.....	23
Figura 13. Factors de risc CCR.....	26
Figura 14. Bacteris en Història Natural CCR.....	27
Figura 15 i 16. Tríptic campanya de prevenció del càncer de còlon 2019.....	34
Figura 17. Mecanisme d'acció de les dues espècies bacterianes.....	53
Figura 18. Esquema descripció dels mecanismes d'efecte antitumoral dels bifidobacteris.....	57
Figura 19. Dos tipus de paret bacteriana.....	60
Figura 20. Material de pràctiques.....	65

Figura 21. Agar nutritiu.....	65
Figura 22. Autoclau.....	66
Figura 23. Placa de petri amb bacteris.....	66
Figura 24. Sembra al portaobjectes.....	66
Figura 25. Fixació dels bacteris.....	67
Figura 26. Tints.....	67
Figura 27. Observació al microscopi.....	67
Figura 28. Resultat e-coli.....	68
Figura 29. Resultat iogurt.....	68

1. Introducció al Treball de Recerca.

Aquest Treball de Recerca complementa un altre de grupal, i en aquest treball he intentat descobrir quina relació tenen els bacteris amb l'aparició i/o el desenvolupament del càncer colorectal (o CCR, com l'anomenaré freqüentment) i com està actualment la recerca científica en aquest àmbit.

Per fer-ho, en la part teòrica he cercat informació sobre el problema, és a dir, el CCR: les seves dades epidemiològiques, la seva història natural, el diagnòstic, el cribratge, factors d'incidència, tractaments i prevenció. Tanmateix també he cercat informació sobre els bacteris, ja que són una part important de la base del meu treball. He cercat informació sobre que són, la microbiota i el microbioma, els diferents tipus, i les seves funcions.

Tot això ho he relacionat entre si amb articles sobre *Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis*, les *Fusobacterium nucleatus* i els *Bifidobacterium*. Totes aquestes espècies de bacteris s'ha descobert que afecten tant positivament com negativament al CCR, protegint de la seva aparició, predisposant-lo o fins i tot ajudant a la metastasi hepàtica d'aquest.

Per altra banda, en la part pràctica he realitzat tant una entrevista com una part experimental al laboratori de l'institut. He entrevistat a la Dra. Mireia Obon, investigadora del Programa d'anàlisi de dades oncològiques de l'ICO.

Al laboratori he realitzat diferents protocols amb bacteris, tintant-los amb la tinció Gram. He extret els bacteris d'un iogurt bífidus i els he tintat per tal de veure'ls al microscopi i observar quina quantitat de bífidus conté, a més a més de veure si són grampositius o gramnegatius, i també he treballat amb *Escherichia coli*.

Objectius i hipòtesi

Per fer un bon treball de recerca, s'han de tenir uns objectius clars que s'han de seguir per tal d'assolir l'èxit.

Jo em vaig marcar uns objectius ben clars, que van ser els següents:

- En la part teòrica:
 - Entendre què són els bacteris i com funciona el seu món microscòpic.
 - Entendre què és el microbioma humà i esbrinar quina relació té a veure amb el càncer colorectal.
- En la part pràctica:
 - Parlar amb científics que estiguin investigant en aquests moments el càncer i/o com funcionen els seus mecanismes.
 - Visitar associacions relacionades amb el càncer.

Els bacteris poden influir en l'aparició i l'evolució d'un càncer colorectal.

Actualment, la relació microbiota-càncer colorectal interessa molt als científics.

Motivació: Per què vaig escollir aquest tema?

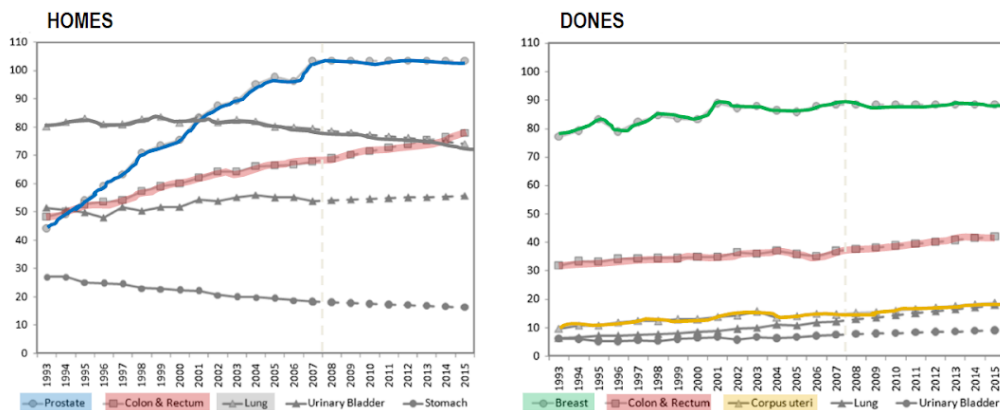
Vaig escollir aquest tema pel fet que m'interessava molt el món dels microorganismes, sobretot els bacteris, i com aquests poden tenir relació amb el que ens passa al nostre organisme. Per a mi, el món microscòpic és fascinant: com s'organitzen els organismes, com es relacionen, com ens afecten... Voldria estudiar la carrera de microbiologia per tenir encara més coneixements sobre aquest petit món. A més a més, la meva tieta treballa a l'ICO i em va donar a conèixer que la microbiota tenia relació amb el CCR i això em va causar gran interès.

2. Descripció del problema: el càncer colorectal.

El càncer colorectal és una malaltia que avui dia encara afecta molta gent, i tot i que s'ha avançat molt en la seva prevenció i tractaments, segueix sent una de les principals causes de mort per malaltia en humans.

Les tendències d'incidència a Espanya, com podem observar en els següents gràfics, van a l'alça, tot i que no és el càncer més incident en homes ni dones superat pel càncer de mama i pròstata. No obstant això, parlant de nombre de casos, és el càncer més incident amb diferència.

Tendències en la incidència de càncer a Espanya



FONT: Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017. PMID: 28093701

Figura 1

Actualment sabem que hi ha diversos factors, tant protectors com de risc, que poden afectar a una possible aparició del CCR. Però sempre hem de tenir en compte que:

- No es pot prevenir al 100%, pots patir-lo encara que hagi anat amb cura durant tota la teva vida evitant els factors de risc i mantenint un estil de vida saludable.
- És possible que durant la teva vida hagi mantingut els factors de risc constants i tot i això no en desenvolupis mai CCR, ja que els factors de risc no són causes directes.

<u>FACTORS DE RISC</u>	<u>FACTORS DE PREVENCIÓ</u>
Edat avançada	Menjar fruita
Greixos	Menjar vegetals
Carn vermella	Ingerir fibra
Alcohol	Llet i productes làctics
Tabac	Folats ¹ , calci i vitamina D
Obesitat / Sobrepès	Exercici físic

Taula 1. Elaboració pròpia.

En els següents subapartats veurem quines són les seves dades epidemiològiques, la seva història natural i l'estadiatge, per tal de conèixer més i millor aquesta malaltia.

¹ El folat és una vitamina B que es troba naturalment en molts aliments. L'organisme necessita folat per a produir ADN i altres tipus de material genètic. Una forma de folat és l'àcid fòlic.

2.1. Dades epidemiològiques: incidència, mortalitat i supervivència.

“L’epidemiologia és la ciència que s’ocupa d’estudiar quins són els valors normals de les diferents característiques de les persones (alçada, pes, TA, nivells plasmàtics en sang...) i decidir així quins són els valors anormals i determinar la freqüència amb què es manifesten les malalties.” - Organització mundial de la salut (OMS).

El càncer colorectal és un problema de salut pública a nivell mundial, tant com per al nombre de persones que afecta com per la complexitat d’aquest. Aproximadament, unes 1.360.000 persones són diagnosticades de càncer colorectal a tot el món cada any, 447.136 només a Europa, i cada any moren unes 694.000 persones al món per culpa d’aquest càncer.

Segons la font “El Càncer a Catalunya. Monografia 2016. Pla Director d’Oncologia”, l’any 2016 es van detectar 3.558 casos nous de càncer colorectal en homes i 2.570 en dones, sent els casos de càncer colorectal el 16’0% del total de casos nous de càncer a Catalunya. Aquest mateix any, van morir de càncer colorectal a Catalunya 1.591 homes i 1.025 dones, sent aquest la primera causa de mort per càncer en dones i la segona en homes, i un 15’2% del total de les morts per càncer a Catalunya.

L’OMS (Organització Mundial de la Salut) estima que per l’any 2030 es podria augmentar un 77% el nombre de nous diagnòstics i un 80% el nombre de defuncions per CCR, basant-se en els canvis demogràfics i les taxes d’incidència i mortalitat actuals.

El principal factor influent en la supervivència és l’estadiatge del tumor en el moment de la detecció. Per això, és molt important poder diagnosticar el CCR en estadis inicials. Des de la dècada dels 90 del segle XX s’ha millorat molt la supervivència del CCR gràcies a la millora dels mètodes diagnòstics, els quals ara permeten detectar fins i tot les lesions precanceroses i així reduir la incidència de CCR.

Localització tumoral	2016		2017	
	Homes	Dones	Homes	Dones
Llavi, cavitat oral i faringe	850	292	876	305
Estómac	700	389	721	386
Còlon, recte i anus	3 558	2 570	3 607	2 594
Pàncrees	606	562	623	577
Tràquea, bronquis i pulmó	3 362	717	3 416	722
Pell, melanoma	424	436	427	451
Mama	—	4 534	—	4 563
Coll uterí	—	279	—	270
Cos uterí	—	876	—	885
Ovari i annexes	—	479	—	486
Pròstata	4 906	—	5 070	—
Ronyó i vies urinàries, maligne	734	360	721	353
Bufeta urinària, maligne	2 064	380	2 137	398
Sistema nerviós, maligne	327	271	328	269
Limfoma de Hodgkin	86	92	83	93
Limfoma no hodgkinià	696	559	714	558
Mieloma múltiple, M.immunoproliferatives	271	272	274	279
Leucèmies	552	448	555	451
Total sense pell no melanoma	22 562	15 922	23 067	16 095

Taula 2. Projeccions del número de casos incidents de càncer a Catalunya. Font: Pla Director d'Oncologia de Catalunya, maig 2018.

Localització tumoral	2016		2017	
	Homes	Dones	Homes	Dones
Llavi, cavitat oral i faringe	272	102	272	105
Estómac	491	292	482	289
Còlon, recte i anus	1 591	1 025	1 627	1 032
Pàncrees	563	498	579	511
Tràquea, bronquis i pulmó	2 938	773	2 964	815
Pell, melanoma	104	68	107	68
Mama	—	982	—	979
Coll uterí	—	92	—	93
Cos uterí	—	150	—	151
Ovari i annexes	—	277	—	276
Pròstata	798	—	779	—
Ronyó i vies urinàries, maligne	359	159	373	164
Bufeta urinària, maligne	666	140	679	142
Sistema nerviós, maligne	263	225	266	227
Limfoma de Hodgkin	22	23	21	23
Limfoma no hodgkinià	255	218	260	218
Mieloma múltiple, M.immunoproliferatives	171	161	175	164
Leucèmies	351	263	355	264
Total sense pell no melanoma	10 687	6 573	10 770	6 611

Taula 2. Projeccions del número de defuncions per càncer a Catalunya. Font: Pla Director d'Oncologia de Catalunya, maig 2018.

El càncer colorectal es produeix en >90% en persones més grans de 50 anys, i en la gran majoria dels casos és a causa d'un pòlip o adenoma² precursor.

² Tumor epitelial benigne, és a dir, no cancerós.

2.2. Història natural del càncer colorectal.

“La història natural és l’evolució d’un procés patològic sense intervenció mèdica. Representa el curs d’esdeveniments biològics entre l’acció seqüencial de les causes components fins que es desenvolupa la malaltia i es produeix el desenllaç.” - «Guiscafré Gallardo H, Salmerón Castro J. Historia natural y curso clínico de la enfermedad.»

La majoria dels CCR es desenvolupen a partir d’un pòlip³, però només una petita part d’aquests, un 5-10%, esdevenen càncers.

No s’ha de confondre mai la història natural amb l’estadiatge, ja que la història natural del CCR ens parla de l’evolució que pateix el tumor des del seu inici fins al seu major grau d’extensió mentre que l’estadiatge és una eina per tal d’escollir el tractament idoni per al nivell d’evolució del tumor en el moment del diagnòstic.

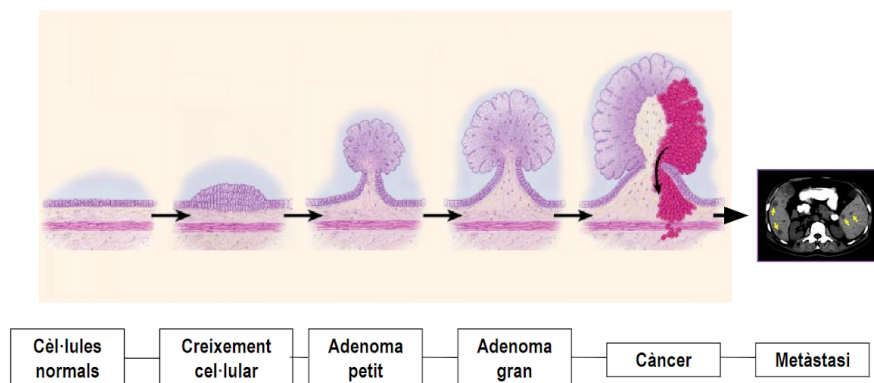


Figura 2. Història natural del CCR.

³ Lesió protuberant a la paret intestinal.

2.3. Estadiatge.

L'estadiatge es refereix a l'extensió del càncer, i és útil per a entendre la gravetat del càncer i millorar el pla de tractament que és més adient per al cas concret.

- **Estadi 0.** Les cèl·lules canceroses es troben a la mucosa de la paret del còlon o recte. La majoria d'aquests casos es poden extirpar durant una colonoscòpia.
- **Estadi I.** El tumor ha augmentat i ha traspasat a la submucosa, però no hi ha disseminació. La supervivència al cap de 5 anys és de més del 90%.
- **Estadi II.** El tumor s'ha estès profundament a la part interna del còlon o recte i afecta capes més externes de la paret intestinal. És possible que afecti teixits propers, però no hi ha disseminació als ganglis limfàtics. La supervivència al cap de 5 anys és del 60-85%.
- **Estadi III.** El tumor s'ha disseminat als ganglis limfàtics propers, però no a altres parts del cos. La supervivència al cap de 5 anys és del 25-65%.
- **Estadi IV.** El tumor s'ha disseminat a altres parts del cos, com el fetge, pulmons... Hi ha metastasi. La supervivència al cap de 5 anys és del 5-7%.

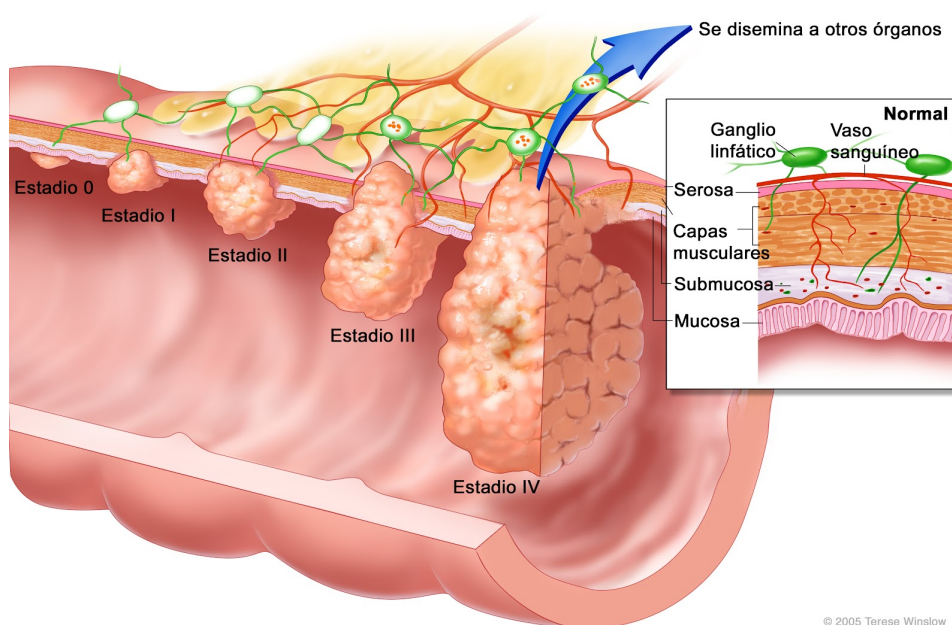


Figura 3. Nivells d'estadiatge del càncer colorectal. ©Terese Winslow.

© 2005 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

2.3.1. Metàstasi.

La metàstasi és un procés pel qual un tumor format en un òrgan concret es pot desplaçar cap a altres òrgans mitjançant el torrent sanguini i colonitzar-los. Quan en un càncer es produeix metàstasi, les possibilitats de supervivència disminueixen notablement. Però actualment, tot i la presència de metàstasi en altres òrgans, segueixen existint possibilitats de curació, a diferència de fa uns anys on la metàstasi era sinònim de mort.

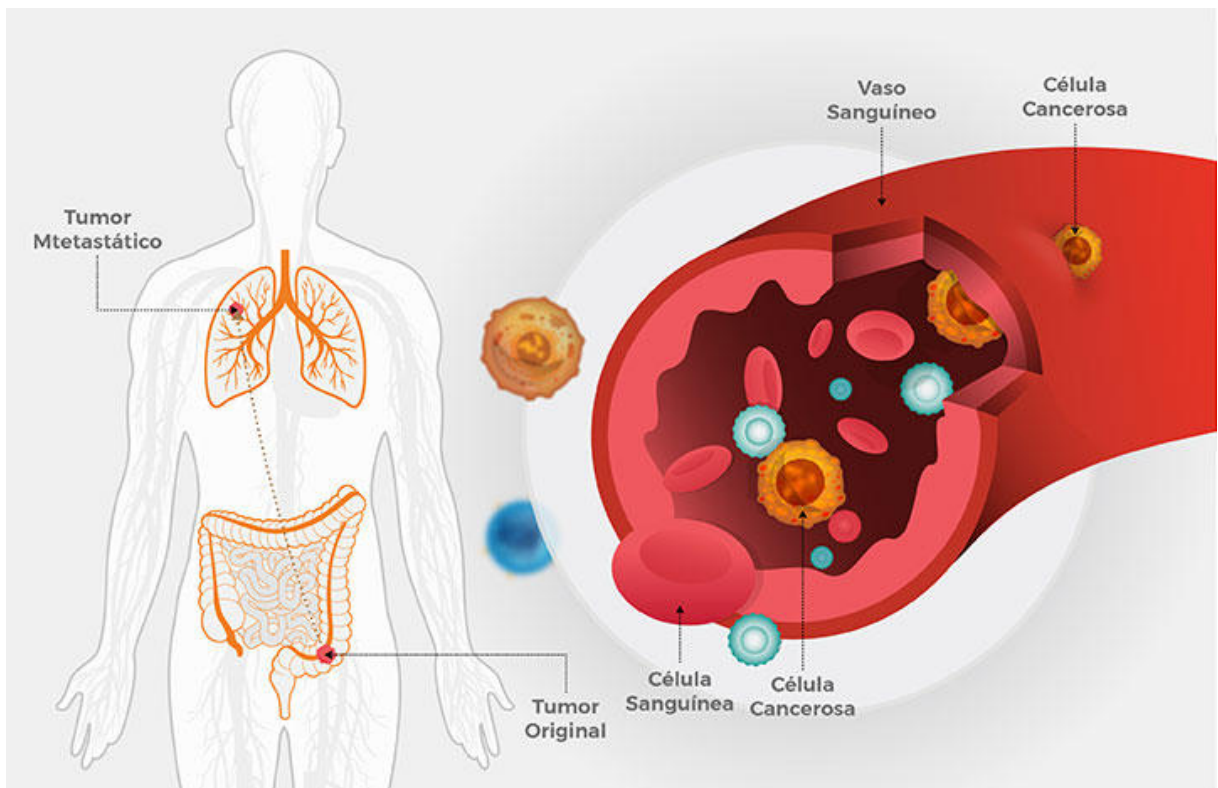


Figura 4. Esquema de la metàstasi pulmonar del càncer colorectal. Font: Instituto Nacional del Cáncer.

3. Càncer colorectal.

3.1. Anatomia de l'intestí.

L'intestí prim és molt més llarg que el gruixut, mesura uns 4 metres i té la funció d'absorbir la majoria dels nutrients dels aliments. L'intestí prim està fixat a l'abdomen pel mesenteri⁴, el qual li aporta els vasos sanguinis necessaris per a rebre la sang que li permet realitzar la seva funció.

L'intestí gruixut, o Còlon, mesura aproximadament 1'2 metres, i absorbeix nutrients i aigua dels aliments digerits. Els aliments, un cop transformats en femta, es dirigeixen al recte, que són els últims 16cm del còlon, fins a arribar a l'anus.

El còlon es divideix en quatre parts:

- **Còlon ascendent:** s'inicia on finalitza l'intestí prim i acaba a l'angle del còlon que està en contacte amb el fetge.
- **Còlon transvers:** és la part que comunica l'angle que comunica amb el fetge amb l'angle esplènic del còlon.
- **Còlon descendent:** és la part del còlon localitzada a l'hemiabdomen esquerra.
- **Còlon sigmoide:** constitueix l'última part del còlon, i l'uneix amb el recte. Aquesta part és on apareixen amb més freqüència els tumors de còlon.

El canal anal és l'últim tram de l'intestí de 4 centímetres. Però el càncer de canal anal és diferent pel que fa a les causes i el tractament al càncer colorectal.

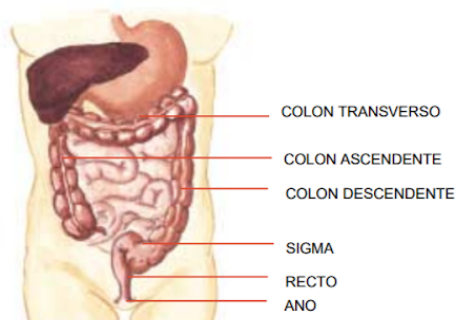


Figura 5. Anatomia del Còlon. Imatge extreta de: "Càncer colorrectal. Una guia pràctica" de l'AECC

⁴ Doble replegament que uneix l'intestí amb la paret de l'abdomen i permet que es mantingui al seu lloc.

3.1.1. Tumor de còlon i recte.

Com ja hem explicat en el dossier grupal, un tumor es produeix quan s'altera el cicle cel·lular d'una cèl·lula i aquesta muta i es divideix sense control, colonitzant una zona. Doncs bé, el tumor de còlon i recte no és altra cosa que un tumor maligne originat a l'intestí gruix o el recte. Quan aquest grup de cèl·lules originat al còlon se segueix dividint sense control augmentant la seva mida es diu que és un càncer colorectal.

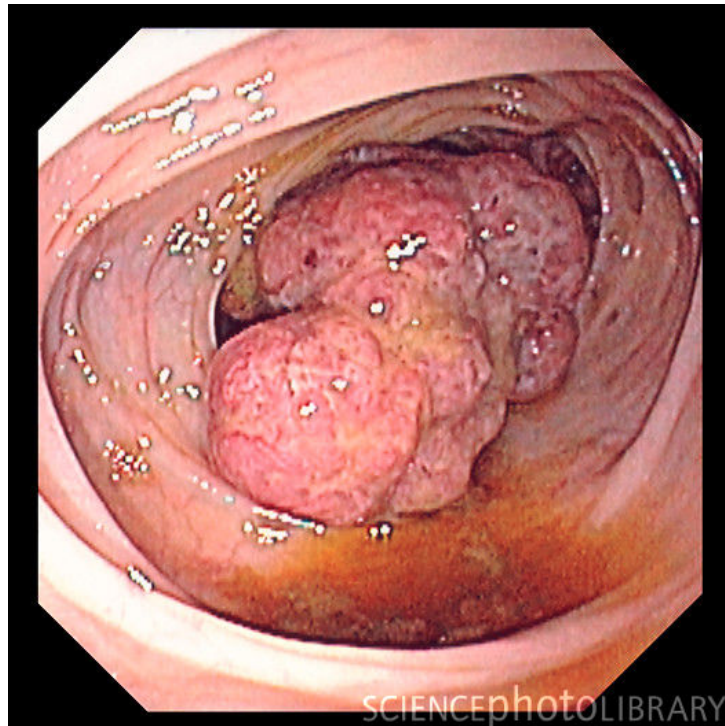


Figura 6. Tumor Colorectal. Font: SCIENCEphotoLIBRARY.

3.1.2. Com es diagnostica?

Actualment, la medicina ha avançat molt en el camp de les proves de diagnòstic, i existeixen diferents mètodes per a poder diagnosticar a un pacient de càncer de còlon.

El diagnòstic precoç és essencial per tal de tenir més possibilitats per sobreviure, per tant realitzar-se una prova de detecció a l'aparèixer qualsevol signe és molt important. Aquest tipus de càncer triga bastant temps en propagar-se prou per a manifestar signes evidents, per tant si estàs a la franja d'edat més comuna és recomanable realitzar-se un control.

Gràcies a la guia pràctica OCU "Pruebas Diagnósticas", la qual he citat a la bibliografia, he pogut trobar molta informació diversa sobre les diferents proves de diagnòstic i cribratge que trobareu a continuació.

3.1.2.1. Mètode de diagnòstic.

3.1.2.1.1. Colonoscòpia.

La colonoscòpia és el mètode principal més utilitzat per a diagnosticar el càncer colorectal.

Aquesta prova permet una visió directa de l'interior de l'intestí gruix, ja que es realitza introduint un tub flexible i llarg amb una càmera a l'extrem que permet observar-ho, per l'anus.

La seva durada és d'uns 30 minuts, i durant la seva realització es poden dur a terme biòpsies de pòlips perillosos o si es troba cap tumor, ja que el tub també està equipat del material necessari per a realitzar-les.

La colonoscòpia, a part de ser útil per a la detecció del càncer de còlon, també és útil per a trobar les causes de la pèrdua de sang en femtes o de diferents tipus de diarrea, com per exemple la malaltia de Crohn. També serveix per a realitzar biòpsies abans de començar un tractament contra determinades lesions intestinals.

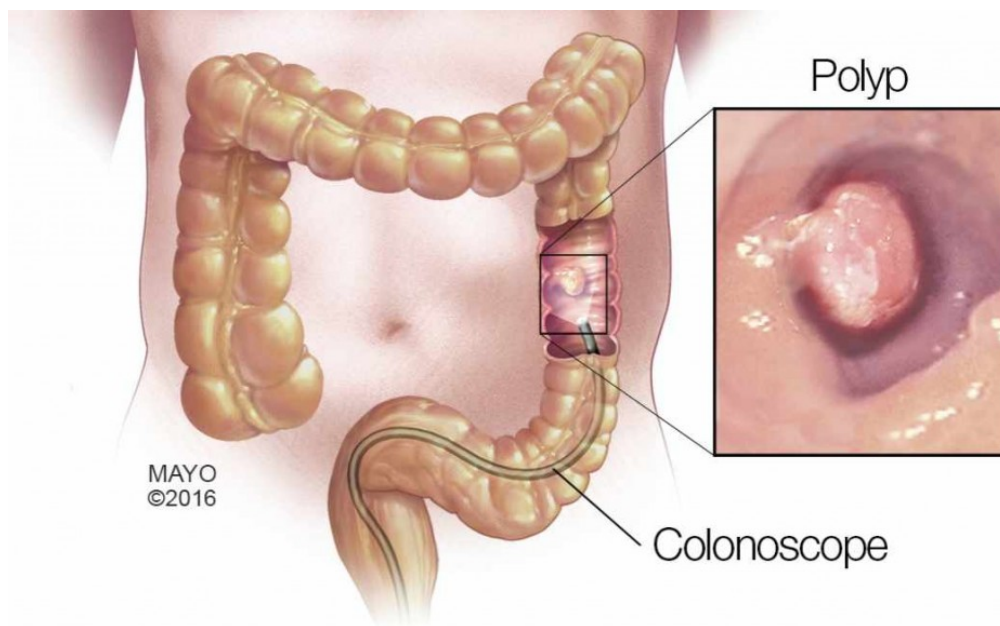


Figura 8. Esquema colonoscòpia. Font: Mayo Clinic News Network.

3.1.2.2. Cribratge de càncer.

Cribratge és una estratègia d'investigació per detectar una malaltia en individus sense símptomes d'aquesta. L'objectiu és identificar la malaltia en un principi, el que permet la intervenció amb la intenció de disminuir la mortalitat i/o millorar la qualitat de vida dels pacients.

“Cribratge és la presumpta identificació, amb l'ajuda de proves, exàmens o altres tècniques susceptibles d'aplicació ràpida, dels subjectes afectats per una malaltia o una anomalia que fins llavors havia passat desapercebuda.” - Definició de l'Organització mundial de la salut (OMS).

Hi ha diferents proves de cribratge, les quals veurem a continuació, però s'ha de dir que totes acaben en colonoscòpia, ja que és la prova més eficaç de diagnòstic per tal de veure si era un fals positiu (donat per lesions benignes del còlon com pòlips o per hemorroides) o si efectivament el pacient pateix un càncer colorectal.

3.1.2.3. Mètodes de cribratge més comuns.

3.1.2.3.1. Colonoscòpia virtual.

La colonoscòpia virtual és una tècnica més moderna per tal de diagnosticar un càncer de còlon o diferents lesions intestinals. Es realitza mitjançant imatges obtingudes per TAC, amb les quals es forma una imatge en tres dimensions. David Vining i el seu equip de la Universitat de Wake Forest la van utilitzar per primera vegada l'any 1994, i a poc a poc es va anar estenent per tot el món.

Tot i que és més còmoda per al pacient, ja que encara que si li introdueixen un petit tub a l'intestí, per tal d'inflar-lo, no és tan molest com el de la colonoscòpia normal, és menys recomanable, ja que s'utilitza radiació, rajos X.

3.1.2.3.2. Prova de sang en femta.

La prova de sang en femta probablement és la més fàcil de realitzar. Actualment, amb la campanya de prevenció del càncer de còlon i recte, el material per a realitzar aquesta prova està sent entregat per les farmàcies a les persones components de la campanya per tal que puguin realitzar-se la prova còmodament a casa. Hi ha un apartat complet sobre aquesta campanya més endavant.

Aquesta prova és molt senzilla, i consisteix a fregar un bastonet per la femta fins a obtenir una petita mostra, que després és enviada a un laboratori on l'analitzen per veure si conté sang. Però si el resultat és positiu, no vol dir que s'ha detectat un càncer de còlon, ja que la sang en femta pot ser provocada per altres lesions intestinals com pòlips o úlceres, per tant després d'aquesta prova es recomana realitzar un altre diferent, com una colonoscòpia.

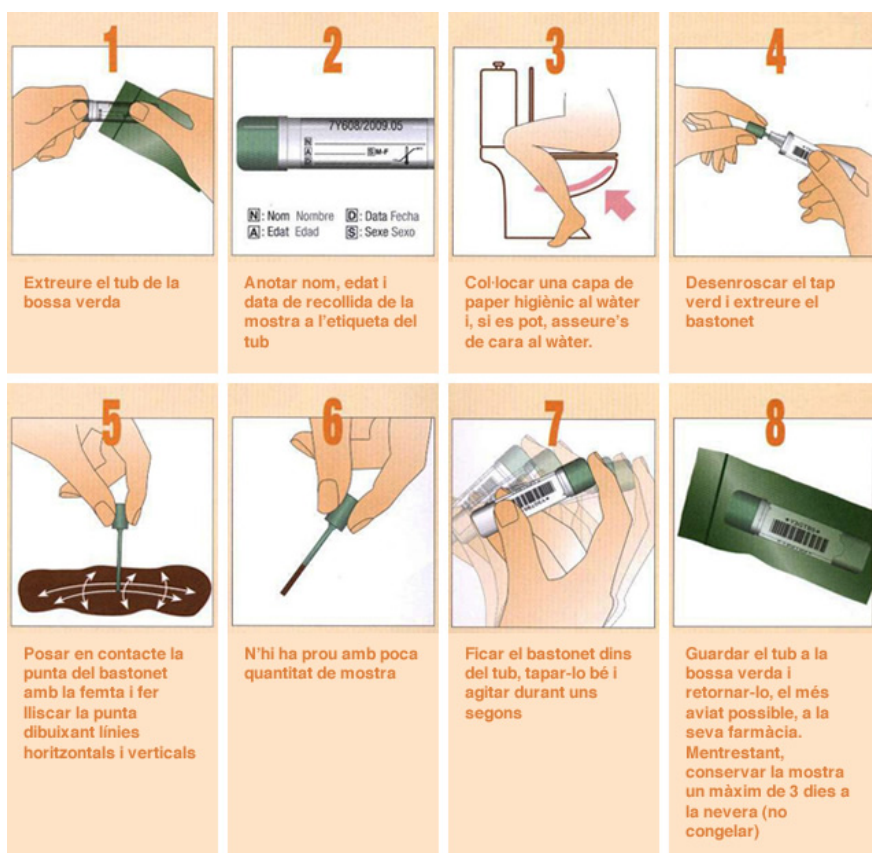


Figura 8. Instruccions prova de sang oculta em femta del Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte de Barcelona

3.1.2.3.3. Sigmoidoscopia.

La sigmoidoscòpia és una prova molt similar a la colonoscòpia, ja que només tenen dues diferències:

- El tub flexible és més curt, d'uns 60 cm, la qual cosa només permet que s'observi el còlon descendent.
- És més ràpida, ja que la seva durada és d'uns 10 minuts.

Aquesta prova està indicada per a pacients amb presència de sang fresca a les femtes, ja que en la majoria dels casos aquesta presència és provocada al còlon descendent i aquesta prova és més tolerable que la colonoscòpia completa.

3.1.2.4. Altres mètodes de cribratge.

3.1.2.4.1. Tacte rectal.

El tacte rectal és una prova molt senzilla i econòmica. El metge introdueix un dit en el recte i palpa la zona a la recerca de nòduls o punts dolorosos, però només detecta una petita quantitat de tumors.

Aquesta prova en si, tot i que serveix per a detectar alguns tumors, és més útil per a valorar la mida i consistència de la pròstata.

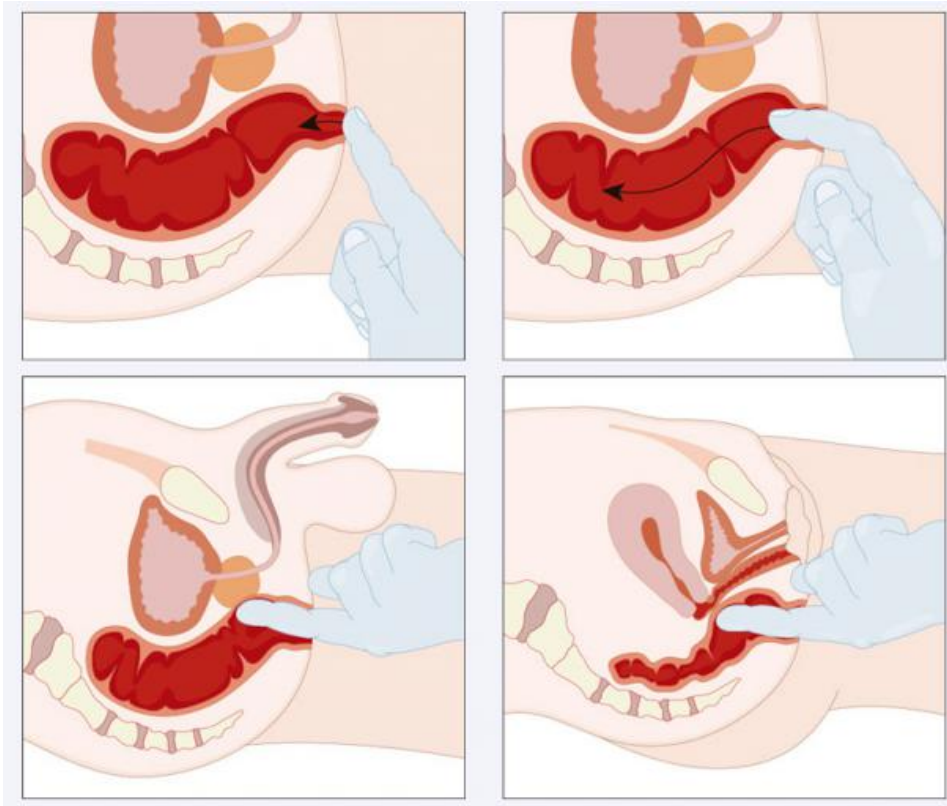


Figura 9. Tacte rectal. Font: Webconsultas, revista de salud y bienestar.

3.1.2.4.2. Ènema opac .

L'ènema opac és una prova radiològica en la qual s'utilitza el Bari com a producte de contrast. Comparat amb la colonoscòpia i la sigmoidoscòpia, aquesta prova mai requereix sedació, comporta menys riscos i és més econòmica, tot i que no permet realitzar biòpsies.

Aquesta prova és bastant molesta en la seva preparació, ja que s'ha de consumir una dieta líquida durant tres dies abans per tal de netejar l'intestí, i la nit abans i el mateix dia de la prova l'individu s'ha de realitzar ènemes de neteja fins que l'aigua surt neta.

3.1.2.4.3. Ecografia.

Una ecografia, o també coneguda com a ultrasonografia, permet observar l'interior de l'organisme mitjançant l'emissió i recepció d'ultrasons.

Els ultrasons permeten distingir les diferents estructures internes, ja que per exemple en els teixits que contenen aigua no reboten, mentre que en els ossos reboten totalment.

També existeix un tipus d'ecografia anomenada endocavitària, l'endorectal, que permet una millor visualització dels teixits, ja que la sonda s'aproxima molt més. Funciona exactament igual només que en lloc de ser a través de la pell, la sonda s'introdueix per la cavitat que es vol analitzar. Però tot i que és útil per a detectar tumors de recte, aquesta tècnica s'utilitza més per a observar la pròstata.

3.1.2.4.4. Tomografia axial computaritzada (TAC).

Un TAC és una prova que utilitza rajos X i processa les imatges obtingudes per ordinador, la qual cosa permet obtenir seccions i talls de l'organisme. A vegades pot ser necessari utilitzar contrast per a detectar millor possibles tumors, hemorràgies o trombosis, per exemple.

El descobriment d'aquesta prova va revolucionar tant el camp de la medicina i la seva capacitat de detectar malalties per imatge que els seus descobridors, Godfrey N. Hounsfield i Allan M. Cormack, van rebre l'any 1979 el Premi Nobel de Medicina i Fisiologia.

Aquesta prova ha anat evolucionant amb els anys, i avui dia disposem de màquines més precises i cada vegada utilitzen menor radiació per a obtenir els resultats sense radiar tant al pacient amb les conseqüències que això comporta.

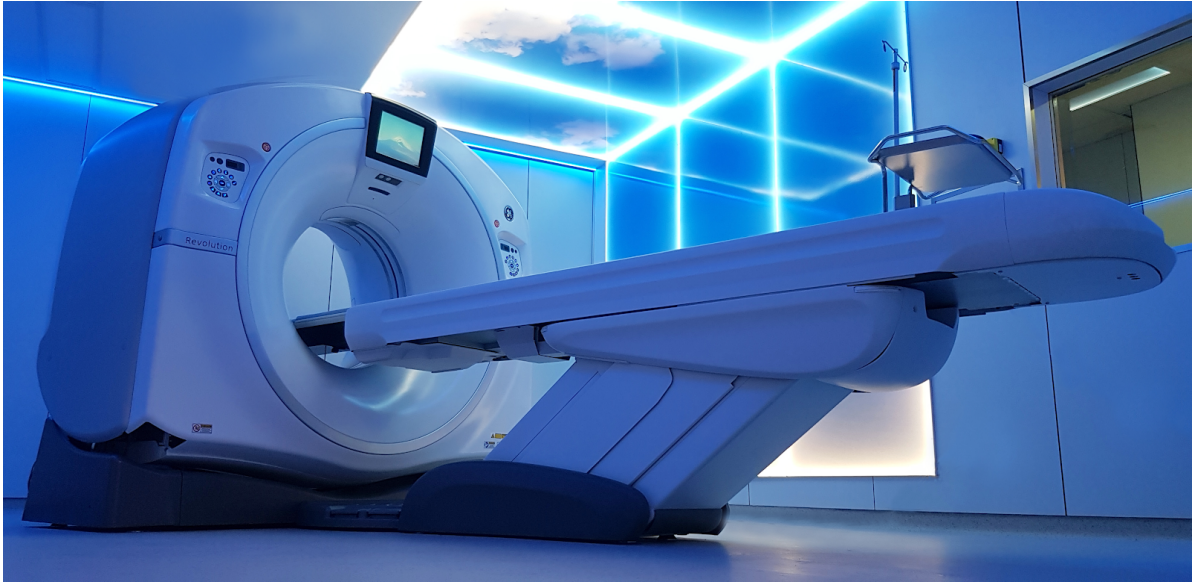


Figura 10. Màquina per a realitzar TAC més precís i amb menor radiació. Font: Quirónsalud.

3.1.2.4.5. Ressonància magnètica nuclear (RMN).

Amb una ressonància magnètica es poden detectar tumors, tot i que s'utilitza majoritàriament per diagnosticar malalties del sistema nerviós i els ossos, i per observar possibles lesions en teixits tous com cartílags i tendons.

Les imatges obtingudes mitjançant una ressonància magnètica són de millor qualitat i definició que les obtingudes per TAC, i com a més a més no utilitza raigs X ni cap altra substància radioactiva, la converteix en una prova més segura i recomanada per a tothom.

Aquesta prova es basa en la producció d'un potent camp magnètic, el qual provoca una reacció en els àtoms d'hidrogen de l'organisme gràcies a la qual és possible recollir imatges i processar-les.

3.2. Tractaments.

La medicina ha evolucionat a un ritme accelerat les últimes dècades, millorant la qualitat i l'esperança de vida de la població notablement gràcies als nous mètodes de diagnòstic, però sobretot gràcies als diferents tractaments. Dos dels mètodes més comuns en la medicina actual per tal de tractar el càncer colorectal són mitjançant cirurgia i quimioteràpia. En els següents apartats explicarem aquests dos tractaments, com es duen a terme i en què consisteixen.

3.2.1. Cirurgia.

La cirurgia és el tractament més utilitzat actualment en el càncer colorectal quan es tracta d'un tumor localitzat, és a dir, sense metàstasi. Bàsicament aquest procediment consisteix a extirpar la zona de l'intestí que conté el tumor sencera, per tal d'assegurar-se que no queda cap cèl·lula tumoral a l'organisme, així com els ganglis limfàtics situats al voltant del tumor. Seguidament, s'uneixen els dos extrems d'intestí dels costats tallats de la zona extirpada i el pacient torna a la normalitat.

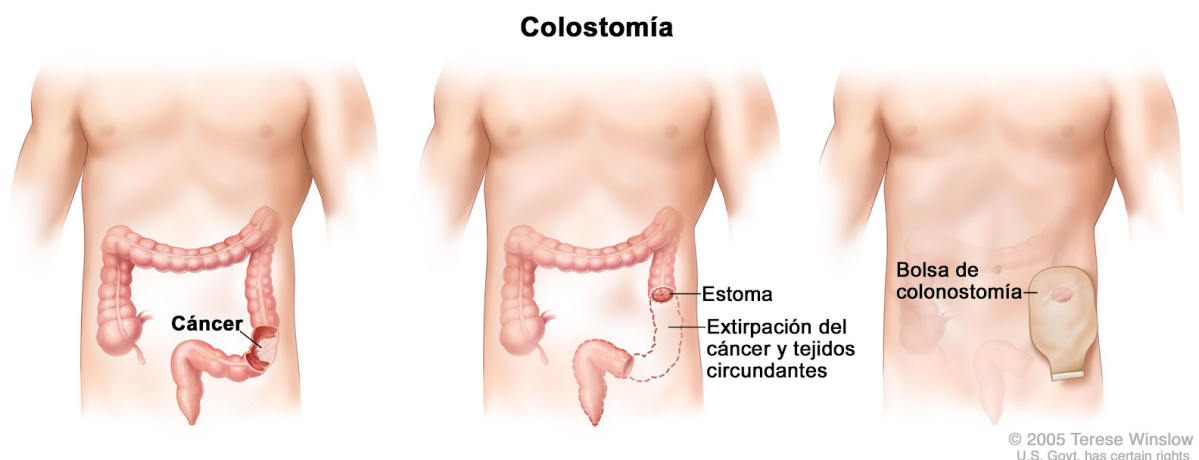


Figura 11. Colostomia. Font: Instituto Nacional del Cáncer. Terese Winslow 2005.

Resección de colon con anastomosis



Figura 12. Esquema cirugía CCR. Terese Winslow 2005.

3.2.2. Quimioteràpia.

La Quimioteràpia és el tractament més comú per tractar el càncer colorectal quan no es tracta de simplement un tumor localitzat, sinó que està més estès per l'intestí i/o produeix metàstasi. Es porta emprant des dels anys 60, però les millores més significatives han tingut lloc en els últims deu anys gràcies als nous descobriments de fàrmacs més efectius.

Aquest tractament consisteix en l'administració de fàrmacs via intravenosa o oral la funció dels quals és destruir les cèl·lules tumorals amb més efectivitat que no pas les cèl·lules sanes de l'organisme.

En el càncer colorectal, la quimioteràpia es podria dividir en tres grups diferents segons l'estat dels pacients:

- ***Quimioteràpia abans o després de la cirurgia d'extracció del tumor, sovint combinada amb radioteràpia.*** L'esquema de quimioteràpia escollit per a aquest tractament és el 5FU mitjançant un Port-a-Cath durant unes cinc o sis setmanes. S'han realitzat diversos estudis comparatius sobre l'eficàcia de la quimioteràpia preoperatoria i postoperatoria, els quals han demostrat que tot i que els tractaments preoperatoris demostren una millor tolerància i més alt nivell de conservació de l'esfínter anal, la seva eficàcia pel que fa a supervivència és molt similar.

- ***Quimioteràpia per a pacients amb metàstasi en òrgans llunyans a l'intestí gruix i el recte o quimioteràpia pal·liativa.*** En aquest tractament s'utilitzen dos esquemes diferents de medicació, FOLFOX, que consisteix en la combinació de 5FU, leucovorin i oxaliplatí, i FOLFIRI, combinació de 5FU amb irinotecan⁵. Aquests dos tractaments aconseguen augmentar l'esperança de vida dels pacients amb càncer i metàstasi més enllà dels vint mesos i redueix la mida del tumor a la meitat dels casos.

- ***Quimioteràpia de prevenció després d'una cirurgia,*** per tal d'assegurar que no queda cap cèl·lula tumoral dins l'organisme i que no es produeix metàstasi, ja que algunes cèl·lules tumorals podrien haver migrat per la sang però encara no haver format cap tumor compacte que pogués ser detectat. L'esquema de quimioteràpia més comú consisteix en la combinació de tres fàrmacs: el 5FU (5-fluorouracil), leucovorin i oxaliplatí, i rep el nom de FOLFOX. Cada cicle d'aquest esquema dura dues setmanes. Però hi ha un altre esquema, anomenat XELOX, que consisteix en la combinació de capecitabina, que quan és absorbida pel cos es transforma en 5FU, i oxaliplatí, i cada cicle d'aquest esquema dura tres setmanes. La quimioteràpia de prevenció s'administra durant 6 mesos, els quals corresponen a 12 cicles de l'esquema FOLFOX i vuit XELOX.

⁵ Fàrmacs utilitzats en la quimioteràpia.

Existeixen diversos mètodes d'administració dels fàrmacs intravenosos, però habitualment es fa a través d'un Port-a-Cath⁶ connectat amb la vena subclàvia durant les 24 hores de manera ininterrompuda, estalviant així al pacient el fet d'haver de ser ingressat a l'hospital.

És ben conegut per tothom que el tractament de quimioteràpia produeix diversos efectes secundaris notables en l'estat físic del pacient, però també produeix altres efectes secundaris que només es veuen reflectits en les anàlisis del pacient. A continuació veurem una mostra d'aquests efectes secundaris:

Estat físic del pacient	Interns del pacient
Caiguda del cabell → alopecia.	Dany sobre els ronyons i/o el fetge.
Cansament, també conegut com a astènia.	
Vòmits i nàusees, diarrees.	
Pèrdua de la gana → anorèxia.	Efectes tòxics sobre la medul·la òssia que ocasionen: -Descens de glòbuls blancs → infeccions. -Descens de plaquetes → hemorràgies. -Descens de glòbuls vermells → anèmia.
Neurotoxicitat perifèrica → sensació de formigueig a mans i peus.	
Síndrome de mà-peu → sequedat, esquerdes i ampolles a mans i peus.	
Mucositis → nafres a la boca.	

Taula 4. Elaboració pròpia, amb informació extreta del llibre "Comprender el càncer de colon y de recto"- editorial Amat.

⁶ Dispositiu subcutani que proporciona un accés venós permanent, facilitant així l'administració de fàrmacs reduint les molèsties de les punxades repetitives o la incomoditat d'un catèter.

3.3. Prevenció del càncer colorectal.

Segons l'OMS, la prevenció es pot classificar en quatre modalitats diferents:

- **Prevenció primària.** Intenta evitar els factors de risc (tabac, alcohol, dieta...)
- **Prevenció secundària.** Activitats de diagnòstic i tractament precoç per evitar seqüeles provocades per la malaltia (mamografia, colonoscòpia, citologia...)
- **Prevenció terciària.** Mesures establertes per tal que la persona es recuperi o s'adapti a les seqüeles causades per la malaltia (rehabilitació, fisioteràpia...)
- **Prevenció quaternària.** Eliminar els excessos en les accions de salut pública una vegada es comprova l'absència de cap benefici per a la població.

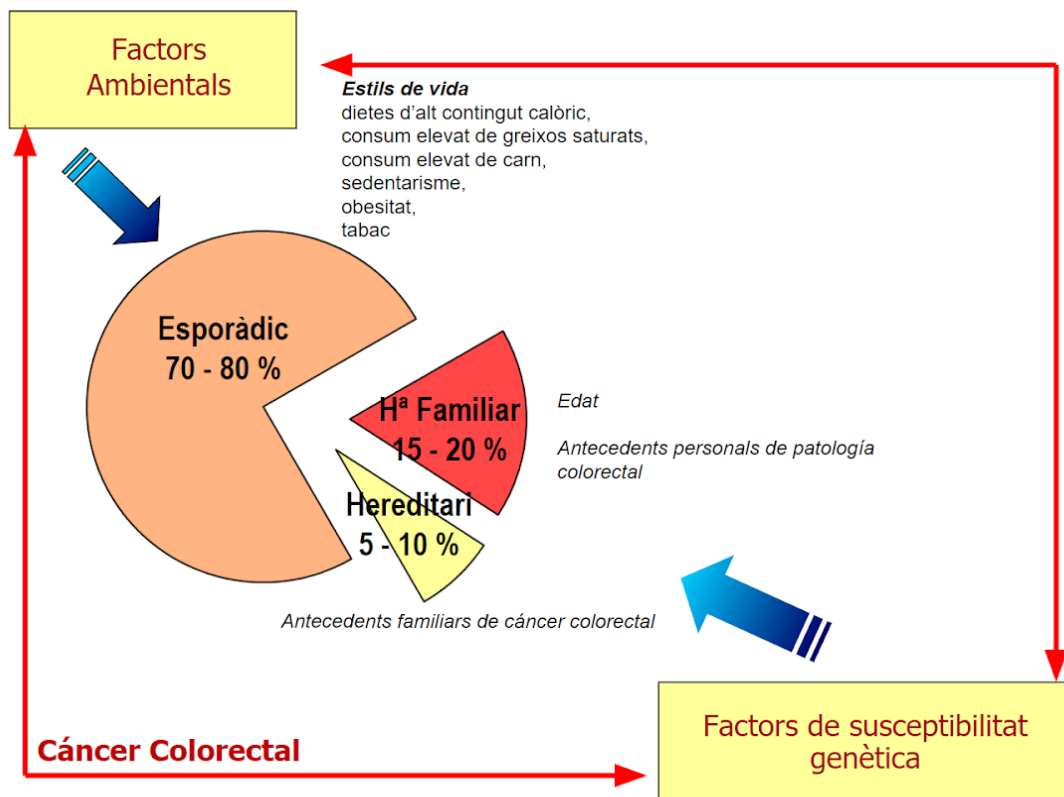


Figura 13. Representació dels factors de risc del CCR i la seva importància.

3.3.1. Ús dels probiòtics per a la prevenció.

S'han realitzat molts estudis relacionats amb els bacteris de la microbiota i la relació que tenen aquests amb l'aparició i/o el desenvolupament del CCR.

Com veurem més endavant, un estudi portat a terme pel Dr. Yani Yin i el Professor Fanggen Lu, del departament de Gastroenterologia de l'Hospital Xiangya, Xina, ha descobert que el gènere *Bifidobacterium* té uns efectes protectors davant l'aparició del CCR.

Però els bacteris no només són benefactors, sinó que altres investigacions, que també veurem més endavant, han demostrat que la combinació dels bacteris *Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis* creen un medi perfecte per tal de produir un CCR, o que les *Fusobacterium nucleatum*, per exemple, ajuden a la metàstasi hepàtica del CCR.

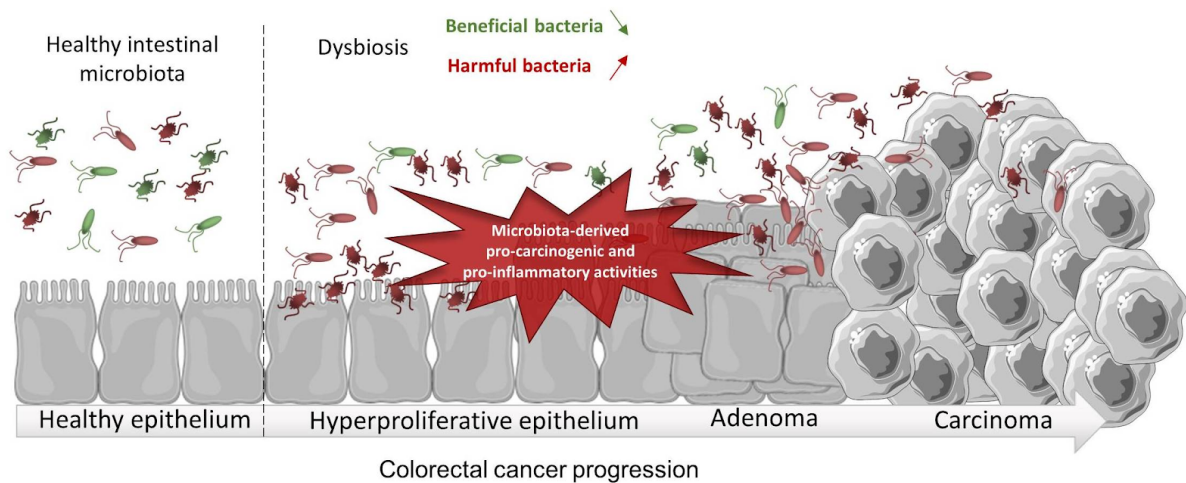


Figura 14. Esquema del nombre de bacteris beneficiosos i perjudicials en la història natural del CCR.

Però aquesta no és l'única investigació portada a terme en relació amb aquest tema. Els grups de científics estan molt interessats en l'estudi d'aquesta relació bacteri-càncer, fet que comporta una gran quantitat de publicacions d'articles sobre investigacions.

Donada la certesa que els bacteris si poden tenir uns efectes antitumorals, és molt fàcil pensar que en un futur es podria prevenir el càncer colorectal, o fins i tot tractar-lo, mitjançant probiòtics. Però què en pensen els experts?

Vaig preguntar a la Dra. Obon, investigadora de l'ICO, si seria possible en un futur prendre probiòtics per tal de prevenir el CCR (aquesta i més preguntes de l'entrevista les trobareu més endavant, als mètodes de la part pràctica), i em va explicar que era un tema molt ampli. Òbviamment s'hauria d'investigar més sobre el tema, però no seria l'única estratègia a seguir, probiòtics + prebiòtics.

Però encara queda un llarg camí d'investigació per arribar al punt on puguem lluitar contra aquesta malaltia amb l'ajuda dels bacteris.

3.3.2. Probiòtics.

Els probiòtics ajuden a regular i restaurar la microbiota bacteriana normal amb fins terapèutics o nutricionals, cada vegada més comuna.

"Els probiòtics són microorganismes vius no patògens, els quals administrats en quantitats adequades, provoquen un benefici saludable sobre la salut de l'hoste o la seva fisiologia." -

Definició segons l'OMS i la FAO.

S'han trobat diferents avantatges a l'ús de probiòtics que no provoquen cap mal a l'organisme hoste, però encara són un tema que provoca moltes controvèrsies. Els avantatges són:

- Adherència a les cèl·lules.
- Disminució de l'adherència a patògens.
- Capacitat per formar una flora equilibrada.
- Producció dels antagonistes al creixement de patògens, com per exemple àcids, peròxid d'hidrogen i bacteriocines.

Els probiòtics no només els trobem en complements alimentaris, sinó que també els podem trobar en postres com l'Activia, que conté bacteris del gènere *Bifidobacterium*, als quals se'ls atribueix el manteniment de l'equilibri de l'ecosistema intestinal i el desplaçament de microorganismes patògens. Però actualment, encara que als anuncis es vulgui transmetre el contrari, se sap que en un iogurt no hi ha la quantitat suficient de bacteris per a poder originar beneficis a l'organisme, ja que el mínim establert com a criteri de mesura de l'activitat d'un probiòtic és que s'han de trobar una concentració de 10^7 colònies per gram de femta per tal que aquests puguin donar una resposta. Aquests bacteris són sobretot predominants a la microbiota fecal de nens alimentats amb llet materna, i són un dels probiòtics més importants.

4. Campanya de prevenció del càncer de còlon.

L'Hospital Clínic, l'ICO i el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya organitzen una campanya de prevenció del càncer de còlon a Catalunya. Per a aquest apartat del treball he cercat informació a la pàgina web de l'ICO i a la que ve proporcionada pel tríptic de campanya que va rebre la meua mare a casa recentment. La informació sobre la campanya es pot resumir en la següent:

Segons la pàgina web oficial de l'Institut Oncològic de Catalunya, ICO, El càncer de còlon és el càncer més freqüent en el conjunt d'homes i dones a Catalunya, ja que s'hi detecten uns 6.000 casos nous cada any. També és la segona causa de mort a Catalunya, ja que provoca unes 2.000 morts a l'any.

La campanya de prevenció del càncer de còlon té com a objectiu prevenir el càncer de còlon i recte. El programa consisteix a diagnosticar i tractar aquest càncer al més aviat possible perquè hi hagi més probabilitats de curació. La participació consisteix en una prova molt senzilla i gratuïta que es recull a la farmàcia i es fa a casa.

La majoria de vegades el càncer de còlon i recte es desenvolupa a partir de petites lesions de l'interior dels budells, anomenades pòlips. El càncer en la fase més inicial i els pòlips poden sagnar de manera intermitent sense produir cap molèstia.

Aproximadament, 13.000 homes i 14.000 dones conviuen amb un diagnòstic de càncer colorectal a Catalunya. La supervivència és més alta o més baixa segons la fase d'evolució del tumor en el moment del diagnòstic.

És per aquest motiu que es va iniciar el programa de detecció precoç del càncer de còlon i recte, per a detectar i diagnosticar els casos al més aviat possible i siguin més fàcils de tractar i hi hagi moltes probabilitats de curació.

4.1. A qui va dirigida?

Aquesta campanya va dirigida a homes i dones entre 50 i 69 anys, els quals s'han de fer la prova cada dos anys.

4.2. En què consisteix?

Aquesta campanya consisteix a realitzar-se una prova a casa per a trobar sang a les femtes. Quan el programa s'inicia al teu barri, t'arriba una carta a casa amb un tríptic informatiu, que trobareu a l'Annex, i un llistat de farmàcies adherides a la campanya. Per a poder realitzar aquesta prova, s'ha d'anar a recollir el material necessari a la farmàcia amb la carta de la campanya. La prova consisteix a recollir mostres de femtes d'un o dos dies diferents en un flascó i mantenir-ho a la nevera abans de retornar-lo a la farmàcia per al seu anàlisi posterior.

Si no es troba sang a les femtes, el resultat es considera negatiu, però això no significa que no es pugui tenir un càncer colorectal. Si el resultat és negatiu, s'aconsella repetir-ho cada dos anys.

Per altra banda, si es troba sang a la femta, el resultat es considera positiu, però això no significa que tinguis un càncer de colon, ja que la presència de sang pot ser deguda a causes diferents del càncer, com pòlips, hemorroides, inflamació de l'intestí, etc. En aquests casos, el següent pas seria realitzar una colonoscòpia.

Realitzant aquesta prova cada dos anys a partir dels 50, pot reduir en un terç la possibilitat de morir per càncer de còlon, ja que si el tinguessis, com no presenta símptomes, te'l diagnosticarien a temps per poder-lo curar.

4.3. Per a què serveixen els resultats?

Els resultats serveixen per a intentar reduir el nombre de morts cada any per càncer de còlon, diagnosticant al més aviat possible aquesta malaltia, abans que sigui massa tard. Si es diagnostica un càncer de còlon en una fase inicial, és més fàcil de tractar i hi ha més probabilitats de curació.

Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte de Barcelona

COM PUC PARTICIPAR-HI?
¿CÓMO PUEDO PARTICIPAR?

Heu d'anar amb la carta a una de les FARMÀCIES col·laboradores

Tiene que ir con la carta a una de las FARMACIAS colaboradoras

GRATUÏT GRATUITO
FÀCIL FÁCIL

El farmacèutic us donarà la prova i us explicarà com fer-ho a casa

El farmacéutico le entregará la prueba y le explicará cómo hacerla en casa

No us ho penseu més, la prevenció és a les vostres mans

No se lo piense más, la prevención está en sus manos

PARTICIPEU-HI PARTICIPE

Per a més informació, podeu posar-vos en contacte amb el Programa

Para más información, puede ponerse en contacto con el Programa

De dilluns a divendres:
De lunes a viernes de:
8:00 a 15:00 h

Tel: 93 260 79 59

prevencio colon@iconcologia.net

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

ICO
Institut Català d'Oncologia

Amb la col·laboració de:
Con la colaboración de:

CONSELL DE COL·LEGIS FARMACÈUTICS DE CATALUNYA

També podeu adreçar-vos al vostre metge o farmacèutic i podeu consultar:

También puede dirigirse a su médico o farmacéutico y puede consultar:

061 CatSalut Respon www.cancer.gencat.cat

Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte

El càncer de còlon i recte es pot curar si es detecta a temps

Per a homes i dones de 50 a 69 anys

El càncer de còlon i recte

És un dels més freqüents entre els homes i les dones de més de 50 anys. La majoria de vegades es desenvolupa a partir de petites lesions (pòlips) de l'interior del còlon o intestí gros, que poden acabar transformant-se en un càncer. **Si es detecta a temps, és més fàcil de tractar.**

Quins signes i símptomes dona el càncer de còlon i recte?

La majoria de vegades el càncer no produeix cap molèstia fins que la malaltia està avançada. Si presenteu sang en les deposicions, canvis en els hàbits intestinals durant més de sis setmanes, pèrdua de pes o cansament inexplicables o malestar abdominal persistent, heu de consultar el vostre metge.

El Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte

El Programa s'adreça a tots els homes i dones d'entre 50 i 69 anys i consisteix a fer-se, cada dos anys, una senzilla prova a casa per detectar si les deposicions contenen petites quantitats de sang que no es veuen a simple vista.

Com puc participar-hi?

Si viviu en alguna de les àrees on ja s'ha posat en marxa el Programa, rebreu una carta amb les instruccions que heu de seguir per fer la prova. El resultat final us serà comunicat per correu o per telèfon en unes setmanes.

Què puc fer per prevenir-lo?

- Tenir cura de la pròpia salut:
 - Seguir una dieta rica en fruita, verdura i productes làctics, i fer exercici físic regularment.
 - Limitar el consum d'aliments amb greixos d'origen animal i de carns vermelles i processades, i evitar l'obesitat.
 - No fumar, i evitar o moderar el consum de begudes alcohòliques.
- Si teniu entre 50 i 69 anys, participar en els programes de detecció del càncer.

El càncer de colon y recto

Es uno de los más frecuentes entre los hombres y las mujeres de más de 50 años. La mayoría de veces se desarrolla a partir de pequeñas lesiones (pólipos) en el interior del colon o intestino grueso, que pueden acabar transformándose en cáncer. **Si se detecta a tiempo, es más fácil de tratar.**

¿Qué signos y síntomas da el cáncer de colon y recto?

La mayoría de veces el cáncer no produce ninguna molestia hasta que la enfermedad está avanzada. Si presenta sangre en las deposiciones, cambios en los hábitos intestinales durante más de seis semanas, pérdida de peso o cansancio inexplicables o malestar abdominal persistente, debe de consultar con su médico.

¿Qué puedo hacer para prevenirlo?

- Cuidar su propia salud:
 - Seguir una dieta rica en fruta, verdura y productos lácteos y hacer ejercicio físico regularmente.
- Si tiene entre 50 y 69 años, participar en los programas de detección precoz de cáncer.

El programa de detección precoz de cáncer de colon y recto

El programa se dirige a todos los hombres y mujeres de entre 50 y 69 años y consiste en hacerse, cada dos años, una sencilla prueba en casa para detectar si las deposiciones contienen pequeñas cantidades de sangre que no se ven a simple vista.

¿Cómo puedo participar?

Si vive en alguna de las áreas donde ya se ha puesto en marcha el Programa, recibirá una carta con las instrucciones que tiene que seguir para hacer la prueba. El resultado final le será comunicado por correo o por teléfono en unas semanas.

¿Y una vez hecha la prueba?

Si el resultado de la prueba se encuentra dentro de la normalidad, es muy poco probable que tenga un cáncer de colon y recto. Aún así, si tiene molestias debe de consultar con su médico. Pasado dos años, le volverán a ofrecer hacerse la prueba.

Si en la prueba se encontraran indicios de sangre, es probable que tenga una lesión benigna, sólo en pocos casos esta sangre se debe a la presencia de un cáncer. Ante este resultado, le propondrán hacerse una colonoscopia, que es una exploración del interior del intestino. La colonoscopia se hace con sedación y tiene un riesgo bajo de complicaciones. Además, permite prevenir el cáncer de colon y recto extirpando los pólipos que podrían malignizar.

Póngase en contacto con el Programa si...

Ha sido diagnosticado de alguna enfermedad de colon y recto (como pólipos, enfermedad inflamatoria intestinal, adenomas o cáncer), si se ha hecho una colonoscopia en los últimos 5 años o si tiene familiares diagnosticados de cáncer de colon y recto. En estos casos, es importante que antes de participar nos lo comunique por teléfono o correo electrónico.

I un cop feta la prova?

Si el resultat de la prova es troba dins la normalitat, és molt poc probable que tingueu un càncer de còlon i recte. Tot i així, si teniu molèsties heu de consultar el vostre metge. Passats dos anys, us tornaran a oferir de fer la prova.

Si en la prova es trobessin indicis de sang, és probable que tingueu una lesió benigna; només en pocs casos la sang s'explica per la presència d'un càncer. Davant d'aquest resultat, us proposaran fer-vos una colonoscòpia, que és una exploració de l'interior del budell. La colonoscòpia es fa amb sedació i té un risc baix de complicacions. A més, permet prevenir el càncer de còlon i recte extirpant els pòlips que podrien malignitzar.

Poseu-vos en contacte amb el Programa si...

Heu estat diagnosticat d'alguna malaltia del còlon i recte (com pòlips, malaltia inflamatòria intestinal, adenomes o càncer), si us heu fet una colonoscòpia en els darrers 5 anys o si teniu familiars diagnosticats de càncer de còlon i recte. En aquests casos, és important que abans de participar ens ho comuniquem per telèfon o correu electrònic.

Figures 15 i 16. Tríptic de la campanya de detecció precoç del CCR.

5. El microbioma.

5.1. Prefix micro.

Per poder entendre en quines dimensions viuen els bacteris en aquest treball, hem d'entendre perfectament un concepte clau, el prefix micro.

El prefix micro indica 10^{-6} al Sistema Internacional (SI). Aquesta paraula ve del grec i significa petit, i es representa amb el signe μ .

Quan parlem de microorganismes, parlem d'éssers vius diminuts, és a dir, un milió de vegades més petits que un metre. Aquests organismes no els podem veure sense un microscopi que tingui molts augments.

5.2. Què són els bacteris?

Els bacteris són microorganismes procariotes⁷, que formen part del regne animal monera. Aquests organismes són imprescindibles en molts dels processos biogeoquímics del planeta. Mesuren des d' ≈ 1 fins a $5 \mu\text{m}$ i presenten diferents formes. Aquestes formes són bacils (forma de bastó), espirils (forma d'esprial), vibrions (forma de coma ortogràfica) i cocs (circulars).

Els bacteris són cèl·lules procariotes, per tant es diferencien de les cèl·lules eucariotes gràcies al fet que no tenen un nucli diferenciat ni orgànuls membranosos, però tenen una paret cel·lular peptidoglicana. Per poder desplaçar-se, alguns bacteris disposen de cilis o flagels.

⁷ Cèl·lula procariota: unitat bàsica d'alguns organismes, com els bacteris. Son simples i no tenen nucli definit. Quasi sense excepció tots els organismes existents formats per cèl·lules procariotes són unicel·lulars.

Els bacteris són els organismes més abundants del planeta, ja que es troben tant en medis aquàtics com terrestres. També creixen en medis extrems, com en aigües àcides, radioactives, o els fons marins i l'escorça terrestre.

S'estima que es poden trobar uns 40 milions de bacteris en un gram de terra i un milió en un mil·lilitre d'aigua dolça. Amb aquestes estimacions, es calcula que hi ha $5 \cdot 10^{30}$ bacteris al món.

Però tot i que molts bacteris són beneficiosos per al nostre organisme i els nostres processos vitals, hi ha alguns que en són perjudicials per a nosaltres: els bacteris patògens. Aquests tipus de bacteris poden causar malalties infeccioses com el còlera, diftèria, lepra, sífilis, tifus, etc. Aquestes malalties són una de les causes més elevades de mortalitat humana, encara que s'utilitzen antibiòtics per frenar-les.

Es calcula que només una petita part de les espècies bacterianes és patògena, ja que s'estima que de les 15.919 espècies que hi ha, només ho són 538. Però no només afecten els éssers humans, sinó que també són un inconvenient per a l'agricultura i la ramaderia, causant malalties com la salmonel·la, el carboncle, la mastitis o la taca de la fulla. Tanmateix, cada espècie de bacteris patògens té un espectre característic d'interaccions amb els humans; per exemple, *Staphylococcus* o *Streptococcus* poden causar infeccions de la pell, pulmonia, meningitis o sèpsia, però també formen part de la flora normal i es troben generalment a la pell o el nas sense causar cap malaltia.

Aquí podem observar una taula amb els bacteris que provoquen diferents malalties:

Malaltia	Bacteri
Carboncle ⁸	<i>Bacillus anthracis</i>
Còlera	<i>Vibrio cholerae</i>
Diftèria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Neumonía	<i>Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus</i>
Tuberculosi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Tètanus	<i>Clostridium tetani</i>

Taula 5. Informació extreta de la Viquipèdia i ordenada en una taula sobre diferents malalties causades per bacteris.

A la indústria també es fan servir bacteris per a diferents processos, tals com el tractament d'aigües residuals, la producció de formatge, vinagre, iogurt, i la fabricació de medicaments i productes químics.

5.2.1. Classificació i identificació .

Els bacteris es classifiquen segons la classificació taxonòmica. Aquesta classificació descriu i diferencia la diversitat de les espècies bacterianes anomenant i agrupant els organismes per les seves semblances. Es poden classificar segons diferents criteris, com l'estructura cel·lular, el seu metabolisme, o per diferències entre determinats components com l'ADN, àcids grassos, pigments, etc.

⁸ En castellà Carunco. És una malaltia causada pel bacteri *Bacillus anthracis* que provoca una sèrie d'infeccions que tenen associades ferides o úlceres d'un color negrós. Hi ha de tres tipus: Pulmonar, Gastrointestinal i Cutània.

6. Què és la microbiota?

La microbiota és el conjunt de microorganismes que es troben freqüentment a diferents llocs dels cossos d'organismes pluricel·lulars sans, com el cos humà. La microbiota dona avantatges a l'organisme hoste, com per exemple ajuden a la digestió dels aliments, produeixen vitamines i protegeixen contra la colonització d'altres microorganismes que poden ser patògens, procés conegut com a antagonisme microbià.

Els éssers humans tenim al nostre organisme aproximadament 100 bilions de microorganismes dels quals ens beneficiem alhora que ells se'n beneficien de nosaltres. Per aquesta raó, tenim més bacteris al nostre cos que cèl·lules pròpies, aproximadament 10 vegades més, per això és coneguda com a "l'òrgan perdut" i "el genoma estès".

6.1. Funció de la microbiota.

La microbiota contribueix en la salut de l'organisme hoste gràcies a les seves funcions en nutrició, protecció, desenvolupament cel·lular i immunomodulació. Té una gran repercussió en el sistema immunològic, en la regulació del manteniment de l'equilibri intestinal, la susceptibilitat a infeccions microbianes i la sensibilitat a al·lèrgens a la dieta.

La microbiota intestinal constitueix la mucosa, la primera barrera davant de la principal zona de contacte amb microorganismes nocius com bacteris, virus, toxines i al·lèrgens, el tracte gastrointestinal. Aquesta té una funció molt important en la defensa de l'organisme contra aquest, però la seva funció protectora depèn de la seva estructura i del sistema immunològic.

7. Què és el microbioma?

El microbioma és el genoma de la microbiota. És un dels dos conjunts de gens que posseeix un organisme, i codifica per als gens dels microorganismes que aquest acull al seu interior.

Normalment aquest genoma microbià presenta una major quantitat de gens que el mateix genoma de l'organisme hoste. Per exemple, el genoma humà codifica per 23.000 gens, mentre que el microbioma humà codifica per uns 3.000.000 de gens.

El terme de microbioma el va introduir Ilya Metchnikoff (1845-1916), que va rebre el Premi Nobel de Fisiologia l'any 1908 pels seus estudis en immunitat. Actualment, el microbioma s'utilitza com a empremta genètica⁹, ja que és únic en cada individu d'una espècie.

El Projecte Microbioma Humà¹⁰ (HMP) ha descobert que encara que variï el nombre de bacteris que formen la microbiota, el microbioma no varia, ja que els bacteris que la segueixen formant codifiquen els mateixos gens. Però un canvi del microbioma provoca patologies que afecten l'organisme hoste, tals com la Malaltia de Crohn en els éssers humans.

⁹ També anomenada prova d'ADN, és una tècnica que s'utilitza per a distingir dos o més individus d'una mateixa espècie entre si gràcies a mostres del seu ADN.

¹⁰ Aquest projecte és iniciativa del NIH, National Institute of Health, als EEUU, amb l'objectiu d'identificar i caracteritzar els microorganismes associats al microbioma humà. Aquest projecte va durar cinc anys, del 2008 al 2013.

Gens	Influència
CYP27A1 i NR5A2	Metabolisme d'àcids biliars.
HNF4A i PLA2G3	Homeòstasi d'àcids biliars.
HTR1E i GRID1	Components potencials de l'eix cervell-intestí.
CLEC16A	Trastorns autoimmunes i inflamatoris que provoquen alteracions de la microbiota intestinal.
VDR i POMC	Majors reguladors del microbioma intestinal humà.

Taula 6. informació de la Viquipèdia sobre la relació de diferents gens del microbioma i la seva influència a l'organisme humà..

7.1. Quins tipus de microbiota tenim?

7.1.1. Microbiota vaginal.

La microbiota vaginal té un gran impacte sobre la salut de les dones i els seus nadons.

La vagina és un ecosistema que regula el seu propi equilibri mitjançant l'estat hormonal i la flora bacteriana. Aquesta flora ha de mantenir un pH àcid a l'interior de la vagina per tal d'impedir infeccions per bacteris patògens, però aquest pH també provoca la mort de milions d'espermatozoides durant les relacions sexuals, fent així més difícil la fecundació dels òvuls.

7.1.2. Microbiota cutània.

Tot i que a la superfície de l'epidermis hi trobem una gran quantitat de microorganismes, no és un ambient favorable per a la supervivència de la majoria d'ells a causa de la presència de diversos enzims, com la *psoriasina*. Científics Alemanys de l'Hospital Universitari Schleswig Holstein de Kiel han descobert que la psoriasina, una proteïna produïda per la pell humana, elimina el bacteri *Esterichia coli* destruint el Zinc, element del qual es nodreix aquest bacteri, evitant així una possible infecció per E-coli a la superfície cutània. Aquesta proteïna també ha sigut associada al càncer de mama i altres tipus de tumors, i es troba en quantitats més elevades a les zones on hi ha grans quantitats d'*E-coli* per tal d'evitar la seva proliferació descontrolada.

La microbiota cutània canvia segons les condicions de cada zona del cos, i segons aquestes condicions podem trobar tres grups:

- **L'axil·la, perineu i entre els dits del peu.**
 - Com són àrees més tancades, retenen més calor i líquids corporals. Aquestes zones són colonitzades per bacteris que no poden sobreviure permanentment en ambients secs (amb l'excepció d' *Acinetobacter*).
- **Mans, cara i tors.**
- **Braços i cames. (extremitats).**

La majoria de microorganismes viuen a l'estrat corni de la pell i a la part externa dels fol·licles del cabell.

Però hi ha bacteris que viuen a la part interna dels fol·licles i per tant no són afectades pels desinfectants, i tornen a poblar la superfície cada cop després de ser eliminades.

Podem trobar molts tipus de bacteris diferents al canal auditiu extern de l'orella, com *Estafilococos coagulasanegatius*, i alguns patògens com *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i la família *Enterobacteriae*. Si tots aquests bacteris trenquen la membrana timpànica, protegida per una flora microbiana no patògena, poden entrar a l'oïda mitjana i provocar infeccions greus.

7.1.3. Microbiota ORAL.

La microbiota oral és probablement de les més complexes i heterogènies del cos humà a causa de la presència de les dents que la fan més diferent.

A les dents es forma l'anomenada Placa Bacteriana, que són les colònies de microorganismes que s'adhereixen a les dents formant el biofilm. D'aquest biofilm coneixem dos tipus diferents des de el punt de vista patogen:

- **Biofilm cariogènic**

- Aquest, en metabolitzar els sucres de la dieta produeixen àcids orgànics que formen càries en desmineralitzar la superfície de les dents.

- **Biofilm oral**

- Aquest és caracteritzat per microorganismes peridontopatògens que en afegir-se a altres factors de risc poden provocar gingivitis o periodontitis.

7.1.4. Microbiota ocular.

La microbiota que viu a la conjuntiva ocular és gairebé la mateixa que la que habita la superfície de l'epidermis. Però l'ull té un mecanisme per tal que aquests bacteris no proliferin massa i limitar així el seu creixement: les llàgrimes. Les llàgrimes contenen l'enzim lisozima, que ajuda a limitar el creixement bacterià.

Alguns dels bacteris que colonitzen la superfície ocular són: *Estafilococos coagulasanegatius*, *Haemophilus*, *Neisseria* i *Streptococos viridans*.

Però també hi ha bacteris patògens que poden provocar malalties oculars, com la conjuntivitis, i aquests són: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*...

7.1.5. Microbiota intestinal.

La microbiota intestinal, també coneguda com a flora intestinal, és el conjunt de bacteris que viuen a l'intestí. La majoria d'aquests bacteris no són perjudicials per a la salut de l'organisme hoste, i moltes en són beneficioses. Per això la microbiota intestinal és important per a l'estat de salut de l'organisme.

Moltes espècies d'animals depenen de la seva flora intestinal, ja que sense ella no serien capaces de dirigir determinats tipus d'aliments. Als éssers humans la dependència no és radical, però sí que és important. Els bacteris ajuden a l'absorció de nutrients i formen un ecosistema autoregulat que es manté en equilibri. La microbiota intestinal és essencial per a la síntesi de vitamina K i algunes B. A l'intestí d'un nadó no hi ha microorganismes, i això provoca deficiència de vitamina K. Durant les primeres etapes de la vida la flora va canviant per efecte de la lactància i posteriorment el deslletament. La flora intestinal va canviant fins a arribar a la flora de l'adult, on ja és constant i no varia.

Però també té efectes col·laterals, com la producció de gasos, responsables de l'olor de les femtes. La flora està influenciada per factors externs com la dieta, l'estrès, els antibiòtics i els probiòtics. Aquesta és molt sensible als antibiòtics, i aquests són els principals causants de la seva destrucció.

La microbiota intestinal evita que es produeixin malalties regenerant-se periòdicament, expulsant els microorganismes morts en les femtes.

7.1.5.1. Funcions de la microbiota intestinal .

Els microorganismes que viuen a l'intestí realitzen funcions metabòliques, fisiològiques i immunes.

Algunes investigacions de Departament de Microbiologia i Immunobiologia de Harvard han relacionat la microbiota intestinal amb el metabolisme de carbohidrats i el control del creixement de cèl·lules de l'endoteli¹¹ del còlon (colonocits). Aquesta última funció és molt important per al control del càncer de còlon, ja que els bacteris quan metabolitzen aliments rics en fibra, alliberen àcid butíric que està involucrat en la diferenciació de les cèl·lules.

Per altra banda, investigadors de la Washington University dels Estats Units l'any 2013 han realitzat estudis que han descobert que hi ha una relació entre la microbiota intestinal i l'obesitat, ja que hi ha bacteris que la predisposen, i no tothom els tenim a l'organisme i en les mateixes quantitats. En aquest estudi, es van fer servir rates obeses i rates primes, se'ls hi va intercanviar la microbiota entre elles, i es va poder observar que, menjant el mateix, de sobte les rates primes engreixaven i es tornaven obeses.

Una altra funció de la flora intestinal és l'especialització del sistema immunitari, ja que els bacteris s'encarreguen d'afavorir la seva pròpia supervivència, gràcies als limfòcits T, evitant així que puguin predominar bacteris nocius. És una de les raons per les quals s'ha de vigilar molt l'alimentació dels nadons, ja que els bacteris que arribin al seu intestí procuraran sobreviure allà.

¹¹ És un tipus d'epiteli simple (una sola capa de cèl·lules) que recobreix l'interior de tots els vasos sanguinis.

8. Què se sap del tema?

La relació de la microbiota intestinal amb el càncer colorectal és un tema que ha provocat molt interès en científics de tot el món.

A la següent taula podem observar diferents investigacions realitzades, amb el nombre de pacients i controls, i els resultats obtinguts. D'aquests resultats podem observar que hi ha disparitat de resultats, però hi ha diversos bacteris que es repeteixen, dels quals podem deduir que *Bacteroides fragilis* i *Fusobacterium nucleatum* augmentarien el risc de patir un càncer colorectal mentre que els bacteris productors de butirat o àcid butíric, com les *Bifidobacteries*, disminuirien aquest risc.

Author, Year	Sample Size	Main Findings Comparing Cases to Controls
Scanlan, 2008	20 cancers / 20 polyps / 20 controls	↑ <i>Clostridium leptum</i> and <i>C. coccoides</i>
Sobhani, 2011	60 cancers / 119 controls	↑ <i>Bacteroides/Prevotella</i>
Wang, 2012	46 cancers / 56 controls	↑ <i>Bacteroides fragilis</i> and opportunistic pathogens; ↓ butyrate-producing bacteria
Chen, 2012	21 cancers / 22 controls	↑ <i>Lactobacillales</i> ; ↓ <i>Faecalibacterium</i>
Ahn, 2013	47 cancers / 94 controls	↓ <i>Clostridia</i> ; ↑ <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> ;
Zackular, 2014	30 cancers / 30 adenomas / 30 controls	↑ <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> ; ↓ butyrate-producing bacteria
Zeller, 2014	91 cancers / 42 adenomas / 358 controls	Metabolic shift from fiber degradation to carb and amino acid utilization; ↑ LPS
Yu, 2015	74 cancers / 54 controls	↑ <i>Peptostreptococcus</i> ; <i>F. nucleatum</i>
Feng, 2015	41 cancers / 42 adenomas / 55 controls	↑ <i>B. dorei</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Fusobacterium</i> ; ↓ <i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i>
Nakatsu, 2015	52 cancers / 47 adenomas / 61 controls	↑ <i>E. coli</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Gemella</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Parvimonas</i>
Liang, 2016	203 cancers / 236 controls	↑ <i>F. nucleatum</i> , <i>Clostridium hathewayi</i> ; ↓ <i>B. clarus</i>
Flemer, 2016	59 cancers / 21 polyps / 56 controls	↑ <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Anaerococcus</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Prevotella</i>
Vogtmann, 2016	52 cancers / 52 controls	↑ <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i>
Hale, 2016	233 adenomas / 547 non-adenomas	↑ <i>Bilophila</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Sutterella</i> , and <i>Mogibacterium</i> genera; ↓ <i>Clostridia</i> class and <i>Veillonella</i> genus, <i>Bifidobacteriales</i> order and <i>Haemophilus</i> genus

Taula 7. Investigacions que s'han fet sobre la relació microbioma-càncer colorectal.

9. Espècies bacterianes perjudicials pel CCR.

9.1. Com *Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis* poden afectar al càncer colorectal?

D'ençà que es coneix la relació que tenen els bacteris de la microbiota amb el nostre organisme, científics de tot el món s'han preguntat si aquests poden influir en l'aparició de malalties com el càncer. Doncs bé, recents investigacions, donades a terme per Christine M. Dejea, investigadora de l'Institut Bloomberg-Kimmel d'Immunoteràpia del Càncer de la Facultat de Medicina de la Universitat Johns Hopkins, i el seu equip, han demostrat que la combinació d'*Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis* augmenten el risc de patir càncer de còlon degut que promouen la inflamació i descomponen la mucosa del còlon.

En aquesta investigació, van analitzar la mucosa del còlon de pacients amb FAP¹² i van trobar regions on s'havien format biopel·lícules d'*E-coli* i *Bacteroides fragilis*. Quan posteriorment van comparar els nivells d'aquests bacteris en la mucosa intestinal dels pacients amb FAP amb persones sanes, van veure que aquests primers tenien uns nivells més elevats d'oncotoxines produïdes per aquests bacteris.

L'equip va analitzar l'efecte de la colonització de l'intestí d'*Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis* en ratolins, i van observar que la colonització per part d'un sol tipus de bacteri no donava lloc a tumors, tot i que la colonització amb les dues espècies de bacteris alhora en donava lloc a molts.

La forma oncogènica¹³ d'*Escherichia coli* produeix unes toxines anomenades colibactina (clbB), la qual produeix mutacions a l'ADN. Però aquestes mutacions només les pot efectuar quan arriba a les cèl·lules, i la mucosa intestinal li impedeix.

¹² Polimetosi Adenomatosa Familiar (FAP): és una condició hereditària que es caracteritza per la formació de pòlips que poden esdevenir tumors de còlon.

¹³ Un oncogen és un gen anormal o activat per una mutació d'un al·lel d'un gen normal anomenat protooncogen. Els oncogens són els responsables de la transformació d'una cèl·lula normal en una de cancerosa.

Però la forma oncogènica de *Bacteroides fragilis* produeix la Toxina de Bacteroides fragilis (bft), la qual afavoreix la digestió de la capa de mucus. Això és el que fa possible que la toxina clbB arribi a les cèl·lules epitelials del còlon produint així canvis genètics en aquestes i esdevinguin formant un tumor.

Aquests investigadors proposen diverses vies per les quals podria arribar a ser possible prevenir el càncer de còlon amb efectivitat:

- Sotmetre a proves de control i detecció precoç més freqüentment a aquelles persones a les quals es detecti la presència d'ambdós bacteris oncògens a l'intestí gruix.
- Desenvolupar fàrmacs o teràpies que no permetin la colonització d'*Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis* a l'intestí gruix.

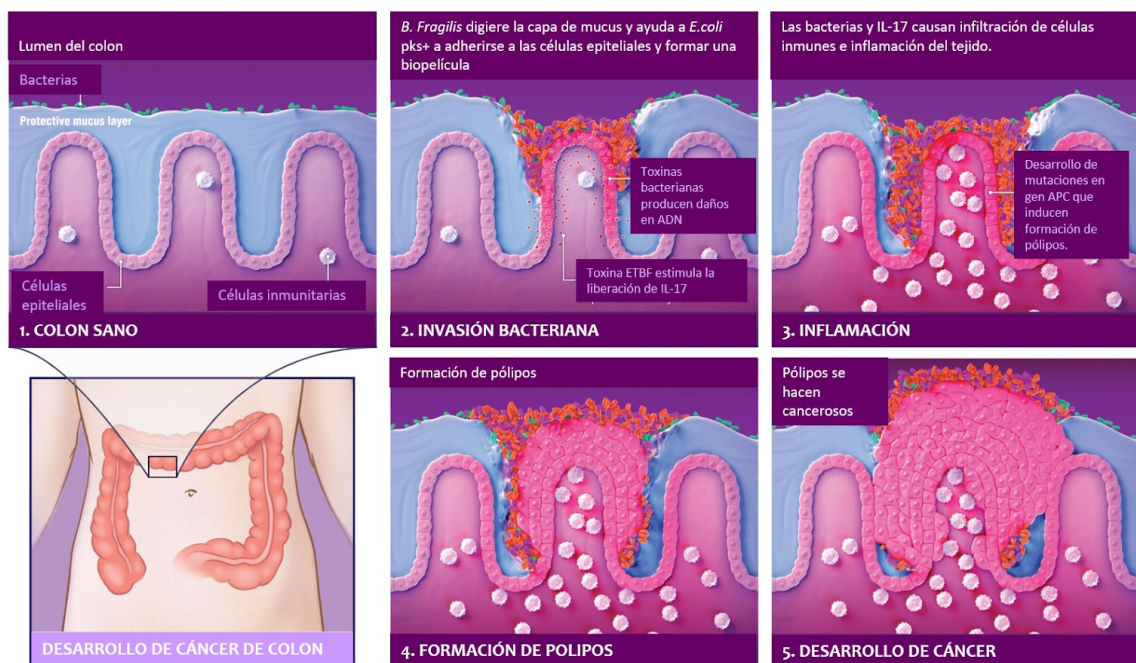


Figura 17. Mecanisme d'acció de les dues espècies bacterianes. Font: Elizabeth Cook, Johns Hopkins Medicine.

9.2. Com les *Fusobacterium nucleatum* ajuden a la metàstasi hepàtica del càncer cr?

L'any 2017, una investigació conjunta de l'Institut de Càncer Dana Farber de Boston i de l'Institut d'Oncologia de la Vall d'Hebron (VHIO) publicada el 23/11/2017 a la revista Science, conclouïa que la presència de *Fusobacterium nucleatum* als tumors colorectals, si més no provocava, augmentava el risc de metàstasi hepàtica d'aquest, a més a més d'afavorir el creixement del tumor primari.

Aquest estudi va ser realitzat tant en cultius cel·lulars com en ratolins, i gràcies a ell s'obren les portes a l'assaig de possibles mètodes de fre d'aquesta malaltia amb antibiòtics.

El líder del grup d'investigació del VHIO, Paolo Nuciforo, i el codirector, Josep Taberero, van dir a l'entrevista: *“Les fusobacteries es troben generalment a la boca i la faringe però no als intestins. Quan apareixen al Còlon s'associen a una alteració de la microbiota. En la gran majoria de càncers colorectals, trobem fusobacteries. Els nostres resultats ofereixen una base sòlida per a buscar estratègies per al tractament del càncer colorectal dirigides contra el Fusobacterium nucleatum i altres components de la microbiota del càncer. El nostre objectiu és avançar en aquesta línia d'investigació fins a arribar a realitzar assajos clínics.”*

Aquesta investigació va concloure que quan un CCR produeix metàstasi hepàtica, el tumor al fetge presenta fusobacteries igual que el tumor inicial. A més a més, en ratolins, s'ha comprovat que quan es tracten amb antibiòtics els tumors CCR, concretament van fer servir metronidazol, es redueix tant el número de fusobacteries com la mida dels tumors. Aquests bacteris viatgen dins o enganxades a la membrana de les cèl·lules tumorals per tal de crear un microentorn favorable per a la formació de la metàstasi hepàtica.

Aquest estudi descobreix la importància que té la microbiota al càncer, i dona peu a més investigacions sobre altres bacteris que també poden tenir un paper important al càncer.

10. Bacteris que protegeixen de l'aparició del càncer.

10.1. *Bifidobacterium*.

La quimioteràpia sempre ha estat una de les estratègies més efectives per al tractament d'un càncer des del seu descobriment. El seu ús és controvertit degut als seus notables efectes secundaris deguts que no només afecta les cèl·lules tumorals sinó que també afecta les cèl·lules sanes del malalt, tals com la caiguda del cabell, els danys renals, les nàusees... Per aquesta raó, científics de tot el món han dedicat molts estudis a la recerca d'altres teràpies igual o més efectives però amb menys efectes perjudicials per al pacient.

Recentment, l'any 2010, una investigació del Dr. Yani Yin i el Prof. Fanggen Lu, del departament de Gastroenterologia de l'Hospital Xiangya, Xina, van descobrir els efectes que tenen els bifidobacteris en el càncer.

Després de llegir l'anterior apartat, i per culpa del prejudici existent que els bacteris només són perjudicials per a la nostra salut, algú podria pensar que els efectes d'aquesta família de bacteris sobre l'organisme respecte del càncer han de ser negatius, però res més lluny de la realitat. Aquest equip de científics ha comprovat en animals que l'ús de bifidobacteris per tractar tumors de càncer és totalment viable.

Però això, com és possible? Doncs bé, un dels mecanismes pel qual els *Bifidobacteris* tenen propietats antitumorals és la biotransformació.

Aquest mecanisme consisteix en la conversió d'un compost a una font d'energia usable gràcies a un procés biològic. Grans nombres d'aquests bacteris estan implicats en la producció d'Enterolactona, la qual està demostrat que té efectes antitumorals, poden fermentar l'àcid linoleic en POS (oligosacàrids pèctics), els quals poden retardar el desenvolupament de leucèmia. A més a més, els POS poden incrementar la quantitat de *Bifidobacteris*, el qual fa entrar en un cicle.

Els bifidobacteris també poden metabolitzar algunes drogues en components actius terapèutics contra un tumor *in vitro*, entre altres funcions.

Ha estat demostrada la funció antitumoral dels bifidobacteris en models animals, per tant queda confirmat que en el futur, aquesta tecnologia pot contribuir a la descoberta de mètodes de tractament contra el càncer menys perjudicials per al malalt. Tanmateix, la investigació per a l'ús d'aquests bacteris com a teràpia en si queda totalment garantit pels investigadors d'aquesta recerca.

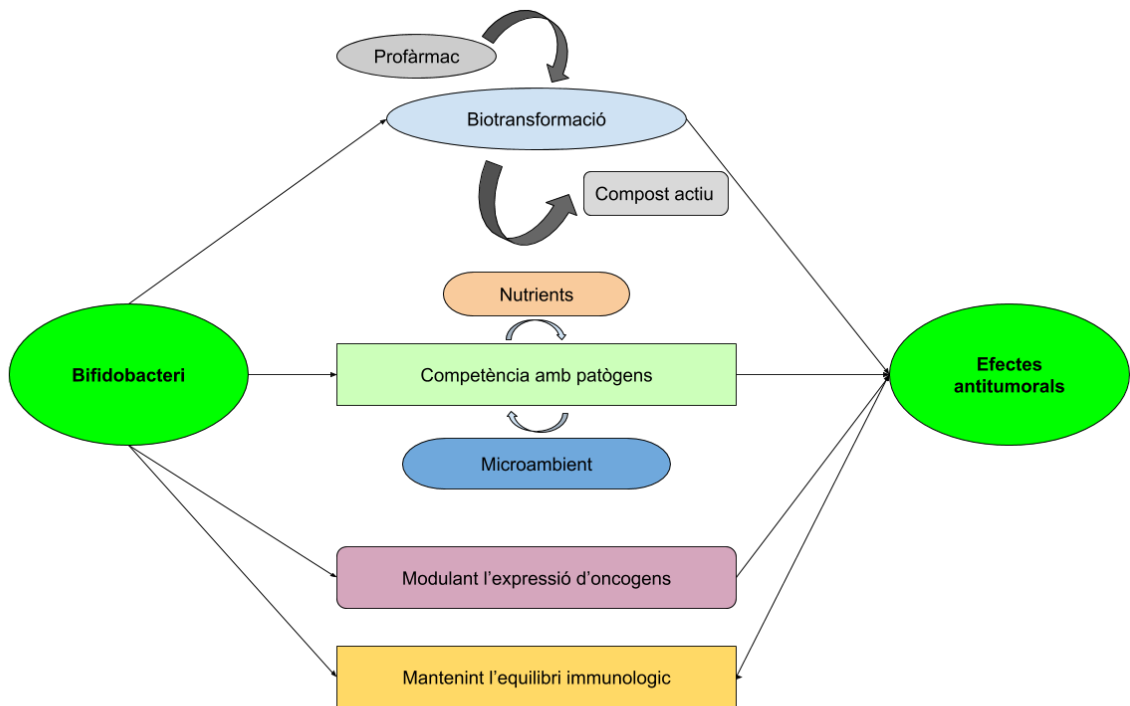


Figura 18. Esquema de traducció pròpia a partir de l'esquema "Schematic depiction of the various mechanisms involved in the antitumor effects of bifidobacteria." - Dr. Yani Yin i el professor Fanggen Lu, departament de Gastroenterologia de l'Hospital Xiangya, P.R.Xina. - 5/01/2018

11. Mètodes part pràctica.

Com a part experimental del meu Treball de Recerca he realitzat diversos protocols de laboratori a les instal·lacions de l'institut, i he entrevistat científics experts.

He realitzat pràctiques amb mostres d'*Escherichia-coli*, tant en medi sòlid (placa de petri amb agar-agar) com en medi líquid (tub d'assaig) que em van donar al CESIRE i amb iogurts bifidus tant Activia com marca blanca Carrefour. Amb els iogurts he intentat observar els bacteris que contenen per tal de fer una comparativa del seu nivell de bifidus, i a continuació els hi he fet la tinció gram, però per més cops que hagi realitzat aquest protocol, no vaig aconseguir els resultats esperats degut que els iogurts tenen massa greix que dificultava el procediment tot i que vaig aconseguir observar els còcs al microscopi amb la tinció gram.

A l'*E-coli* també li he fet la tinció gram, però prèviament he elaborat agar nutritiu en diverses plaques de petri on he sembrat aquests bacteris per observar les colònies que formen.

A més a més, vaig demanar a unes voluntàries que toquessin l'agar nutritiu abans que se solidifiqués a l'autoclau per tal de veure quina quantitat de bacteris tenien a les mans i a més a més així poder comprovar si l'agar nutritiu no tenia cap defecte, ja que portava caducat des de 2007 i no estava segura si cap bacteri podria sobreviure i colonitzar-lo.

Però abans d'entrar en detall i veure els resultats obtinguts de la meva part experimental, hem de saber exactament que vol dir que un bacteri sigui grampositiu o gramnegatiu.

Els bacteris són tan microscòpics que és gairebé impossible diferenciar-los entre ells, per tant una de les classificacions més utilitzades per distingir amb quin tipus de bacteris estem tractant és la que els divideix en dos grans grups diferenciats: l'obtinguda mitjançant la tinció gram. Aquesta classificació els divideix en dos grups segons la composició de la seva paret cel·lular.

- **Grampositiu** - Amb aquesta tinció, la seva paret cel·lular queda tintada de color violeta. La seva paret està constituïda per una gran quantitat de mureïna¹⁴. Aquesta mureïna reté el cristall violeta, un dels productes utilitzats en aquest protocol.
- **Gramnegatiu** - Amb la tinció gram, la seva paret cel·lular es tenyeix d'un vermell/rosat. La seva paret està formada per una bicapa lipídica, la qual no reté el cristall violeta.

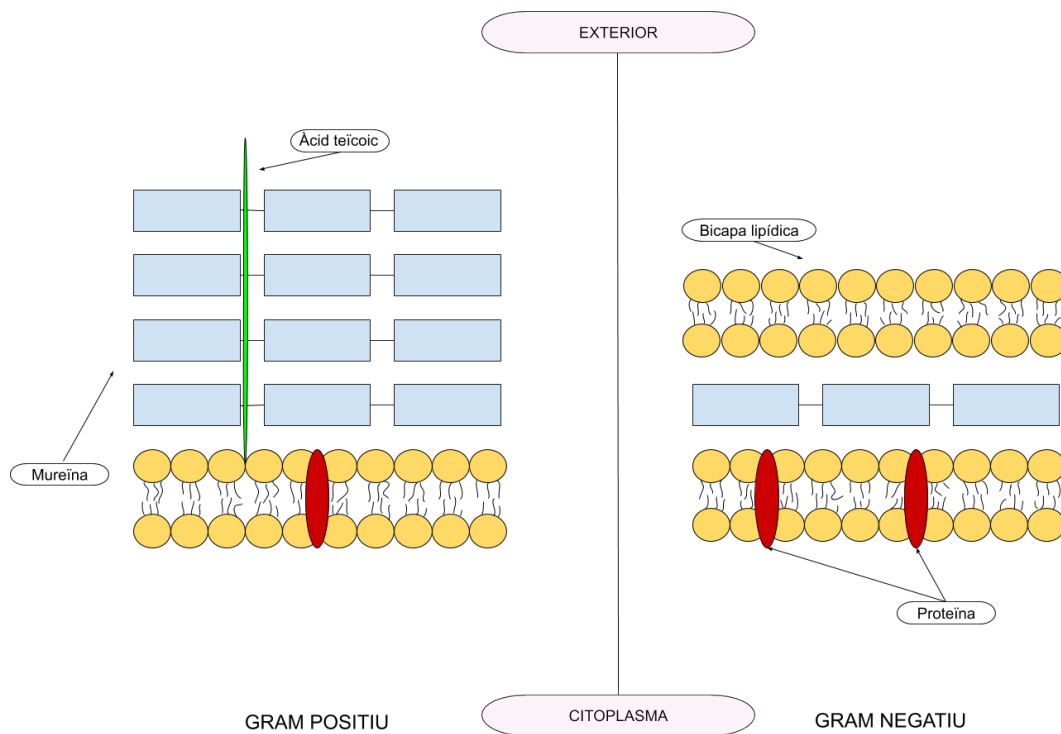


Figura 19. Dibuix d'elaboració pròpia dels dos tipus de paret cel·lular dels bacteris.

¹⁴ Peptidoglicà, proteïna de menys de 100 aminoàcids glucídica constituent de la paret cel·lular bacteriana.

11.1. Laboratori.

Al laboratori vaig realitzar dos protocols diferents amb *Escherichia-coli*. A continuació veurem com ho vaig fer.

Sembra d'*Escherichia-coli*.

1 Objectiu

Aconseguir colònies d'*E-coli* en diverses plaques de petri per tal de poder fer diferents tincions i protocols amb elles.

2 Material

- Plaques de petri.
- Agar nutritiu.
- Aigua destil·lada.
- *E-coli* en medi sòlid (placa de petri).
- Agulla de sembra.
- Olla.
- Fogonet o bec bunsen.
- Alcohol 96°.

3 Procediment o mètode

El primer que hem de fer és preparar l'agar nutritiu per tal de poder sembrar els bacteris en ell. Per a preparar l'agar nutritiu, hem de seguir les instruccions del fabricant. En el meu cas, vaig haver de bullir l'agar en 1l d'aigua destil·lada i deixar-lo reposar a l'autoclau, ja a les plaques de petri, durant 24h a 37°C per tal d'assegurar la seva completa esterilització i l'adequat medi de cultiu per als bacteris.

Seguidament, quan tenim les plaques llestes per a les sembres, agafarem la placa de petri amb les colònies d'*E-coli* que teniem previament i ens disposarem a fer les sembres.

En aquesta part és molt important no tossir ni estornudar, ja que podriem contaminar les mostres, per això és recomanable portar guants i mascarilla.

Rentem l'agulla de sembra amb alcohol i seguidament l'esterilitzem amb el bec bunsen, fins que queda candent. Esperem a que refredi, ja que si toquéssim els bacteris amb ella els matariem, i quan està freda "raspem" una colònia d'*E-coli* i l'estenem fent ziga-zaga per la placa de petri nova.

Repetim aquest procediment les vegades que faci falta per a sembrar totes les plaques de petri que necessitem, les tanquem i segellem amb cinta adhesiva, les etiquetem correctament, i les guardem a l'autoclau a 36°C per tal que colonitzin la placa.

4 Resultats i conclusions

Amb aquest procediment vaig obtenir sis plaques de petri on van colonitzar correctament les colònies d'*E-coli*.

Tinció Gram.

1 Objectiu

Observar els bacteris al microscopi i determinar si són grampositiu o gramnegatiu gràcies a aquesta tinció diferencial.

2 Material

- *E-coli* en medi líquid (tub d'assaig) o en medi sòlid (placa de petri).
- Iogurt diluït en aigua destil·lada.
- Portaobjectes.
- Cristall violeta.
- Lugol.
- Safranina.
- Alcohol 96°.
- Aigua destil·lada.
- Fogonet o bec bunsen.
- Microscopi òptic.

3 Procediments o mètode

El primer que hem de fer és la fixació dels bacteris al portaobjectes. Per a fer-ho, col·loquem una gota d'aigua destil·lada en un extrem d'un portaobjectes i després una altra gota del cultiu de bacteris en medi líquid, i extenem amb l'ajuda d'un altre portaobjectes. Si fem servir el iogurt diluït en aigua destil·lada, realitzem el mateix procediment. Si fem servir un cultiu en medi sòlid, el que hem de fer és tornar a esterilitzar l'agulla de sembra, agafar una colònia i estendre-la pel portaobjectes amb l'aigua.

Per tal que els bacteris es fixin, hem de passar el portaobjectes per la flama del bec bunsen contínuament, sense deixar-lo quiet, fins que l'aigua s'evapori totalment.

Un cop tenim els bacteris fixats, procedim a la seva tinció.

1. Cobrim la preparació amb cristall violeta. Deixem actuar durant 1 minut.
2. Rentem amb aigua destil·lada.
3. Cobrim amb lugol. Deixem actuar durant 30 segons.
4. Rentem amb aigua destil·lada.
5. Cobrim amb alcohol 96° i deixem actuar 15 segons.
6. Rentem amb aigua destil·lada.
7. Cobrim amb safranina. Deixem actuar durant 1-2 minuts.
8. Rentem amb aigua destil·lada.
9. Assequem a la flama.
10. Observem al microscopi òptic.

4 Resultats i conclusions

Amb aquesta tinció vaig comprovar que l'*Escherichia coli* és un bacteri gramnegatiu, ja que va quedar tintat de color rosa/fucsia, ja que amb l'acohol es destenyeix i es torna a tenyir, aquest cop de color fucsia, amb la safranina.

FOTOGRAFIES PROTOCOLS DE LABORATORI

Figura 20.
MATERIAL PRÀCTIQUES



Sembra d'Escherichia coli

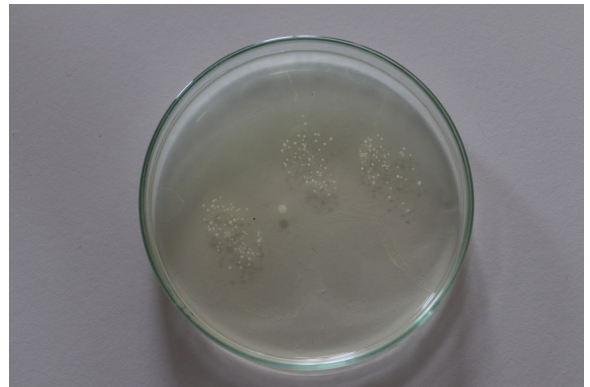
Figura 21.
Agar nutritiu



Figura 22.
Autoclau



Figura 23.
Placa de petri amb bacteris



Tinció Gram

Figura 24.
Sembra al portaobjectes

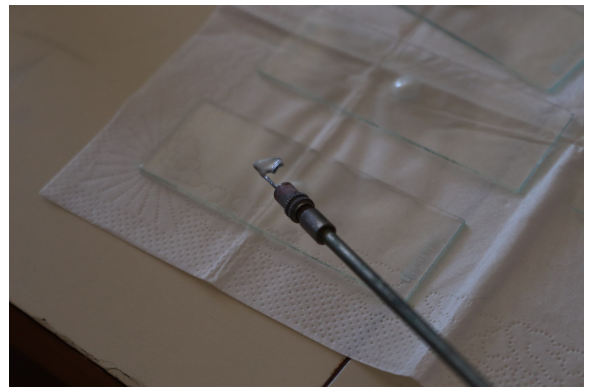


Figura 25.
Fixació dels bacteris

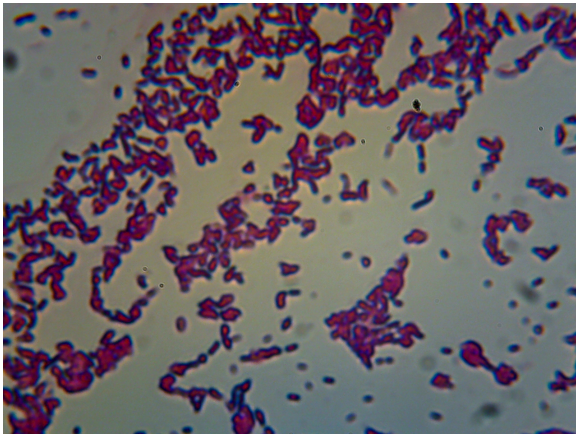
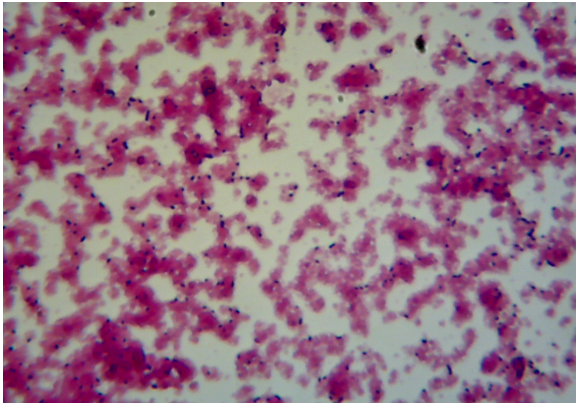


Figura 26.
Tints



Figura 27.
Observació al microscopi



<p>Figura 28. Resultat <i>e-coli</i></p>	
<p>Figura 29. Resultat iogurt</p>	

Taula 8. Elaboració pròpia amb imatges d'elaboració pròpia.

11.2. Entrevista a l'experta Dra. Mireia Obon Santacana.

A la part pràctica del meu Treball de Recerca, he realitzat una entrevista a la Doctora Mireia Obon Santacana, investigadora postdoctoral del Programa d'anàlisi de dades oncològiques de l'ICO. Li vaig fer diverses preguntes tan relacionades amb el tema concret d'aquest treball com més específiques de la branca de recerca que està duent a terme actualment.

A continuació podeu veure l'entrevista completa:

- **Com afecta la dieta a la possible aparició del Càncer colorectal?**

En el cas del CCR està clarament establert que la dieta és un factor de risc modificable. És a dir, sabem que juga un paper molt important en el desenvolupament i en la prevenció del CCR, juntament amb el tabac i l'activitat física.

- **Modificant la microbiota, modifiquem el risc d'incidència del Càncer colorectal?**

Sabem que alteracions en la composició microbiana intestinal (disbiosis) s'associen a malalties prevalents, incloent-hi el càncer. La disbiosis relacionada amb la inflamació i la biosíntesi de diversos compostos bioquímics (compostos nitrosos, etc) per part de la microbiota són uns dels principals mecanismes pels quals la microbiota pot influir en el procés de carcinogènesis. D'altra banda, sabem que diversos factors de risc de CCR, com la dieta, poden modular la microbiota intestinal. Per tant, existeix la hipòtesi que certs microambients poden afavorir al desenvolupament tumoral. Però només sabem això, que és una hipòtesi. De moment no tenim evidència ferma (només alguns estudis d'experimentació animal).

- **És possible, en un futur, prendre probiòtics per tal de prevenir el càncer de còlon?**

Aquesta pregunta és molt àmplia. En un futur poder, però no serà l'única estratègia a seguir (probiòtics juntament amb prebiòtics). Primer cal fer èmfasis amb l'evidència que tenim: hi ha estils de vida clarament associats al risc de CCR que es poden modular creant uns bons hàbits. D'altra banda, en uns anys també hi haurà la possibilitat de tractaments de trasplantaments fecals.

- **Existeix la dieta perfecta anti-càncer?**

No, no hi ha una dieta anti-càncer. Sabem que existeixen patrons dietètics (com l'índex d'inflamació de la dieta, dieta occidental) associats a un increment del risc, i d'altres (com la dieta mediterrània) associats a una disminució del risc. Però no existeix la dieta anti-càncer. Cal seguir les recomanacions oficials (com les de la OMS o la WCRF) per tal de disminuir el risc, però hem de tenir present que existeix la predisposició genètica, o d'altres factors no modificables que incrementen el risc.

- **Quin tipus de material/tècniques de laboratori es fan servir per a aquestes investigacions?**

Actualment s'utilitzen dues tècniques per conèixer la composició microbiana:

- WGS: whole-genome shot gun sequencing.
- 16S: 16S ribosomal RNA amplicon sequencing.

La primera és molt més cara que la segona, però la resolució de la informació és molt més àmplia. Tanmateix, les dues són àmpliament utilitzades. Triar entre l'una i l'altre variarà en funció dels objectius de l'estudi.

- **Els bacteris relacionats amb el càncer colorectal afecten l'inici, o al pronòstic?**

Un nombre elevat d'articles ha assenyalat que hi ha alteracions de la microbiota en mostres de CCR, cosa que fa suggerir que la microbiota és part de la iniciació i del desenvolupament del Càncer colorectal.

Pel que fa al pronòstic (entès per mi com a post-tractament) desconec el tema. La meua investigació recau més en prevenció, inici i desenvolupament de CRC.

- **Un cop establerta l'associació de determinats bacteris amb el ccr, quines implicacions clíniques té? Seria possible cribar d'alguna manera per evitar o reduir la mortalitat per càncer ccr?**

Com et deu haver explicat la teva tieta, el desenvolupament del CCR és “multi-step”, passant per les lesions pre-neoplàsiques a adenoma. Aquest procés pot trigar anys, fet que fa d'aquest càncer una particularitat a l'hora de fer screening. De moment, el FIT és imbatible pel que fa a la reducció de la mortalitat per CCR. Actualment estem buscant altres paràmetres (com biomarcadors) per intentar millorar el cribratge, incloent-hi el microbioma. Alguns estudis han mirat alguns patrons en femta per diferenciar a casos de CCR vs controls, però fins ara, no tenim prou evidència per a utilitzar les dades de microbioma com a eina de cribratge. Personalment crec que anem en bon camí, i que es podrà millorar el FIT d'aquí a uns anys.

12. Conclusions.

Com a conclusió del meu Treball de Recerca n'extrec que he confirmat les meves dues hipòtesis, els bacteris tenen una clara i confirmada relació amb l'aparició i el desenvolupament del càncer colorectal i aquesta relació interessa molt actualment als científics, fet pel qual s'està investigant a fons.

Aquest treball ha sigut molt interessant de fer, he après moltes coses tant sobre el càncer com sobre els bacteris en general, com per exemple tot el que ha avançat la investigació científica en aquest àmbit i sobretot la importància del cribratge per a la detecció precoç i l'augment de la supervivència en el càncer colorectal.

Però del que més he après ha sigut de la meva part experimental i de les visites a laboratoris, ja que he pogut realitzar protocols que desconeixia, tot i que va resultar difícil, però va ser molt interessant.

Actualment s'estan realitzant moltes investigacions sobre la relació càncer-microbioma, ja que s'ha descobert que estan molt més connectats del que es pensava fins ara, i és una branca d'investigació molt poc explorada.

Per sort, s'estan descobrint millores pel CCR no només involucrades amb els bacteris, sinó d'altres àmbits. Estan millorant els mètodes de diagnòstic, els tractaments (més efectius i/o amb menys efectes secundaris), els programes de cribratge, i s'està coneixent més la patologia. La medicina ha avançat molt pel que fa al càncer.

Per altra banda, existeixen uns cent milions d'espècies bacterianes, les quals són molt difícils de distingir mitjançant diferents protocols a causa de la seva mida microscòpica, la qual cosa provoca que tot i que coneixem molt d'aquest món microscòpic, encara falta molt per descobrir.

M'ha costat bastant realitzar aquest treball a causa del fet que hi ha moltíssima informació, però molta està ja desfasada, ja que la medicina ha anat avançant, per tant he hagut de buscar molt bé i filtrar la informació i els articles científics publicats més recents per tal de valorar-los. A més, aquest treball és molt teòric, a més a més que per la part pràctica he fet una entrevista. Però per sort com a part pràctica també he pogut realitzar un parell de protocols de laboratori al laboratori de l'institut amb bacteris que em van proporcionar al CESIRE i iogurts bífidus. Amb aquesta pràctica vaig poder observar tant *Escherichia coli* com els *Bifidobacterium* dels iogurts, tot i que amb més dificultats, i veure si eren grampositius o gramnegatius i les quantitats en les quals es trobaven, i vaig descobrir que un iogurt normal i un anunciat com a bífidus tenen la mateixa quantitat de bacteris.

Estic molt satisfeta i orgullosa del resultat final del meu Treball de Recerca, sobretot sumant-li la dificultat d'haver hagut de fer tant el meu treball individual com part d'un altre treball grupal de la mateixa extensió d'aquest. També he de tenir en compte la dificultat d'haver rebut tants "no", com directament no haver rebut resposta, de tants laboratoris, hospitals, instituts de recerca i investigadors. Tot i això, hi ha hagut també "sí" i gràcies a això aquest treball és el que és.

Encara falta molt camí per recórrer, però cada vegada estem més a prop de conèixer totalment què és el càncer i com funciona, com són els bacteris, i com podem afavorir-nos de la seva relació per tal de poder arribar a erradicar la malaltia.

Finalment dir que m'hagués agradat poder continuar l'estudi visitant algun laboratori on realitzin pràctiques amb bacteris i tumors per tal d'investigar la relació d'aquests, i veure quins procediments segueixen per a fer-ho, ja que sé que seria impossible realitzar jo la pràctica directament. També m'hagués agradat seguir investigant per tal de veure si també hi ha bacteris que afecten el càncer de pàncrees, ja que m'interessa molt aquest, ja que la meva mare el va patir, i per tant ho proposo com a possible futur Treball de Recerca.

13. Glossari per ordre alfabètic.

Adenoma: Tumor epitelial benigne, és a dir, no cancerós.

Carboncle: En castellà Carbunco. És una malaltia causada pel bacteri *Bacillus anthracis* que provoca una sèrie d'infeccions que tenen associades ferides o úlceres d'un color negrós. Hi ha de tres tipus: Pulmonar, Gastrointestinal i Cutània.

CCR: Càncer Colorectal.

Empremta genètica: També anomenada prova d'ADN, és una tècnica que s'utilitza per a distingir dos o més individus d'una mateixa espècie entre si gràcies a mostres del seu ADN.

Endoteli: És un tipus d'epiteli simple (una sola capa de cèl·lules) que recobreix l'interior de tots els vasos sanguinis.

FAP: Polimetosi Adenomatosa Familiar (FAP) és una condició hereditària que es caracteritza per la formació de pòlips que poden esdevenir tumors de còlon.

Folats: El folat és una vitamina B que es troba naturalment en molts aliments. L'organisme necessita folat per a produir ADN i altres tipus de material genètic. Una forma de folat és l'àcid fòlic.

Mesenter: Doble replegament que uneix l'intestí amb la paret de l'abdomen i permet que es mantingui al seu lloc.

Mureïna: Peptidoglicà, proteïna de menys de 100 aminoàcids glucídica constituent de la paret cel·lular bacteriana.

Oncogen: Un oncogen és un gen anormal o activat per una mutació d'un al·lel d'un gen normal anomenat protooncogen. Els oncogens són els responsables de la transformació d'una cèl·lula normal en una de cancerosa.

Port-a-Cath: Dispositiu subcutani que proporciona un accés venós permanent, facilitant així l'administració de fàrmacs reduint les molèsties de les punxades repetitives o la incomoditat d'un catèter.

Procariota: Cèl·lula procariota: unitat bàsica d'alguns organismes, com els bacteris. Son simples i no tenen nucli definit. Quasi sense excepció tots els organismes existents formats per cèl·lules procariotes són unicel·lulars.

Projecte Microbioma humà (HMP): Aquest projecte és iniciativa del NIH, National Institute of Health, als EEUU, amb l'objectiu d'identificar i caracteritzar els microorganismes associats al microbioma humà. Aquest projecte va durar cinc anys, del 2008 al 2013.

Pòlip: Lesió protuberant a la paret intestinal.

14. Recursos bibliogràfics.

BIBLIOGRAFIA

- Comprender el cáncer de colon y recto. Amat editorial. ISBN 98-84-9735-372-4
- Microbiota: los microbios de tu organismo. López-Goñi, Ignacio. ISBN 97-88-4947-786-50
- Pruebas Diagnósticas. Guías prácticas OCU. ISBN 84-86939-69-0
- Tesi Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional, Universitat de Barcelona 2017 “Personalització del cribratge del càncer colorectal” - Gemma Ibàñez Sanz. Dirigida per: Dr. Victor Moreno Aguado i Dra. Montse García Martínez.
- Tesi Programa de Doctorat en Medicina, Universitat de Barcelona 2016 “Avaluació de la qualitat del programa de cribratge de càncer colorectal de L’Hospitalet de Llobregat” - Gemma Binefa i Rodríguez. Dirigida per: Esteve Fernández Muñoz.
- Tesi Programa de Doctorado en Ciencias Enfermeras, Escuela de Enfermería de la Universidad de Barcelona 2016 “Evaluación de los cuidados enfermeros en los programas de cribado de cáncer” - Llúcia Benito Aracil. Dirigida per: Dra. Montserrat García Martínez i Dra. Montserrat Puig Llobet.

WEBGRAFIA

- <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer> 29/03/2019
- https://es.wikipedia.org/wiki/Microbiota_normal 29/03/2019
- https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer_colorrectal 29/03/2019

- https://www.nature.com/collections/gjdhfgjiid/?utm_source=internal&utm_medium=email&utm_campaign=coll-gutmicrobiota&sap-outbound-id=78425700C69AEA5AEF03FD440D9BF1CAE3D61289 29/03/2019
- <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20190320/461144877279/nuevo-farmaco-cancer-myc-omomyc.html> 29/03/2019
- <http://cataladigital.cat/2019/03/21/cientifics-catalans-descobreixen-un-farmac-que-podria-combatre-la-majoria-de-cancers/> 29/03/2019
- https://harmonia.la/nutricion/cual_es_la_diferencia_entre_microbiota_y_microbioma 29/03/2019
- <https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/2512-microbioma-microbiota-y-cancer> 29/03/2019
- <https://www.jano.es/noticia-describen-como-un-tipo-bacterias-28516> 29/03/2019
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009739X10004380> 29/03/2019
- <http://www.info-farmacia.com/microbiologia/microbioma-y-cancer-de-colon> 29/03/2019
- <https://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria> 30/03/2019
- <https://es.wikipedia.org/wiki/Microbioma> 30/03/2019
- https://es.wikipedia.org/wiki/Flora_intestinal 30/03/2019
- <https://www.lavanguardia.com/local/barcelona/20190123/454269692716/el-vall-dhebron-investigara-el-papel-del-microbioma-en-el-cancer-en-un-proyecto-internacional.html> 30/03/2019
- <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNzk4NjI5MTAtYjNjMi00NGEzLTgwNmYtNzQ5MzA4N2NiNTdlIiwidCI6ImJjYTNjYTJILTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2NzYxYzI3OTAyOSIsImMiOjh9> 18/06/2019

- <https://www.aecc.es/es/sobre-nosotros/donde-estamos/sede-barcelona> 18/06/2019
- <http://www.teknon.es/es/especialidades/centeno-fornies-xavier/port-cath> 17/09/2019
- <https://es.wikipedia.org/wiki/Bifidobacterium> 19/09/2019
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019968/> 19/09/2019
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11926126> 19/09/2019
- <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/ccs-2011-bacteriologia1.pdf> 19/09/2019
- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000100013
19/09/2019
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026455/> 19/09/2019
- <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/complementary-alternative-therapies/individual-therapies/coleys-toxins-cancer-treatment>
19/09/2019
- https://es.wikipedia.org/wiki/William_Coley 19/09/2019
- <https://clustersalud.americaeconomia.com/tiinnovacion/estas-bacterias-contribuyen-al-riesgo-de-cancer-de-colon> 19/09/2019
- https://genotipia.com/genetica_medica_news/bacterias-cancer-colorrectal/ 19/09/2019
- <https://www.redaccionmedica.com/secciones/oncologia-medica/un-duo-bacteriano-potencia-la-inflamacion-del-colon-y-el-riesgo-de-cancer-5360> 19/09/2019
- <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
05/11/2019
- https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/41_Cancer_colorrectal.pdf 05/11/2019

- <https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20171124/433113255648/identifican-bacteria-metastasis-cancer-colorrectal-microbiota.html> 30/11/2019

ANNEX

ÍNDIX DE L'ANNEX

1. Articles d'investigació sobre la relació microbiota-CCR

1. ARTICLES D'INVESTIGACIÓ SOBRE LA RELACIÓ MICROBIOTA-CCR



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Streptococcus bovis, situación taxonómica, relevancia clínica y sensibilidad antimicrobiana

Beatriz Romero-Hernández, Rosa del Campo y Rafael Cantón*

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:
Streptococcus bovis
Clasificación taxonómica
Cáncer de colon
Endocarditis

Streptococcus bovis constituye un grupo de cocos grampositivos anaerobios facultativos que incluye diferentes especies relacionadas genéticamente. Tradicionalmente, según sus diferencias bioquímicas se han clasificado en *S. bovis* biotipo I (fermentación de manitol), *S. bovis* biotipo II/1 (manitol negativo y β -glucuronidasa negativa) y biotipo II/2 (manitol negativo y β -glucuronidasa positiva). En las últimas décadas y tras la aplicación de las técnicas de microbiología molecular se ha demostrado que *S. bovis* biotipo I corresponde a *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, que el biotipo II/1 es *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius*, posteriormente renombrado como *Streptococcus lutetiensis*, y el biotipo II/2 se corresponde con *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, conocido habitualmente como *Streptococcus pasteurianus*. Aunque en la actualidad esta nomenclatura está muy aceptada en el ámbito taxonómico, en la práctica clínica habitual no está totalmente integrada.

Es importante una correcta identificación porque hay una elevada asociación entre bacteriemia, endocarditis y/o cáncer de colon con las diferentes subespecies. En general, *S. bovis* presenta mayor sensibilidad a los antimicrobianos que otros estreptococos, aunque se han descrito porcentajes de resistencia elevados a los macrólidos y a las tetraciclinas.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

***Streptococcus bovis*, taxonomic status, clinical relevance and antimicrobial susceptibility**

ABSTRACT

Keywords:
Streptococcus bovis
Taxonomic classification
Colon cancer
Endocarditis

Streptococcus bovis is a large bacterial complex of facultative anaerobic Gram-positive cocci that includes distinct, genetically-related species. Traditionally, *S. bovis* was classified into three biotypes: I (mannitol fermentation-positive), II/1 (mannitol-negative and β -glucuronidase-negative), and II/2 (mannitol-negative and β -glucuronidase-positive). The introduction of molecular techniques in the last few decades has led to proposals for a genetic classification of this complex: *S. bovis* biotype I belongs to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, *S. bovis* biotype II/1 is, in fact, *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius*, designated as *Streptococcus lutetiensis*, and *S. bovis* biotype II/2 is *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, commonly designated as *Streptococcus pasteurianus*. Although this modern taxonomy is currently accepted, many clinicians remain unfamiliar with these terms.

The importance of correct identification lies in the strong association between bacteriemia, endocarditis and/or colon cancer and the various subspecies. In general, *S. bovis* is more susceptible to antimicrobial agents than other streptococci, but high levels of resistance to macrolides and tetracycline have been described.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rcanton.hrc@salud.madrid.org (R. Cantón).

Introducción

Bajo la denominación global de *Streptococcus bovis* se agrupa un conjunto de microorganismos definidos como cocos grampositivos anaerobios facultativos que expresan el antígeno D de Lancefield en su superficie. Estas bacterias forman parte habitual de la microbiota gastrointestinal en humanos (entre un 5 y un 16%)¹, aunque también pueden causar bacteriemia y endocarditis, principalmente en varones y en personas mayores². Desde 1951 se conoce la asociación entre un cuadro clínico de bacteriemia o endocarditis causada por *S. bovis* y la existencia oculta de un cáncer de colon³. Esta asociación ha sido confirmada en repetidas ocasiones por otros autores⁴. A su vez se comprobó que los pacientes que presentaban endocarditis por *S. bovis* tenían una carga bacteriana 5 veces mayor en sus heces por este microorganismo⁵. Recientemente, también se ha descrito la asociación entre una bacteriemia y diferentes cuadros de patología hepato-biliar⁶. En los últimos años, y tras la aplicación de métodos moleculares para la identificación, se ha observado que bajo el epígrafe de *S. bovis* existen diferentes (sub)especies, y que hay una clara asociación entre algunas de ellas y diferentes cuadros patológicos.

Taxonomía del grupo *Streptococcus bovis*

El género *Streptococcus* es un grupo muy heterogéneo de especies grampositivas con forma de cocos y con tendencia a formar cadenas o parejas. Son catalasa y oxidasa negativos, anaerobios facultativos y que pueden presentar propiedades hemolíticas. Su contenido de guanina y citosina en el cromosoma es bajo ($G + C = 34 - 46$ mol%). Las distintas especies del género *Streptococcus* crecen bien en medios enriquecidos con sangre, suero o carbohidratos, a 35-37 °C, especialmente si se incuban en una atmósfera con dióxido de carbono al 5-7%. Algunas especies precisan la ausencia total de oxígeno para crecer⁷.

La clasificación de los estreptococos en función de la hemólisis, aunque tiene sus limitaciones, es un buen marcador para reconocer inicialmente los aislamientos clínicos. En agar sangre algunos aislados inducen un halo de hemólisis completa alrededor de la colonia (beta-hemólisis), otros inducen una zona de coloración verdosa (alfa-hemólisis), mientras que otros estreptococos no inducen ningún cambio (colonias no hemolíticas o gamma-hemolíticas). A su vez, dentro de esta clasificación, se distinguen varios serogrupos según la clasificación serológica de Lancefield, basada en los carbohidratos de la pared celular⁸. El grupo *bovis* pertenece al serogrupo D de Lancefield, que se define por crecer en presencia de bilis e hidrolizar la esculina. En la tabla 1 aparecen reflejadas las diferentes especies de

Tabla 2

Pruebas bioquímicas útiles en la identificación de las especies incluidas en el grupo de *Streptococcus bovis* implicadas en patología humana

	<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. pasteurianus</i>	<i>S. lutetiensis</i>	<i>S. infantarius</i>
Esculina	+	+	+	V
Manitol	+	-	-	-
Trealosa	+	+	-	-
Rafinosa	+	+	+	V
Melibiosa	-	+	-	+
Glucógeno	+	-	-	+
α -galactosidasa	+	+	+	+
β -galactosidasa	-	+	-	-
β -glucosidasa	-	+	+	V
β -glucuronidasa	-	+	-	-
β -manosidasa	-	+	-	-
Tanasa	+	-	-	-

V: variable.

este género y las principales pruebas bioquímicas que las caracterizan. Asimismo, en la tabla 2 se recogen las principales pruebas bioquímicas utilizadas en la identificación de las especies de *S. bovis* implicadas en patología humana.

En la actualidad, el grupo *S. bovis* ha pasado a ser considerado como un complejo y se denomina *Streptococcus bovis/equinus*. En él se incluyen tanto especies aisladas en infecciones en humanos (*Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus infantarius*) como en animales (*S. bovis*, *Streptococcus equinus*, *Streptococcus alactolyticus*).

Clásicamente, los aislados de *S. bovis* se han clasificados en función de sus características fenotípicas, distinguiéndose 2 biotipos en base a su habilidad (biotipo I) o no de fermentar el manitol (biotipo II). La aplicación de técnicas moleculares basadas en hibridación ADN-ADN y en la secuenciación del gen 16S rARN produjo el primer cambio en la clasificación de este complejo, describiéndose 3 nuevas especies: *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* y finalmente *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. A su vez se definieron 6 grupos diferentes dentro del complejo *S. bovis/equinus* en función de sus secuencias de ADN⁹. En la figura 1 se incluye un dendrograma de relación filogenética entre las diferentes especies de estreptococos basado en el gen 16S ARNr.

Tabla 1

Características fenotípicas de los principales grupos de *Streptococcus* spp.

Grupo	Voges-Proskauer	Esculina	Manitol	Sorbitol	Lactosa	Inulina	Hidrólisis arginina	Hidrólisis urea
<i>S. mitis</i>	-	V	-	V	+	V	V	-
<i>S. anginosus</i>	+	+	-	-	v	- ^b	+	-
<i>S. mutans</i>	-	+	+	+	+	+	-	+
<i>S. salivarius</i>	+	V	-	-	++	+	-	V
<i>S. bovis</i>	+	V	V	-	+	V	-	-

V: variable.

Grupo *S. mitis* agrupa las siguientes especies: *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. parasanguinis*, *S. gordonii*, *S. cristatus*, *S. oralis*, *S. infantis*, *S. peroris*, *S. australis*, *S. sinensis*, *S. orisratti*, *S. oligofermentans* y *S. massiliensis*.

Grupo *S. anginosus* agrupa las siguientes especies: *S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*.

Grupo *S. mutans* agrupa las siguientes especies: *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. criceti*, *S. rattii* y *S. downii*.

Grupo *S. salivarius* agrupa las siguientes especies: *S. salivarius*, *S. vestibularis* y *S. thermophilus*.

Grupo *S. bovis* agrupa las siguientes especies: *S. equinus*, *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus*, *S. infantarius* subsp. *infantarius*, *S. alactolyticus*, *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, y *S. lutetiensis*.

^a21-79% de la población positiva.

^b3% de la población positiva.

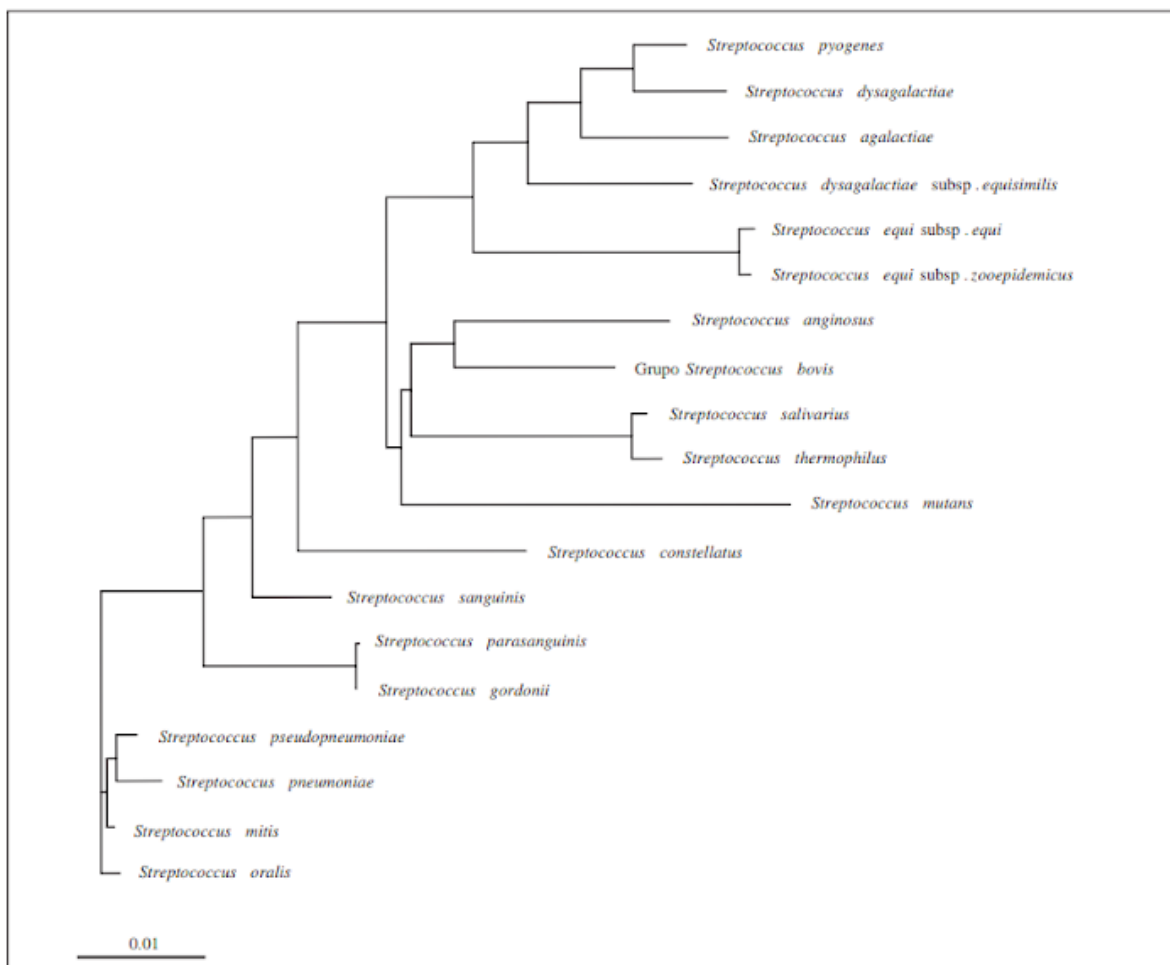


Figura 1. Dendrograma de relación filogenética basado en el gen 16S ARNr entre las diferentes especies de *Streptococcus*.

Cuando se utiliza el gen 16S rARN en la filogenia de las especies incluidas en *S. bovis*, el nivel de identidad obtenido oscila entre el 97,1 y el 99,8%, lo cual no permite diferenciar adecuadamente las distintas especies (fig. 2). Es por ello que, tras varios estudios, se aceptó el gen *sodA* como la mejor diana para identificar estos microorganismos, ya que presenta un mayor poder de discriminación. El gen *sodA* codifica una superóxido dismutasa dependiente del manganeso y basándonos en su secuencia de nucleótidos podemos diferenciar 5 grupos, que se corresponden con 5 especies distintas. Tras esta nueva reclasificación, *S. infantarius* subsp. *coli* pasó a denominarse *S. lutetiensis*, y *S. bovis* biotipo II.2 finalmente pasó a ser *S. pasteurianus*¹⁰ (fig. 2).

Aunque todavía hay poca experiencia, recientemente se ha propuesto la utilización de la espectrometría de masas con el sistema MALDI-TOF MS para la identificación de las especies del grupo *S. bovis*¹¹.

Las clasificaciones taxonómicas tan complejas suelen inducir a error y, a pesar de que en la literatura científica se aceptan los nuevos cambios, en la práctica clínica todavía no se han implantado adecuadamente, y coloquialmente el complejo se divide en los 2 biotipos clásicos. El biotipo I incluye *S. gallolyticus*, con 2 subespecies, *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* y *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus*; y el

biotipo II agrupa aislados más heterogéneos y se divide en biotipo II.1, que incluye a *S. infantarius* subsp. *coli* y *S. lutetiensis*, y biotipo II.2, que se corresponde con *S. pasteurianus* (fig. 2).

Importancia clínica del grupo *Streptococcus bovis*

Todas las especies integrantes del complejo *S. bovis* pueden causar bacteriemia y endocarditis infecciosa en adultos, y además es conocida su asociación con el cáncer de colon. La incidencia de adenomas y adenocarcinomas de colon en los pacientes que han presentado bacteriemia o endocarditis por este microorganismo varía ampliamente entre el 6 y el 67%¹². Sin embargo, la importancia de la identificación a nivel de subespecie radica en que hay asociaciones con diversas patologías específicas.

Así, la infección por *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (biotipo I), especialmente la endocarditis, presenta una mayor asociación con lesiones malignas y premalignas en colon. Por ello, numerosos protocolos de estudio de endocarditis infecciosa incluyen la exploración mediante colonoscopia para descartar la presencia de procesos oncológicos¹³. Recientemente, la infección por esta subespecie también se ha vinculado con procesos neoplásicos en otras localizaciones del tracto digestivo (páncreas, vesícula biliar, duodeno, etc.), con enfer-



Figura 2. Árboles filogenéticos basados en los genes 16S ARNr y *sodA* de las especies incluidas en el complejo *Streptococcus bovis*. Nótese la diferencia en las escalas de distancia.

medades intestinales no tumorales e incluso con neoplasias extradi-gestivas, como las hematológicas¹⁴.

La asociación estadística entre bacteriemia y endocarditis causada por *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* es del 94%, mientras que con el biotipo II es tan solo del 18%. A su vez, la asociación entre bacteriemia y cáncer de colon es del 71% para el biotipo I y del 17% para el biotipo II¹⁵. La coincidencia entre la presencia en el colon de *S. bovis* biotipo II y otra patología extradi-gestiva es menos conocida, y los escasos trabajos publicados relacionan la bacteriemia con el desarrollo de infecciones del tracto biliar y cirrosis¹⁶.

Patogenia

Alrededor de un 65% de la población mayor de 65 años presenta un elevado riesgo de padecer cáncer de colon, lo que indica la necesidad de un diagnóstico precoz¹⁷. Los escasos estudios sobre las tasas de colonización por este microorganismo en individuos sanos señalan cifras que oscilan entre el 2,5 y el 16%, mientras que en los pacientes con cáncer colorrectal las tasas de colonización son 5 veces más elevadas¹². De todas las especies del grupo, *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* es la más frecuente y se asocia con el cáncer de colon¹⁸.

Los mecanismos bacterianos implicados en el desarrollo de la oncogénesis que se han postulado son: alteraciones fisiológicas en el hospedador, como inflamación, linfoproliferación e inducción de hormonas que incrementan la proliferación de las células, y un efecto directo sobre las células o a través de la producción de metabolitos tóxicos¹⁹.

Alteraciones en el intestino debidas al cáncer de colon o la presencia de pólipos pueden afectar al flujo del contenido intestinal, provocando la acumulación de materia fecal muy próxima a las células epiteliales y al tumor. En el colon, esta materia es metabólicamente pobre, pero muy rica en carbohidratos y taninos, los cuales pueden ser degradados por *S. bovis*²⁰. Este ambiente es muy favorable para la proliferación de *S. gallolyticus* y, a su vez, el resto de microorganismos son inhibidos por los polifenoles alimentarios. La proliferación en el lumen intestinal, junto con la alteración del epitelio de la mucosa, puede favorecer la traslocación de la bacteria y su paso al torrente sanguíneo, lo que provoca la aparición de endocarditis.

Con relación a la asociación con el cáncer colorrectal, lo que aún no está claro es si la colonización intestinal es la causa o la consecuencia del proceso oncológico. En este sentido, *S. gallolyticus* posee

una cápsula polisacáridica que lo protege de la respuesta inmune, y junto con sus proteínas de superficie y los *pili* favorecen su adherencia al endotelio celular como paso preliminar en el desarrollo de la endocarditis infecciosa²¹. Recientemente se ha estudiado la interacción de *S. gallolyticus* con las células endoteliales humanas. Aunque se ha demostrado una gran variabilidad entre diferentes aislados, se ha comprobado que presenta una gran capacidad de adherencia e invasión a las células endoteliales, así como la capacidad para formar biopelículas²².

La secuenciación completa del genoma de *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* ha ayudado a identificar los factores genéticos implicado en la patogenia y adhesión de este microorganismo al endotelio celular, que hasta este momento no estaban demasiado claros. Algunas de estas propiedades destacables son su habilidad para degradar tanninos y otros compuestos tóxicos, y su capacidad para hidrolizar las sales biliares y así eludir su efecto inhibitorio. También la presencia de una cápsula extracelular, importante en el proceso de adhesión de la bacteria y evasión del sistema inmune, su síntesis de polisacáridos y mucopolisacáridos que favorecen la adhesión de la bacteria e hipotéticamente la formación de biofilm, y, por último, que algunas cepas pueden expresar diversas proteínas de superficie y *pili*, relacionadas con la colonización y la virulencia, igualmente²³.

Todavía está en estudio la posible utilización de anticuerpos monoclonales contra los *pili* de *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* para la detección en fases tempranas y monitorización del desarrollo del cáncer²⁴.

Sensibilidad antibiótica de *Streptococcus bovis*

En general, los aislados del complejo *S. bovis* son más sensibles a las penicilinas que otros microorganismos de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* debido a la mayor afinidad de los β -lactámicos por las proteínas fijadoras de penicilina²⁵. Es por ello por lo que se consideran antimicrobianos de elección, tanto en endocarditis como en la bacteriemia. No obstante, en este tipo de infecciones es recomendable añadir, al menos inicialmente, un aminoglucósido para obtener una sinergia bactericida, por lo general gentamicina (1 mg/kg/8 h por vía intravenosa [i.v.] o intramuscular). Otros regímenes de tratamiento incluyen la asociación con ceftriaxona (2 g/día i.v.), netilmicina o gentamicina. La sensibilidad de *S. bovis* a las cefalosporinas los diferencia de otros cocos grampositivos que expresan el antígeno D de Lancefield, como los enterococos.

S. bovis también suele ser sensible a rifampicina y a vancomicina. Esta última es una buena opción en pacientes con alergia a β -lactámicos (a dosis de 15 mg/kg/12 h i.v. durante 4 semanas)²⁶. Dado el escaso número de aislados descritos con resistencia a los glucopéptidos, la identificación de cepas con estas características requiere una confirmación posterior. Recientemente, Gómez-Garcés et al²⁷ han detectado resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina en un aislado de un hemocultivo de un paciente ingresado en el Hospital Universitario de Móstoles, en Madrid. Hasta la fecha se habían descrito cepas de *S. bovis* que presentan fenotipo de resistencia a glucopéptidos VanB en heces de un paciente²⁸ y 4 aislados procedentes de las heces de un ternero, que presentaron tanto el fenotipo VanA como VanB²⁹.

La daptomicina presenta también una buena actividad frente a *S. bovis*, con valores de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) modales de 0,03 mg/l y siempre \leq 0,12 mg/l³⁰. Por contra, en algunas series se han encontrado porcentajes de resistencias importantes a varios antimicrobianos, como las tetraciclinas (78%), los macrólidos (59%), la clindamicina (50%), la estreptomina y la kanamicina (-35%)³¹. En nuestro país, en un estudio reciente, también se han encontrado resistencias a eritromicina (45,6%), clindamicina (27,7%) y telitromicina (4%)³². En cuanto a las quinolonas, conviene recordar que hay altos niveles de resistencias a las más antiguas, como ciprofloxacino, pero las más recientes, como moxifloxacino, presentan mejor actividad³³.

Por último, tigeciclina muestra también una buena actividad frente a *S. bovis*, con valores de CMI \leq 0,25 mg/l³⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Noble CJ. Carriage of group D streptococci in the human bowel. *J Clin Pathol*. 1978;31:1182-6.
- Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:2095-103.
- McCoy W, Manson JM. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J Med Assoc State Ala*. 1951;21:162-6.
- Hoppes WL, Lener PI. Nonenterococcal group-D streptococcal endocarditis caused by *Streptococcus bovis*. *Ann Intern Med*. 1974;81:588-93.
- Bolej A, Van Gelder M, Swinkels D, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:870-8.
- Tripodi MF, Adinolfi LE, Ragone E. *Streptococcus bovis* endocarditis and its association with chronic liver diseases: underestimated risk factor. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1394-400.
- Hardie JM. Genus *Streptococcus* Rosenbach 1984, 22AL. En: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 2. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1986. p.1043-71.
- Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exper Med*. 1933;57:571-95.
- Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PA, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *Streptococcus gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003;53:631-45.
- Poyart C, Quesne G, Trieu-Cout P. Taxonomic dissection of the *Streptococcus bovis* group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (*sodA*) sequences: reclassification of *Streptococcus infantarius* subsp. *coli* as *S. lutetiensis* sp. nov. and *Streptococcus bovis* biotype II2 as *Streptococcus pasteurianus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002;52:1247-55.
- Hinse D, Vollmer T, Erhard M, Welker M, Moore E, Kleesiek K, et al. Differentiation of species of the *Streptococcus bovis/equinus*-complex by MALDI-TOF Mass Spectrometry in comparison to *sodA* sequence analyses. *Syst Applied Microbiol*. 2011;34:52-7.
- Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med*. 1977;297:800-2.
- Gupta A, Mandani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis: a silent sign for colonic tumour. *Clorectal Dis*. 2010;12:164-71.
- Gold JS, Bayar S, Salem SS. Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch Surg*. 2004;139:760-5.
- Abdulmir AS, Hafidh RR, Abu Bakar F. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: The nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011;30:11.
- Corredoira J, Alonso MP, Coira A, Varela J. Association between *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis* II/1) bacteremia and noncolonic cancer. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1570.
- Rougier P, Mitry E. Epidemiology, treatment and chemoprevention in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 2:3-5.
- Burns CA, McCaughey R, Lauter CB. The association of *Streptococcus bovis* fecal carriage and colon neoplasia: possible relationship with polyps and their premalignant potential. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:42-6.
- Mager DL. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *J Transl Med*. 2006;4:14.
- O'Donovan I, Brooker JD. Effect of hydrolysable and condensed tannins on growth, morphology and metabolism of *Streptococcus gallolyticus* (*S. caprinus*) and *Streptococcus bovis*. *Microbiol*. 2001;147:1025-33.
- Hinse D, Vollmer T, Rückert C, Blom J, Kalinowski J, Knabbe C, et al. Complete genome and comparative analysis of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, an emerging pathogen of infective endocarditis. *BMC Genomics*. 2011;12:400.
- Vollmer T, Hinse D, Kleesiek K, Dreier J. Interactions between endocarditis-derived *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* isolates and human endothelial cells. *BMC Microbiol*. 2010;10:78.
- Rusniok C, Couvé E, Da Cunha V, El Gana R, Zidane N, Bouchier C, et al. Genome sequence of *Streptococcus gallolyticus*: insights into its adaptation to the bovine rumen and its ability to cause endocarditis. *J Bacteriol*. 2010;192:2266-76.
- Bolej A, Roelofs R, Danne C, Bellais S, Dramsi S, Kato I, et al. Selective antibody response to *Streptococcus gallolyticus* pilus proteins in colorectal cancer patients. *Cancer Prev Res*. 2012;6:260-5.
- Williamson R, Calderwood SB, Moellering RC Jr, Tomasz A. Studies on the mechanism of intrinsic resistance to β -lactam antibiotics in group D streptococci. *J Gen Microbiol*. 1983;129:813-22.
- Puerto Alonso JL, Asencio Méndez C, Gómez Rodríguez F. *Streptococcus bovis*: Un patógeno emergente. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:349-51.

27. Gómez-Garcés JL, Gil Y, Burillo A, Wilhelmi I, Palomo M. Cuadros clínicos asociados a bacteriemia causada por las nuevas especies incluidas en el antiguo grupo de *Streptococcus bovis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30:175-9.
28. Poyart C, Pierre C, Quesne G, Fron B, Berche B, Trieu-Cuot P. Emergence of vancomycin resistance from the genus *Streptococcus*: characterization of a VanB transferable determinant in *Streptococcus bovis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:24-9.
29. Mevius Dik, Devriese L, Butaye P, Vandamme P, Verschure M, Veldman K. Isolation of glycopeptides resistant *Streptococcus gallolyticus* strains with *vanA*, *vanB* and both *vanA* and *vanB* genotypes from faecal samples of veal calves in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:275-6.
30. Streit JM, Steenbergen JN, Thorne GM, Alder J, Jones RN. Daptomycin tested against 915 bloodstream isolates of *viridans* group streptococci (eight species) and *Streptococcus bovis*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:574-8.
31. Leclercq R, Huet C, Picherot M, Trieu-Cuot P, Poyart C. Genetic basis of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*). *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1646-8.
32. Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C, Culebras E, Picazo JJ. *In vitro* activity of telithromycin against *viridans* group streptococci and *Streptococcus bovis* isolated from blood: antimicrobial susceptibility patterns in different groups of species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:820-3.
33. Hoogkamp-Korstanje JA, Roelofs-Willemsse J. Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin against Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:31.
34. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (*bovis*) and *viridans* group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:333-6.



Antitumor mechanisms of bifidobacteria

[Hongyun Wei](#),¹ [Linlin Chen](#),² [Guanghui Lian](#),² [Junwen Yang](#),² [Fujun Li](#),² [Yiyu Zou](#),² [Fanggen Lu](#),¹ and [Yani Yin](#)²

¹Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, P.R. China

²Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, P.R. China

Correspondence to: Dr Yani Yin, Department of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, 87 Xiangya Road, Changsha, Hunan 410008, P.R. China, E-mail: yyn_4711@163.com

Professor Fanggen Lu, Department of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital, Central South University, 139 Renmin Road, Changsha, Hunan 410011, P.R. China, E-mail: lufanggenyao@163.com

Received 2016 Aug 10; Accepted 2018 Jan 5.

Copyright © 2018, Spandidos Publications

Abstract

Cancer remains one of the most common causes of mortality globally. Chemotherapy, one of the major treatment strategies for cancer, primarily functions by targeting the cancer cells and affecting them physiologically, but also affects normal cells, which is a major concern at present. Therefore, adverse effects of chemotherapy drugs, including myelosuppression and liver and kidney damage, are of concern. Now, microbial products have attracted attention in cancer treatment research. Notably, carcinogenesis is considered to be associated with microbial dysbiosis, particularly the positive antitumor effects of bifidobacteria. Although there remains a substantial amount to be understood about the regulation of bifidobacteria, bifidobacteria remain an attractive and novel source of cancer therapeutics. The present review focuses on introducing the latest information on the antitumor effects of bifidobacteria and to propose future strategies for using bifidobacteria in the development of cancer therapeutics.

Keywords: cancer, bifidobacteria, antitumor

1. Introduction

Bifidobacterial species are part of the normal human microflora, and exert probiotic effects in humans (1). Previously, several studies reported that bifidobacteria exhibit certain antitumor effects on the development of cancer (2–4). It may work through the mechanisms of fermentation (5), biotransformation (6) and strengthening the intestinal barrier (7), and may potentially function as a treatment method (Fig. 1). For example, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum* and *Bifidobacterium longum* strains isolated from breastfed infants were associated with the fermentation

of caprine milk oligosaccharides (8). Owing to the expression of β -galactosidases (9), they were able to utilize 3'- and 6'-sialyl-lactose as growth substrates when they were included as the only carbon source (8).

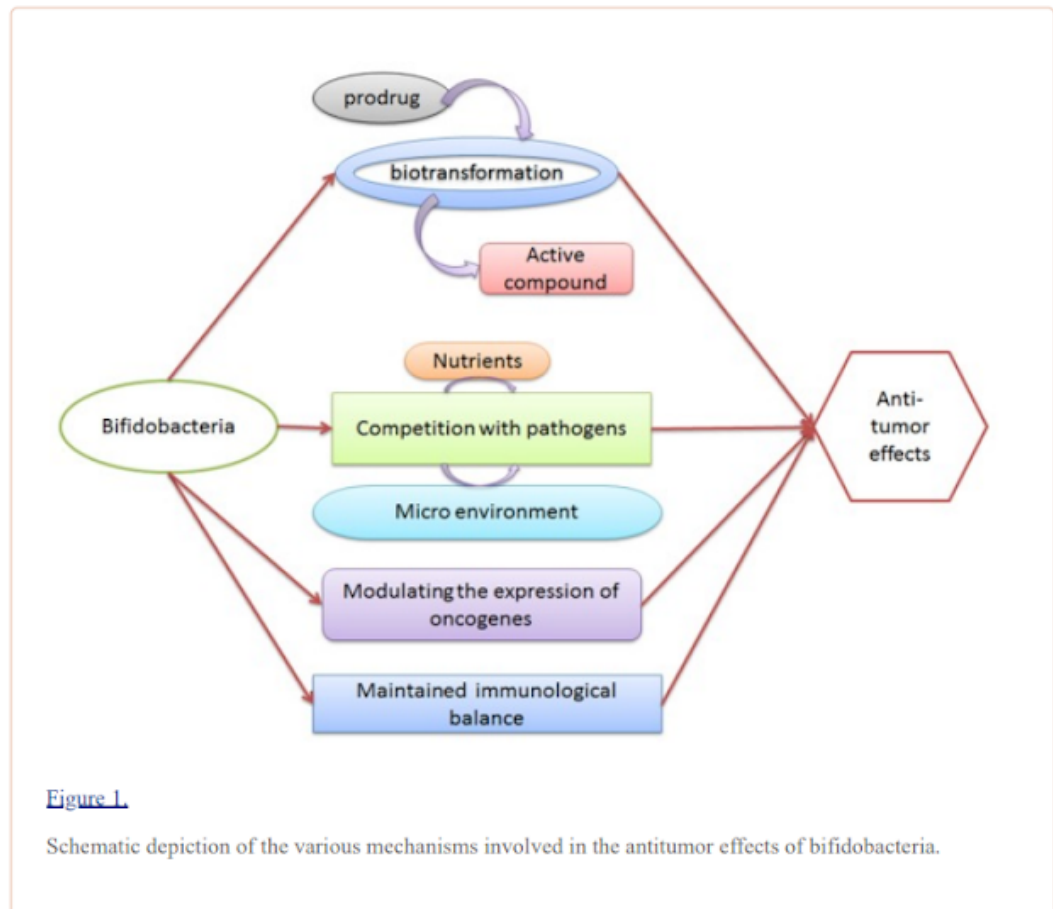


Figure 1.

Schematic depiction of the various mechanisms involved in the antitumor effects of bifidobacteria.

Apart from their fermentation function, bifidobacteria may also serve an important function in bioconversion, as they may convert ginsenoside into a deglycosylated form under controlled conditions (10). Furthermore, they affect the composition of gut microbiota; for example, *B. breve* UCC2003 exhibited growth properties in a mucin-based medium only in the presence of *B. bifidum* PRL2010, which was demonstrated to metabolize mucin (11). Additionally, the production of specific molecules secreted by *B. bifidum* prevented adhesion attachment and invasion by food-borne pathogens (12). Lactic acid bacteria, including bifidobacteria, were revealed to exert chemopreventative effects on colon, bladder, liver, breast and gastric cancer types (13). The present review discusses the mechanisms involved in the antitumor effect of bifidobacteria.

2. Biotransformation function

Biotransformation is among one of the mechanisms by which bifidobacteria exhibit antitumor effects. Essentially, biotransformation function is fulfilled by the conversion of a compound into a usable energy source via a biological process. High numbers of *Bifidobacterium* may be involved in enterolactone production, which has antitumor effects (14). *Bifidobacterium* spp. may ferment

polyunsaturated fatty acid (linoleic acid) into pectic oligosaccharides (POS), which may delay the development of leukemia and associated cachexia in mice, and, consequently, POS may increase the amount of *Bacteroides* spp. (15).

Bifidobacteria may also metabolize certain drugs into therapeutically active compounds against a tumor *in vitro* (6), including lapachol and 5-fluorocytosine. Oliveira Silva *et al* (16) performed experiments using two probiotic strains from the human gut: *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus acidophilus*. Each of them was incubated with lapachol, an anticancer drug, for 12 h in an anaerobic atmosphere at 37°C (16). The culture broths were extracted twice using ethyl acetate, prior to analysis of the chemical profiles of all crude extracts by an injection of 20 µl of all crude extracts (tests and controls) from the culture broths at 1 mg·ml⁻¹ using reversed-phase high-performance liquid chromatography. A total of 10⁶ colony-forming units (CFU)/ml of bifidobacteria was able to convert lapachol into an active compound against breast cancer cell at 37°C in an anaerobic atmosphere (16).

Additionally, they may convert nontoxic prodrugs into therapeutically active compounds based on the expression of certain enzymes, including cytosine deaminase (17). This enzyme has the ability to convert the nontoxic prodrug 5-fluorocytosine into 5-fluorouracil, which may inhibit the proliferation of carcinoma cells (18). An antitumor drug named ginsenoside Rb1 may be metabolized into the bioactive compound K when incubated with *Bifidobacterium* spp. (19). Furthermore, the gut microbiota was additionally analyzed in people with differing levels of ginsenoside Rb1 degradation into compound K (6). A total of 5 samples with fecal activity potentially metabolizing ginsenoside Rb1 to compound K (FPG) and 5 samples with fecal activity not metabolizing ginsenoside Rb1 to compound K (FNG) were selected from a pool of 100 patients, and the fecal microbiota were analyzed using 16S ribosomal RNA gene pyrosequencing. It was revealed that the population levels of *Bifidobacterium* were substantially increased in the FPG group (6). Additionally, lactic fermentation with *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* may enhance the antitumor cell proliferation effect of soymilk against HT-29 and Caco-2 colorectal cancer (CRC) cell lines (5).

Bifidobacterium additionally serves a notable function in drug metabolism *in vivo*, as the consumption of a mixture of goat probiotics, including bifidobacteria, was associated with a decrease in fecal putrescine (a cancer biomarker) and the reduction of mutagen fecal concentration, including benzo(α)pyrene [B(α)P], which is involved in the onset of CRC (20). Bifidobacteria demonstrated a strong anti-mutagenic effect on B(α)P (21), indicating its function in the prevention of CRC. In addition, the expression and secretion of signal peptides improved the therapeutic effects of bifidobacteria (22). *B. longum* subsp. *infantis* exhibited sustainable antitumor growth activity via downregulating peroxiredoxin-1 through the nuclear factor-κB signaling pathway in a rodent bladder cancer model (23). A previous study by Xiao *et al* (24) used *B. longum* subsp. *infantis* thymidine kinase (TK) to treat tumor-bearing nude mice, and revealed that *B. longum* subsp. *infantis* TK resulted in substantially effective antitumor activity and a stronger apoptotic response through intrinsic and extrinsic apoptotic pathways compared with normal saline, *B. longum* subsp. *infantis* or *B. longum* subsp. *infantis*/pGEX-1λT treatment. A previous observation noted that the dietary administration of lyophilized cultures of *B. longum* suppressed colon and mammary carcinogenesis in laboratory animal models (25). Furthermore, aberrant crypt foci (ACF) may be recognized as early neoplastic lesions, particularly large ACF (26); and ACF induced by azoxymethane were revealed to be decreased in animals fed with *B. longum* (27). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* may prevent colon carcinogenesis through inhibiting the formation of large ACF in mice colons (4). Another study revealed that the combined administration of *B. animalis* subsp. *lactis* and *Lactobacillus rhamnosus* with inulin in rats was able to decrease the occurrence of azoxymethane-induced malignant tumor types (28). A selenium-enriched *B. longum* strain may significantly inhibit tumor growth in tumor-bearing

mice compared with negative control mice fed with 13% defatted milk (29). Three cell wall preparations from *B. longum* subsp. *infantis* revealed a high activity in tumor suppression and tumor regression tests on mice (30).

3. Competitive characteristics of bifidobacteria in a cancer microenvironment

Bifidobacterium has an apparent competitive advantage in the cancer microenvironment. The administration of *B. longum* resulted in a decrease in fecal pH, enabling the bacteria to outcompete commensal intestinal bacteria (31). The probiotic strain *B. breve* B632 possessed the ability to inhibit gas-producing coliforms, as observed when lowering of the amount of Enterobacteriaceae after 18 h of cultivation with *B. breve* B632-supplemented microbiota cultures, which accounted for 64% of bifidobacteria at the steady state, compared with in control cultures (32). Another study revealed that *B. breve* B632 and *B. breve* BR03 are able to inhibit certain gram-negative bacteria *in vitro* in order to integrate into the intestinal microbiota of children (33). Following feeding with a suspension containing 1×10^8 live cells of *B. breve* B632 or *B. breve* BR03 daily for 21 days, a significant increase in total fecal bifidobacterial numbers and a parallel decrease in total coliforms was observed compared with the intestinal microbiota of children at the beginning of that study (33).

Secondly, the competitive exclusion of pathogenic microbiota by probiotics includes the competition for nutrients and adhesion at the intestinal mucosa. It has been reported that probiotics compete for limited nutrients available at the distal colon and grow at the expense of other bacteria (34–36). Non-pathogens may compete with pathogens by altering pH and inducing metabolic changes (37,38). Vaginal lactobacilli may produce biosurfactants that are composed of a mixture of proteins, lipids and carbohydrates that help to displace dense mixed cultures of uropathogenic *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* (39,40). The mechanism involved in anti-mutagenic activities is the ability of bifidobacteria to bind to the mutagens of microbial cells (41).

Thirdly, certain *Lactobacillus* strains may produce substances that kill or inhibit the growth of pathogens, including bacteriocins. Bacteriocins are molecules that may interfere with the cell wall structure and biosynthesis, forming pores in the target bacterial membrane resulting in permeabilization (42). In addition, lactobacilli may also produce hydrogen peroxide (H_2O_2), which has the potential to kill pathogens in the vagina via the production of free radicals (43), while they protect themselves from the toxic accumulation of H_2O_2 through the production of Fe^{3+} -activated extracellular peroxidase (44).

Finally, bifidobacteria have also been demonstrated to exhibit anti-mutagenic activities against heterocyclic amines, N-nitroso compounds and aflatoxins (45,46).

4. Gene and cytokine modulation: Cementing the function of the intestinal barrier

Bifidobacteria also exhibit antitumor effects via altering the expression of cancer-associated genes and cytokines. *B. longum* may suppress azoxymethane-induced colonic tumor types, and this effect was associated with a decrease in colonic mucosal proliferation and ornithine decarboxylase and ras-p21 activity (25,47,48). Animal studies have demonstrated that probiotic preparations consisting of bifidobacteria are able to decrease the activity of procarcinogenic enzymes, including *B. bifidum*, which may decrease the activity of β -glucosidase (49), and *B. longum*, which was revealed to lower β -glucosidase and β -glucuronidase activity (50). In addition, microbiota-associated inflammatory processes may contribute to carcinogenesis in the affected organs. For example, chronic *Helicobacter pylori* infection results in gastric cancer, and hepatitis B virus results in hepatic cancer (51,52).

However, the question of how they promote colon tumor formation remains unanswered. Patients with CRC exhibit bacteria adhering to tumor tissue (53) and have indirect evidence of bacterial invasion (54,55). Human gut commensal bifidobacteria strains have the ability to adhere to human epithelial cells (56). Exposure of *B. longum* subsp. *infantis* to human milk oligosaccharides resulted in an

increased ability to adhere to intestinal cells and increase the expression of the anti-inflammatory cytokine interleukin (IL)-10 (57–59). In an animal model of post-infectious irritable bowel syndrome, which was established by infection with *Trichinella spiralis* for 8 weeks, *B. longum* intervention may increase the expression level of NLR family pyrin domain-containing 3 inflammasome and the downstream cytokines IL-8 and IL-1 β (60). For immune cells, *B. longum* BB536 serves an important function in the development and maturation of the immune system. Interferon γ (IFN- γ) secreting cells and the proportion of IFN- γ /IL-4 secreting T helper (Th) cells (Th1/Th2) were increased in newborn infants supplemented with *B. longum* BB536 (61). Wu *et al* (62) explored the immunological mechanism of colonic carcinogenesis using enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* (ETBF) and revealed a signal transducer and activator of transcription 3- and Th17-dependent pathway used in inflammation-induced cancer by ETBF. The beneficial effects of probiotics are thought to maintain the balance between types of T cell responses including T regulatory (Treg) and Th17 responses. The beneficial effects of probiotics are thought to keep balance between types of T cell response such as T regulatory (Treg) and Th17 responses (63,64). Th17 cells serve a key function in inducing tissue inflammation in autoimmune disease (65), and Treg cells function as master regulators of the immune response (66). However, *B. animalis* subsp. *lactis* was demonstrated to increase forkhead box P3+ mRNA, which defines the Treg lineage and expression in peribronchial lymph nodes, suggesting the induction of Treg cells by this strain (67). *Bifidobacterium*-treated mice revealed significantly limited tumor growth in comparison with non-*Bifidobacterium*-treated counterparts, which was accompanied by the induction of tumor-specific T cells in the periphery and an increased accumulation of antigen-specific cluster of differentiation 8 (CD8)⁺ T cells within the tumor (68).

Furthermore, the therapeutic effect of *Bifidobacterium* feeding was abrogated in CD8-depleted mice, indicating that the therapeutic effect of bifidobacteria on a tumor was dependent on antitumor immunity activity (68). In a study by Yin *et al* (69), *B. longum* was transfected by electroporation with pBV22210 containing IL-2 (*B. longum*-pBV22210-IL-2), and its inhibitory effect on transplanted tumor types in mice was examined. When cyclophosphamide was combined with *B. longum*-pBV22210-IL-2, the survival times of the mice were longer compared with any of them alone, indicating that *B. longum*-pBV22210-IL-2 has potent antitumor effects that may be enhanced when combined with chemotherapeutic drugs (69). Subjects using non-steroidal anti-inflammatory drugs compared with non-users had reduced numbers of *Collinsella* spp. and *Roseburia* spp., which are associated with the development of CRC (70). This means these bacteria require inflammatory niches to colonize the bowel wall (71). Therefore, an intact mucosa barrier is the key to protection from CRC development. First, *Bifidobacterium* may stabilize claudins at tight junctions (72). The administration of *B. longum* subsp. *infantis* BB-02 (3×10^6 CFU in 20 μ l) may decrease intestinal permeability in a necrotizing enterocolitis mice model by upregulating the expression of occludin and claudins 2, 4 and 7 (72). This function was also observed in enterocyte-like human colon adenocarcinoma cells and T84 cells (59,73). Secondly, bifidobacteria may affect mucosal metabolism and function, and be involved in colon cancer development via altering the expression of the intestinal differentiation factors, including Hes family basic helix-loop-helix (BHLH) transcription factor 1, atonal BHLH transcription factor 1 and Krüppel-like factor 4, which govern goblet cells (74).

5. Future treatment prospects using bifidobacteria

As bifidobacteria are non-pathogenic and anaerobic, and may selectively localize and proliferate in a hypoxic environment in a number of solid tumor types (75), transfected or constructed bifidobacteria as a novel delivery system for specific genes is a promising therapeutic method for treating a tumor. For example, vascular angiogenesis is required for the growth and metastasis of a tumor (76). *B. longum* subsp. *infantis* transfected with *fms*-like tyrosine kinase receptor, a receptor for vascular endothelial growth factor, was verified to exert a potential effect on Lewis lung carcinoma in mice (77). Additionally, tumstatin (Tum) is an endogenous angiogenesis inhibitor (78). Wei *et al* (79) developed a

delivery system for Tum using engineered *B. longum* (BL-Tum), used them to treat tumor-bearing mice, and revealed that the tumor in the BL-Tum group grew slowly with no metastasis observed. In another study, Nakamura *et al* (18) transfected *B. longum* with the plasmid Pbles100-S-eCD, which included the gene encoding cytosine deaminase. This transfected *B. longum*, which produced active cytosine deaminase that converted 5-fluorocytosine into 5-fluorouracil in hypoxic solid tumor types, resulted in 5-fluorouracil concentrations increasing proportionally with the number of the bacilli (with a baseline of 10^3 CFU/ml). A similar study observed similar results in *B. longum* subsp. *infantis* (80).

6. Conclusion

In the present review, the role of bifidobacteria in the development of cancer was summarized, as transfected *Bifidobacterium* have been used to treat tumors in animal models (81). In the future, this novel technology may contribute to the discovery of treatment methods with fewer adverse effects for patients with cancer. However, further investigation of the use of bifidobacteria in the prevention and treatment of cancer is warranted.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

The present study was supported by the National Natural Science Foundation of China (grant nos. 81300270 and 81470801).

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Authors' contributions

LC and HW collected the data and wrote the manuscript. GL, JY and FLi collected the data. YZ and FLu analyzed the data. YY conceived the idea for the study and revised the manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Bottacini F, van Sinderen D, Ventura M. Omics of bifidobacteria: Research and insights into their health-promoting activities. *Biochem J.* 2017;474:4137–4152. doi: 10.1042/BCJ20160756. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Biarc J, Nguyen IS, Pini A, Gossé F, Richert S, Thiersé D, Van Dorsselaer A, Leize-Wagner E, Raul F, Klein JP, Schöller-Guinard M. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*) *Carcinogenesis.* 2004;25:1477–1484. doi:

10.1093/carcin/bgh091. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Wei C, Xun AY, Wei XX, Yao J, Wang JY, Shi RY, Yang GH, Li YX, Xu ZL, Lai MG, et al. Bifidobacteria expressing tumstatin protein for antitumor therapy in tumor-bearing mice. *Technol Cancer Res Treat*. 2016;15:498–508. doi: 10.1177/1533034615581977. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Liboredo JC, Anastácio LR, Pelúzio Mdo C, Valente FX, Penido LC, Nicoli JR, Correia MI. Effect of probiotics on the development of dimethylhydrazine-induced preneoplastic lesions in the mice colon. *Acta Cir Bras*. 2013;28:367–372. doi: 10.1590/S0102-86502013000500008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Lai LR, Hsieh SC, Huang HY, Chou CC. Effect of lactic fermentation on the total phenolic, saponin and phytic acid contents as well as anti-colon cancer cell proliferation activity of soymilk. *J Biosci Bioeng*. 2013;115:552–556. doi: 10.1016/j.jbiosc.2012.11.022. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Kim KA, Jung IH, Park SH, Ahn YT, Huh CS, Kim DH. Comparative analysis of the gut microbiota in people with different levels of ginsenoside Rb1 degradation to compound K. *PloS One*. 2013;8:e62409. doi: 10.1371/journal.pone.0062409. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Schroeder BO, Birchenough GMH, Stahlman M, Arike L, Johansson MEV, Hansson GC, Bäckhed F. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe*. 2018;23:27–40.e7. doi: 10.1016/j.chom.2017.11.004. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Thum C, Roy NC, McNabb WC, Otter DE, Cookson AL. In vitro fermentation of caprine milk oligosaccharides by bifidobacteria isolated from breast-fed infants. *Gut Microbes*. 2015;6:352–363. doi: 10.1080/19490976.2015.1105425. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

9. Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, Yoshida E, Katayama T, Yamamoto K, Kumagai H, Ashida H, Hirose J, Kitaoka M. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *J Biol Chem*. 2011;286:34583–34592. doi: 10.1074/jbc.M111.248138. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

10. Ku S, You HJ, Park MS, Ji GE. Effects of ascorbic acid on α -l-arabinofuranosidase and α -l-arabinopyranosidase activities from RD47 and its application to whole cell bioconversion of ginsenoside. *J Korean Soc Appl Biol Chem*. 2015;58:857–865. doi: 10.1007/s13765-015-0113-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Egan M, Motherway MO, Kilcoyne M, Kane M, Joshi L, Ventura M, van Sinderen D. Cross-feeding by *Bifidobacterium breve* UCC2003 during co-cultivation with *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 in a mucin-based medium. *BMC Microbiol*. 2014;14:282. doi: 10.1186/s12866-014-0282-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Bayoumi MA, Griffiths MW. In vitro inhibition of expression of virulence genes responsible for colonization and systemic spread of enteric pathogens using *Bifidobacterium bifidum* secreted molecules. *Int J Food Microbiol*. 2012;156:255–263. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.034. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Kim JE, Kim JY, Lee KW, Lee HJ. Cancer chemopreventive effects of lactic acid bacteria. *J Microbiol Biotechnol*. 2007;17:1227–1235. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

14. Oikarinen S, Heinonen S, Karppinen S, Mättö J, Adlercreutz H, Poutanen K, Mutanen M. Plasma enterolactone or intestinal *Bifidobacterium* levels do not explain adenoma formation in multiple intestinal neoplasia (Min) mice fed with two different types of rye-bran fractions. *Br J Nutr*.

2003;90:119–125. doi: 10.1079/BJN2003883. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Bindels LB, Neyrinck AM, Salazar N, Taminiou B, Druart C, Muccioli GG, Francois E, Blecker C, Richel A, Daube G, et al. Non digestible oligosaccharides modulate the gut microbiota to control the development of leukemia and associated cachexia in mice. *PLoS One*. 2015;10:e0131009. doi: 10.1371/journal.pone.0131009. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Silva Oliveira E, de Carvalho Cruz T, Parshikov IA, dos Santos Alves R, Emery Silva F, Furtado Jacometti Cardoso NA. Cytotoxicity of lapachol metabolites produced by probiotics. *Lett Appl Microbiol*. 2014;59:108–114. doi: 10.1111/lam.12251. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Hidaka A, Hamaji Y, Sasaki T, Taniguchi S, Fujimori M. Exogenous cytosine deaminase gene expression in *Bifidobacterium breve* I-53-8w for tumor-targeting enzyme/prodrug therapy. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71:2921–2926. doi: 10.1271/bbb.70284. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Nakamura T, Sasaki T, Fujimori M, Yazawa K, Kano Y, Amano J, Taniguchi S. Cloned cytosine deaminase gene expression of *Bifidobacterium longum* and application to enzyme/pro-drug therapy of hypoxic solid tumors. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002;66:2362–2366. doi: 10.1271/bbb.66.2362. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Bae EA, Park SY, Kim DH. Constitutive beta-glucosidases hydrolyzing ginsenoside Rb1 and Rb2 from human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull*. 2000;23:1481–1485. doi: 10.1248/bpb.23.1481. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Apás AL, Dupraz J, Ross R, González SN, Arena ME. Probiotic administration effect on fecal mutagenicity and microflora in the goat's gut. *J Biosci Bioeng*. 2010;110:537–540. doi: 10.1016/j.jbiosc.2010.06.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Lo PR, Yu RC, Chou CC, Huang EC. Determinations of the antimutagenic activities of several probiotic bifidobacteria under acidic and bile conditions against benzo[a]pyrene by a modified Ames test. *Int J Food Microbiol*. 2004;93:249–257. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2003.11.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Osswald A, Westermann C, Sun Z, Riedel CU. A phytase-based reporter system for identification of functional secretion signals in bifidobacteria. *PLoS One*. 2015;10:e0128802. doi: 10.1371/journal.pone.0128802. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Jiang L, Xiao X, Ren J, Tang Y, Weng H, Yang Q, Wu M, Tang W. Proteomic analysis of bladder cancer indicates Prx-I as a key molecule in BI-TK/GCV treatment system. *PLoS One*. 2014;9:e98764. doi: 10.1371/journal.pone.0098764. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

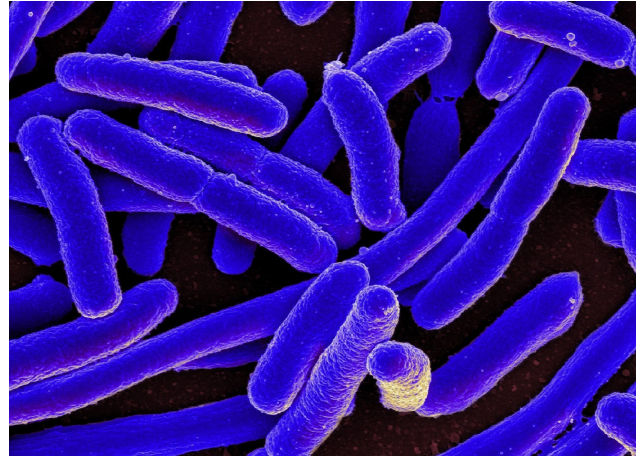
24. Xiao X, Jin R, Li J, Bei Y, Wei T. The antitumor effect of suicide gene therapy using *Bifidobacterium infantis*-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir in a nude mice model of renal cell carcinoma. *Urology*. 2014;84(982):e15–e20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Reddy BS. Possible mechanisms by which pro- and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. *J Nutr*. 1999;129(7 Suppl):S1478–S1482. doi: 10.1093/jn/129.7.1478S. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Rodrigues MA, Silva LA, Salvadori DM, De Camargo JL, Montenegro MR. Aberrant crypt foci and colon cancer: Comparison between a short- and medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wistar rats. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:351–355. doi: 10.1590/S0100-879X2002000300010. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Dos especies bacterianas colaboran para inducir inflamación del colon y cáncer colorrectal

PUBLICADO EN FEBRERO 12, 2018
Amparo Tolosa, Genética Médica News



En nuestro intestino habitan millones de bacterias, que contribuyen a nuestro bienestar por medio de diferentes funciones relacionadas con la nutrición, el metabolismo y protección. Imagen: E. coli. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH).

En nuestro intestino habitan millones de bacterias, que contribuyen a nuestro bienestar por medio de diferentes funciones relacionadas con la nutrición, el metabolismo y protección. Las bacterias intestinales no interactúan directamente con las células epiteliales que recubren el intestino, sino que se encuentran separadas por una capa de mucus. Esto favorece que su presencia no induzca una respuesta por parte del sistema inmunitario y que la relación bacteria-humano sea beneficiosa para ambas partes. Sin embargo, algunas bacterias son capaces de invadir la capa protectora del intestino e inducir una respuesta inflamatoria que puede promover el desarrollo de cáncer de colon.

Dos estudios recientemente publicados en *Science* y *Cell Host & Microbe* muestran cómo dos tipos de bacterias colaboran entre sí para favorecer el desarrollo de cáncer de colon. Ambas bacterias contribuyen a crear un microambiente que induce la inflamación crónica del colon y la posterior formación de tumores de colon.

Aunque la mayoría de los casos de cáncer colorrectal son esporádicos, una pequeña proporción de ellos son hereditarios. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una condición hereditaria caracterizada por la formación de lesiones benignas precursoras que pueden derivar en lesiones precursoras de tumores. En uno de los trabajos, los investigadores analizaron la mucosa del colon de pacientes con PAF y encontraron regiones en las que se habían formado biopelículas de bacterias compuestas principalmente por cepas oncogénicas de las especies bacterianas *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*. La mucosa intestinal de

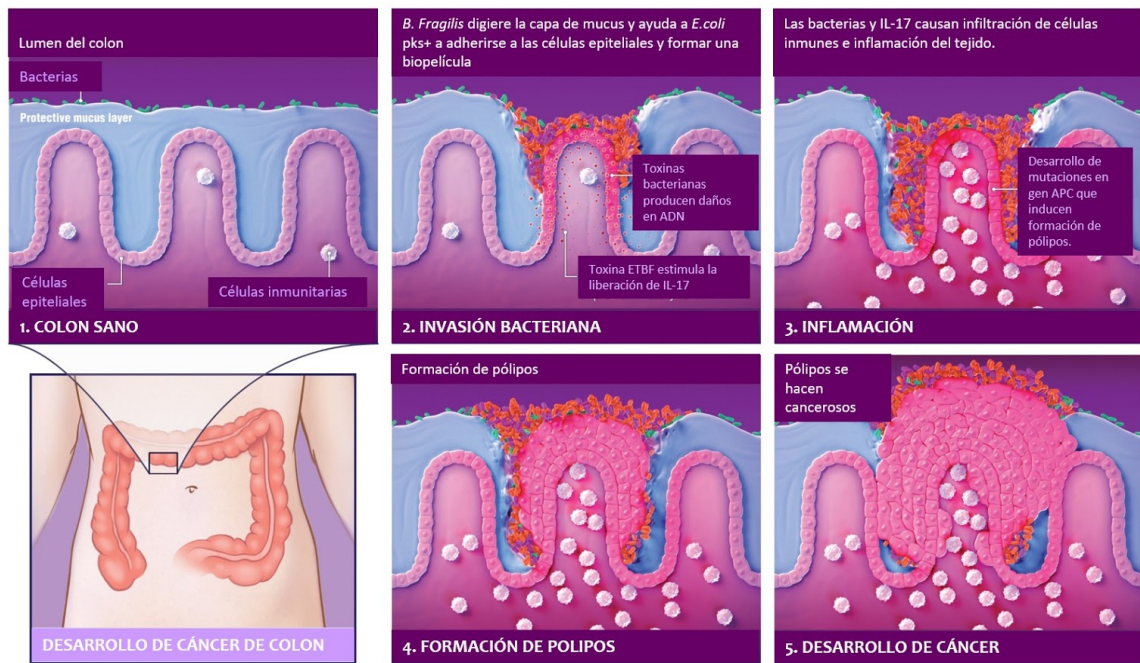
los pacientes con PAF mostraba niveles mayores de las oncotoxinas producidas por las bacterias, cuando se comparó con personas sanas.

El equipo analizó entonces el efecto de la colonización del intestino por parte de estas bacterias en ratones modelo para el cáncer de colon. Los investigadores observaron que la colonización del colon por parte de uno de los dos tipos de bacterias daba lugar a la formación de muy pocos tumores. Sin embargo, al colonizar el colon de forma simultánea con las dos cepas, los ratones desarrollaban muchos tumores, lo que llevó a pensar que ambas bacterias colaboraban en la inducción de las células epiteliales del colon hacia un destino tumoral.

Las formas oncogénicas de las especies *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* producen dos toxinas relacionadas con el cáncer: colibactina (clbB) y la toxina de *Bacteroides fragilis* (bft), respectivamente. La primera de ellas produce mutaciones en el ADN y la segunda activa rutas moleculares que promueven el cáncer en las células epiteliales del colon. Así, los investigadores observaron que la colonización del colon por parte de ambas bacterias aumentaba la expresión de interleucina-17 – citocina que participa en la inflamación- y los daños en el ADN de las células epiteliales. Ambos procesos conducían a una aceleración en la formación de tumores y a un aumento la mortalidad de los ratones modelo, en comparación de aquellos en los que se había utilizado una única cepa bacteriana.

Además, a partir de diferentes experimentos con una línea de ratón que carecía de expresión de interleucina-17 los investigadores determinaron que la cepa oncogénica de *Bacteroides fragillis* favorece la digestión de la capa de mucus, lo que hace posible que la cepa oncogénica de *Escherichia coli* se adhiera al mucosa interna del colon e induzca la daños genéticos en las células, que terminen, en última instancia, en la formación de un tumor. “Es la combinación de ambos efectos, que requiere la coexistencia de las dos bacterias lo que crea la tormenta perfecta para dirigir el desarrollo del cáncer de colon,” señala Cynthia Sears, investigadora en el Instituto Johns Hopkins Bloomberg~Kimmel de Investigación del Cáncer y directora del trabajo.

En el segundo trabajo, los investigadores caracterizan el mecanismo por el que la oncotoxina producida por *Bacteroides fragilis* regula rutas bioquímicas de señalización que inducen la inflamación como mecanismo previo al desarrollo del cáncer.



Mecanismo de acción de las dos especies bacterianas en el desarrollo de cáncer colorrectal. Infografía: Elizabeth Cook, Johns Hopkins Medicine.

El primer paso de la toxina consiste en alterar la permeabilidad de la capa de células que recubre el intestino y activar las rutas de señalización de la beta-catenina y NF- κ B en las mismas. La alteración de la barrera celular activa a las células inmunitarias que residen en el tejido, que expresan interleucina 17. Esta citosina actúa como una señal para las propias células epiteliales y otras células inmunes, destinada a la activación del sistema inmunitario y de las rutas moleculares mediadas por Stat3, así como al reclutamiento de más células inmunes hacia la zona. Todo ello en conjunto genera una respuesta inflamatoria. Finalmente, la toxina oncogénica induce la proliferación de las células epiteliales, la hiperactivación de la ruta Stat3 y la formación de lesiones tumorales microscópicas que en último término llevan al desarrollo y crecimiento de los tumores.

Los dos trabajos sugieren diferentes estrategias por las que podría llegar a ser posible prevenir o tratar el cáncer de colon. En primer lugar plantean que aquellas personas en las que se detecte la presencia de ambas bacterias oncogénicas deberían someterse a chequeos médicos de forma más frecuente. Por otra parte, el desarrollo de fármacos o terapias que impidieran la colonización de estas bacterias en el colon podría evitar su acción oncogénica. Y otra posibilidad sería generar moléculas o vacunas dirigidas frente a las toxinas para evitar su acción activadora de las rutas moleculares que llevan a la formación de tumores.

El Càncer de mama

TREBALL DE RECERCA

DEPARTAMENT DE BIOLOGIA

09/12/2019

Agraïments

A les meves companyes _____ i _____, per fer que aquest repte fos possible tant per la part individual com per la grupal.

A la meva tutora de TR _____, per ajudar-me, involucrar-se i guiar-me pel bon camí.

A totes les persones que van participar en l'enquesta, perquè sense ells, la part pràctica no hagués pogut estat possible .

A la Gemma Martínez Bernús per treure una mica de temps per llegir-se apartats per veure si s'entenen i per corregir-me l'abstract i algunes faltes d'ortografies .

Resum

En aquest treball es pot trobar informació sobre l'anatomia de la mama, on s'explica que totes les mames són normals, ja que no totes són iguals ni simètriques, sinó que existeixen infinits tipus, mides i formes. També hi ha informació sobre com detectar el càncer de mama, els sistemes de detecció que existeixen actualment, les causes per les quals es pot produir, cap a on es pot disseminar i els símptomes d'aquesta metastasi, i també es parla de com es pot prevenir.

També trobareu informació referida a la campanya de prevenció, dels tipus de càncer mamari que hi ha, de la seva etiologia, de l'anatomia patològica, de les diferents proves de diagnòstic que hi ha i, a més, també es parla dels tractaments que hi ha i dels efectes secundaris que poden produir aquests.

Per últim, després de tota aquesta part teòrica, es troba la part pràctica, la qual consisteix en un tríptic de campanya i un petit qüestionari. També hi ha inclosa la part de l'entrevista amb la doctora Mateo que parla sobre el càncer de mama, la qual es troba sencera al treball de recerca grupal.

Resumen

En este trabajo se puede encontrar información sobre la anatomía de la mama, donde se explica que todas las mamas son normales, puesto que no todas son iguales ni simétricas, sino que existen infinitos tipos, medidas y formas. También hay información sobre cómo detectar el cáncer de mama, los sistemas de detección que existen actualmente, las causas por las cuales se puede producir, hacia donde se puede diseminar y los síntomas de esta metástasis, y también se habla de cómo se puede prevenir.

También encontraréis información referida en la campaña de prevención, de los tipos de cáncer mamario que hay, de su etiología, de la anatomía patológica, de las diferentes pruebas de diagnóstico que hay y, por lo tanto, también se habla de los tratamientos que hay y de los efectos secundarios que pueden producir estos.

Por último, después de toda esta parte teórica, se encuentra la parte práctica, la cual consiste en un tríptico de campaña y un pequeño cuestionario. También está incluida la parte de la entrevista de la doctora Mateo que habla sobre el cáncer de mama, la cual se encuentra entera en el trabajo de investigación grupal.

Abstract

In this paper you can find information about the breast anatomy, where it clarifies that all breasts are normal, since not all of them are equal and symmetrical, but it exists infinite types, sizes and shapes. There is also information on how to detect breast cancer, the detection systems that exists now, the causes that can produce it, where it can spread out the symptoms of this metastasi, and it also talks about how it can be prevented.

You will also find different prevention campaigns and what they do, the types of mammary cancer that exist, their etiology, the pathological anatomy, the different tests of diagnosis that there are and, furthermore, it also talks about the treatments that there are and the secondary effects that can appear because of the them.

At the end, after all this theoretical part, it can be found the practice part, which consists of a campaign triptych and a question. You can also find the interview to Dra's Mateo that talks about breast cancer, which is found in the group research paper.

ÍNDIX

Resum	IV
Resumen	V
Abstract	VI
1. Introducció	1
2. Anatomia de la mama	4
2.1. Què és una mama normal?	4
3. Que és el càncer de mama	3
3.1. Com es detecta	8
3.2. Sistema TNM	8
3.2.1. T (mida)	8
3.2.2. N (nòduls)	9
3.2.3. M (metàstasi)	9
3.3. Causes	10
3.4. Metàstasi	11
3.5. Prevenció	12
4. Campanya de prevenció	15
5. Tipus	19
5.1. Biologia de les cèl·lules tumorals	19
5.1.1. Les Hormonals	19
5.1.2. Els HER2 positius	19
5.1.3. Els triple negatiu	19
5.1.4. Els positius per a tot	20
5.2. Carcinoma ductal	20
5.2.1. CDIS: Carcinoma ductal in situ	20
5.2.2. CDI: Carcinoma ductal invasiu	21
5.2.2.1. Carcinoma medul·lar de la mama	21
5.3. Carcinoma lobular	22

5.3.1.	CLIS: Carcinoma lobular in situ	22
5.3.2.	CLI: Carcinoma lobular invasiu	22
5.4.	Càncer de mama inflamatori	24
5.5.	Càncer de paget al mugró	25
5.6.	Carcinoma tubular de la mama	25
5.7.	Carcinoma mucinós de la mama	27
5.8.	Carcinoma papil·lar de la mama	27
5.9.	Carcinoma cribiforme de la mama	28
5.10.	Càncer de mama en homes	28
5.11.	Tumor fil·loides de la mama	31
6.	Etiologia	34
7.	Diagnòstic	36
7.1.	Mamografies	36
7.1.1.	De detecció	39
7.1.2.	De diagnòstic	40
7.2.	Ecografies	40
7.3.	Resonància magnètica nuclear (RMN)	41
7.4.	Biòpsia	42
7.4.1.	Biòpsia per aspiració amb agulla fina	42
7.4.2.	Biòpsia profunda amb agulla	42
7.4.3.	Biòpsia assistida per buit	42
7.4.4.	Biòpsia per escissió o incisió	42
7.4.5.	Biòpsia guiada per imatge	43
7.4.6.	Biòpsia del gangli limfàtic sentinella	43
7.5.	Altres mètodes innovadors	44
7.5.1.	Mostreig del teixit	44
7.5.2.	Termografia	44
7.5.3.	Camps magnètics (MRI)	44
7.5.4.	Anàlisis de sang	44
8.	Anatomia patològica	47

9.	Tractaments	50
9.1.	Radioteràpia	50
9.2.	Quimioteràpia	51
9.3.	Hormonoteràpia	51
9.4.	Cirurgia	52
9.4.1.	Biòpsia de ganglis sentinel·les	52
9.4.2.	Tumorectomia	53
9.4.3.	Conservadora	53
9.4.4.	Mastectomia	54
10.	Efectes secundaris del tractament	56
10.1.	Vòmits i nàusees	56
10.2.	Estrenyiment	57
10.3.	Pèrdua de cabell	57
10.4.	Alteracions en la pell i en les ungles	58
10.5.	Llagues a la boca	58
10.6.	Alteració en la percepció del sabor dels aliments	59
10.7.	Anèmia	59
10.8.	Immunodepressió	62
10.9.	Descens de les plaquetes	62
10.10.	Fatiga	63
10.11.	Quimiocèrbell	64
10.12.	Limfadenoma	64
10.13.	Perduda òssia	65
10.14.	Neuropatia perifèrica	65
Part pràctica:		
11.	Tríptic “Evita el càncer de mama”	67
12.	Opinions del tríptic “Evita el càncer de mama”	69
13.	Resum de notícies relacionades amb el càncer de mama	77

13.1.	Es descobreix un vincle entre quimioteràpia i metastasi en càncer de mama	77
13.2.	Ex descobreix un dels mecanismes de resistència del càncer de mama més agressiu	77
14.	Entrevista a la Dra. Mateo (part càncer de mama)	80
15.	Conclusió	87
16.	Bibliografia	90
17.	Webgrafia	92
18.	Abreviatures	95

1. Introducció

Vaig elegir estudiar més sobre el càncer de mama perquè és un tema relacionat amb la medicina, la investigació i és la carrera que m'agradaria estudiar en un futur no molt llunyà, també perquè és una malaltia que, com a dona tinc més possibilitats de tenir-la i que, també per problemes meus de salut i per tenir un familiar proper que ha patit d'aquest càncer, aquest risc de patir-la, malauradament, s'incrementa.

Per començar aquest treball em vaig plantejar la següent hipòtesi:

La investigació del càncer de mama està bastant avançada en l'actualitat.

Per tant com a objectius em vaig marcar en la part teòrica buscar informació sobre:

- Què és el càncer de mama.
- Quins factors acostumen a condicionar l'aparició d'aquest càncer.
- Investigar sobre quants tipus de càncer mamari es poden diferenciar.
- Els tractaments existents que pot tenir.
- Veure si el tumor només pot sortir en una part de la mama.
- Si els homes poden patir aquest càncer.
- Intentar conèixer l'estat actual de la investigació científica sobre el càncer de mama.

En la **part pràctica** vaig fer un tríptic el qual parla sobre què és el càncer de mama, com s'ha d'actuar i els exercicis que es poden fer per detectar si hi ha alguna anomalia a la mama sense necessitat d'anar al metge. Aquest tríptic el vaig penjar per l'institut pel dia del càncer de mama, i a la setmana vaig penjar uns papers on les persones podien posar la seva opinió sobre el tríptic. Aquest tríptic també el vaig penjar a les xarxes socials i el vaig passar per whatsapp a amic i familiars qui, algun d'aquests també ho van passar a amics i familiars seus i van poder posar la seva opinió respecte el tríptic en una adreça d'internet que vaig passar.

Per realitzar aquest treball, vaig buscant informació a internet, llegint una mateixa informació en diferents pàgines sempre intentant que, aquesta informació fos tretada de pàgines webs

d'hospitals o d'associacions de càncer, de diferents llibres i aportant informació obtinguda en les entrevistes a científics per la part grupal.

2. Anatomia de la mama

Per entendre aquest treball, primer de tot s'ha de saber com és l'anatomia d'una mama.

Les mames estan ubicades sobre el múscul pectoral major i acostumen a expandir-se verticalment des de la segona costella fins a la sisena o a la setena i, en sentit horitzontal van des de la vora de l'ós estèrnum fins a una línia mitjana de l'aixella, aquesta és imaginària. Estan formades per la pell, el teixit subcutani i el teixit mamari.

Es troben constituïdes per múltiples **lòbuls i lobels** els quals són els encarregats de produir la llet durant el període de lactància. Els lòbuls i lobels estan units per un conjunt de tubs els quals són denominats **productes o conductes galactòfors** que condueixen la llet cap al mugró.

També conté vasos sanguinis. La funció d'aquests és proporcionar sang a la glàndula i vasos limfàtics (són els encarregats de recollir la limfa).

Els vasos limfàtics s'agrupen en petites formacions arrodonides anomenades **ganglis limfàtics**. En l'aixella i a banda i banda de l'estèrnum (os situat a la part anterior del tòrax) és on podem trobar els ganglis limfàtics més propers a la mama. Només el 3% del flux limfàtic de la mama es dirigeix als ganglis de l'artèria toràcica interna (o mamària interna) mentre que, el 97% del flux es dirigeix als ganglis axil·lars.

La glàndula està envoltada de teixit gras. Aquest proporciona consistència i volum a la mama.

Des del naixement fins a l'edat adulta, les mames són l'òrgan que més canvis pateix (majoritàriament en les dones). Sota la influència de les hormones femenines (estrògens i progesterona), les mames creixen durant la pubertat i, durant l'edat reproductiva, es veuen

influenciades pels cicles mensuals. Amb la menopausa, els nivells hormonals baixen, atrofiant-se una gran part de la glàndula mamària i essent substituïda per greix.



1. Imatge extreta de cirugiasdelamama.com

Traducció dels noms de la imatge del castellà al català:

- **2ª Costilla** → 2a costella
- **Músculo pectoral mayor** → Múscul pectoral major
- **Vasos perforantes** → vasos perforants
- **Músculos intercostales** → Músculs intercostals
- **6ª Costilla** → 6a costella
- **Grasa** → Greix
- **Complejo areola-pezón** → Complex areola-mugró
- **Seno galactóforo** → pit galact
- **Conductos galactóforos** → Conductes galactòfors
- **Lobulillos glandulares** → lobels glandulars

2.1. Què és una mama normal?

S'ha de saber que hi ha molt tipus de mames i, que amb el temps, van canviant. A aquestes els hi poden sortir bonys de manera irregular a causa de la menstruació (abans i/o després), amb la maternitat (degut a les glàndules que produeix la llet que es troben en augment i estan creixent), amb una pujada o baixada de pes, per certs medicaments (com hormonitzar-se) o fins i tot quan una dona s'està aproximant a la menopausa o quan s'està en ella.

Per tant la mama normal, com a terme general no existeix, ja que hi intervenen diferents factors, amb la qual cosa, notar-se de vegades algun bony és normal.

3. Què és el càncer de mama?

El Dia Mundial Contra el Càncer de Mama es celebra cada 19 d'octubre per recordar el compromís de tota la societat amb aquest càncer, ja que el càncer de mama és el més diagnosticat i és la principal causa de mortalitat per càncer en les dones. El 2018 es va registrar 2.088.849 de nous casos d'aquest càncer, inclosos homes i dones, sent el segon càncer més diagnosticat darrere del de pulmó. Es preveu que en 2029 sorgiran 32.536 nous casos de càncer de mama.

El càncer de mama és un tumor maligne que afecta les glàndules mamàries i que es produeix amb la divisió excessiva i incontrolada de les cèl·lules localitzades a les mames, creen una massa de teixit, el qual es denomina com tumor invasor.

Aquest tumor pot aparèixer en diferents parts de la mama i es pot expandir pel cos mitjançant els conductes limfàtics. Per aquest conducte és per on circulen les cèl·lules encarregades de defensar l'organisme de substàncies nocives.

Mitjançant estudis realitzats per la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), s'ha demostrat una disminució de risc de càncer mamari en traslladar-se, al passar de viure en un país Occidental, com els Estats Units, a un Oriental, com el Japó, ja que la dieta d'un país Occidental, està basada en molt menjar ràpid mentre que, una dieta Oriental busca que sigui una dieta sana i molt equilibrada. I a la inversa, hi ha un augment de risc en traslladar-se, al passar de viure d'un país menys desenvolupat, com l'Iran, a un més desenvolupat, com el Canadà, perquè, com que el càncer requereix de temps per desenvolupar-se (es troba explicat a la part grupal), en un país menys desenvolupat, les persones es posen abans malaltes i poden morir d'altres malalties que no siguin càncer i, en un país més desenvolupat, a causa de la gran varietat de medicaments que hi ha, una persona es pot curar d'una malaltia que en un país poc desenvolupat no poden, augmentant la seva esperança de vida i per tant, augmentant el risc de patir un càncer.

3.1. Com es detecta?

Alguns dels senyals d'advertència són:

- Un bony nou a la mama o l'aixella (sota el braç).
- Augment del gruix d'una part de la mama.
- Envermelliment o descamació a la zona del mugró o la mama.
- Enfonsament del mugró o dolor en aquesta zona.
- Irritació o enfonsaments a la pell de la mama.
- Qualsevol canvi en la mida o la forma de la mama.
- Dolor a qualsevol part de la mama.
- Secreció del mugró, que no sigui llet, fins i tot de sang.

Informació extreta de Centro para el Concurso y la Prevención de Enfermedades (CD)

3.2. Sistema TNM

És el sistema que s'utilitza amb major freqüència per fer la classificació dels tumors i, les seves sigles fan referència a tres aspectes que es pot trobar dels tumors.

3.2.1. T (mida)

La sigla T fa referència a la mida del tumor o a la inflamació local que es pot tenir.

Es descriu amb números del 0 al 4:

- **T1** → en el cas que sigui igual o inferior a 2 cm.
- **T2** → si el tumor es troba entre els 2 i 4 cm.

- **T3** → quan la grandària del tumor supera els 5 cm.
- **T4** → aquest serveix per indicar si hi ha una expansió cap a la pell o cap a la paret toràcica.

3.2.2. N (nòduls)

Serveix per indicar el grau d'afectació dels ganglis limfàtics i es numera del 0 al 3 depenent dels ganglis limfàtics que es troben afectats.

- **N0** → indica si hi ha una absència d'inflamació ganglinosa.
- **N1** → indica si estan afectats d'1 a 3 ganglis.
- **N2** → si es troben afectats de 4 a 9 ganglis.
- **N3** → indica si els ganglis afectats és igual o superior a 10 o bé si els afectats són en la mama interna o superclaviculars.

3.2.3. M (metàstasi)

Fa referència a si hi ha altres òrgans o no afectats. Amb el 0, s'indica l'absència de metàstasi o, 1 si hi ha metàstasi.

Per poder fer aquesta classificació és necessari fer diferents exploracions: examen físic, radiografies de tòrax, mamografies, TAC de tòrax i abdomen, ressonància nuclear magnètica d'alguna zona de l'organisme...

Segons el T, N i M el càncer de mama es pot agrupar en etapes o estadis, els quals són:

- Estadi 0 (o carcinoma in situs): fa referència a les lesions premalignes. Les cèl·lules tumorals són localitzades només en la paret dels lobels o dels conductes galactòfors.

- Estadi I (T1, N0, M0): la mida del tumor és inferior a 2 cm i no hi ha infecció de ganglis limfàtics ni metàstasi a distància.
- Estadi II: La mida del tumor va dels 2 als 5 centímetres, tenint, o no, afectació dels ganglis axil·lars. Es subdivideix en:
 - IIA (T0, N1, M0 o T1, N1, M0 o T2, N0, M0)
 - IIB (T2, N1, M0 o T3, N0, M0)
- Estadi III: el tumor afecta ganglis axil·lars i/o pell i paret toràcica (músculs o costelles). Es subdivideix en:
 - IIIA (T0-2, N2, M0 o T3, N1-2, M0)
 - IIIB (T4, N0-2, M0)
 - IIIC (T0-4, N3, M0)
- Estadi IV: el càncer s'hi ha disseminat, afectant altres òrgans com als ossos o el fetge (Qualsevol T, qualsevol N, M1).

3.3. Causes

El càncer de mama, com en els altres, és degut a un creixement anormal de cèl·lules mamàries. Aquestes cèl·lules es divideixen molt més ràpid que les cèl·lules sanes, acumulant-se i formant-se un bony o una massa. Les cèl·lules, si no són detectades a temps, poden arribar a expandir-se, és el que es coneix com a metàstasi, per tota la mama arribant als ganglis limfàtics o a qualsevol altra part del cos.

El punt de la mama on s'acostuma a formar-se aquest càncer és en els conductes encarregats de la producció de la llet i, és conegut com a *carcinoma de conducte invasiu*. El càncer de mama també pot començar en el teixit glandular anomenat "lobels" i, a aquest càncer se'l denomina com *carcinoma lobul·lar invasiu*. Encara que aquests dos punts siguin els més freqüents, el càncer de mama també es pot iniciar en altres cèl·lules o teixits dins de la mama.

Encara que no està clar, els investigadors han trobat factors hormonals, d'estil de vida (on es troba l'alimentació) i ambientals que poden augmentar el risc de tenir càncer de mama, ja que hi ha persones que sense tenir factors de risc contrauen el càncer, mentre que altres persones que tenen factors de risc no el pateixen.

3.4. Metàstasi

El càncer de mama metastàtic, depenent del lloc i la quantitat de cèl·lules canceroses que s'han disseminat, la persona pot experimentar uns símptomes i signes o uns d'altres.

Els símptomes d'una metàstasi òssia serien:

- Mal d'ossos, espatlla, coll o articulacions,
- fractures d'ossos,
- inflamacions.

Els símptomes de la metàstasi en el cervell serien:

- Mal de cap,
- convulsions,
- marejos,
- confusió,
- canvis de la visió, per exemple visió doble o pèrdua d'aquesta,
- canvis de personalitat,
- pèrdua de l'equilibri.

En la metàstasi en el fetge són:

- Pell i part blanca de l'ull de color groc (icterícia),
- granellada o picor a la pell,

- mal o inflamació del ventre.

Els de la metàstasi en els pulmons:

- Falta d'alè,
- dificultat per respirar,
- tos seca constant.

Altres símptomes i signes:

- Pèrdua de gana
- pèrdua de pes,
- nàusees,
- vòmits,
- fatiga.

3.5. Prevenció

El càncer de mama no es pot prevenir, però estudis recents han demostrat que fent exercici físic unes 4 hores per setmana, evitant el sobrepès i l'obesitat després de la menopausa i el consum regular de l'alcohol poden reduir el risc de patir càncer de mama.

Gràcies a estudis epidemiològics s'ha demostrat que utilitzar tractaments hormonals substitutius durant la menopausa s'associa a un increment del risc de patir càncer de mama. S'ha vist que el descens de nombre de dones que reben aquesta mena de tractament substitutius ha coincidit amb un descens proporcional en el nombre de casos nous de càncer de mama. Per tant recomanen evitar el tractament hormonal substitutiu després de la menopausa.

En el cas que hi hagi una història familiar relacionada amb aquest càncer és convenient demanar consell genètic. Això permet determinar si s'associa amb una mutació genètica (BRCA1, BRCA2).

4. Campanya de prevenció

La campanya de prevenció va dirigida a les dones d'entre 50 a 69 anys (en el cas de la de l'Hospital Clínic de Barcelona) ja que, a partir dels 50 augmenta de forma molt important el risc de patir càncer de mama i per tant, és quan el cribratge (detecció precoç de la malaltia abans que no doni símptomes) resulta més efectiu però excloent del programa a les dones d'aquest grup d'edat que tinguin un risc especial i antecedents familiars o altres, ja que de normal, ja tenen un seguiment per part del seu metge. Les dones han de conèixer el programa, els riscos i beneficis de la detecció precoç i han de participar d'una manera convenientment informades. Gràcies a aquest programa la mortalitat del càncer de mama es redueix un 35%.

Tant les dones menors de 50 anys com les majors dels 69 anys poden realitzar algun tipus de prevenció o de control. Les dones que es troben en aquesta franja, reben a casa una carta donant-li dia i hora per fer-se una mamografia. Els hospitals en la ciutat de Barcelona que ho fan són: Hospital del Mar, Hospital de Santa Creu i Sant Pau, Hospital de Vall d'Hebron, Hospital de l'Esperança i Hospital Clínic.

Amb una detecció precoç d'aquesta malaltia s'aconsegueix que el tractament sigui menys agressiu, la cirurgia menys mutilant, permet la conservació del pit, i els efectes secundaris són menors.

Les dones que han estat diagnosticades d'aquest càncer no han d'acudir al programa, aquestes han de seguir les indicacions del seu metge.

La campanya consisteix en un conjunt d'activitats i proves necessàries pel correcte diagnòstic precoç i abans que la malaltia doni símptomes. Les proves són fetes en les dones sense símptomes i, no totes les malalties poden beneficiar-se d'un diagnòstic precoç perquè:

1. Ha de ser una malaltia freqüent, suficientment greu i/o important.
2. Que tingui un període on no doni símptomes però sigui detectable.
3. Que hi hagi una prova amb la capacitat de detectar-la en aquest precís moment, quan ja està present però encara no manifesta símptomes.

4. Si és diagnosticada a temps, pugui curar-se en la majoria dels casos.

Ja que el càncer de mama reuneix tots aquests requisits, el programa de cribratge del càncer de mama va dirigit a totes les dones que tenen aquesta edat en la qual és més freqüent la malaltia. A aquests programes se'ls anomena “poblacionals”.

La prova de cribratge que s'utilitza en el Programa és la mamografia, ja que és la prova més eficaç per a la detecció del càncer de mama. La mamografia és una radiografia de la mama, còmoda i senzilla de fer. Es fa una pressió sobre el pit que resulta molesta però és tolerable i, amb aquesta pressió s'aconsegueix una millor qualitat del diagnòstic i es pot veure si es pot reduir la dosi de radiació.

Si la mamografia és normal, no presenta alteracions o són clarament benignes, un mes després de realitzar-se la mamografia s'envia una carta amb els resultats i les recomanacions de realitzar-se una mamografia després de dos anys.

En el cas que els resultats de la mamografia siguin dubtosos, l'hospital es posa en contacte amb la persona per concretar una nova cita per realitzar una prova addicional.

Per últim, en alguns casos es veu necessari realitzar mamografies en períodes més curts durant un cert període de temps i, aquest període està especificat en la carta. En tots els casos, el programa és l'encarregat de tornar a enviar la citació en el moment que correspon a cada dona.

En tots els casos es recomana fer una revisió cada 2 anys i si en aquest període es detecta alguna anomalia no s'ha de dubtar a consultar al metge de capçalera o al ginecòleg, el més aviat possible.

Aquestes proves serveixen per confirmar l'existència de càncer en 4 dones de cada 1.000 participants i només hi haurà un cas que no es detectarà per cribratge.

L'objectiu principal és contribuir a la reducció de la mortalitat per càncer de mama entre les dones de Barcelona.

LA DETECCIÓ PRECOÇ DEL CÀNCER DE MAMA

El càncer de mama és el càncer més freqüent en les dones a Catalunya.

Cada any se'n diagnostiquen uns 3.400 casos en dones de 50 o més anys. La majoria sobreviuen, però cada any moren unes 850 dones per aquest tumor.

La **detecció precoç** -també anomenada **cribratge**- amb mamografia permet **detectar el càncer de mama en una etapa molt inicial**, quan encara no es pot notar ni produeix molèsties, i quan la **possibilitat de curació és més alta**.

El Departament de Salut convida les dones de 50 a 69 anys a fer-se una mamografia gratuïta cada dos anys.

En la majoria de casos, la **detecció precoç és beneficiosa però**, com que **pot tenir efectes adversos, la decisió final** de fer-se la mamografia és de cada dona. En aquest procés de decisió, també pot comptar amb el consell i l'orientació dels professionals de la salut.

La informació d'aquest fullet té per objectiu ajudar les dones a decidir sobre la seva participació en el Programa de detecció precoç del càncer de mama del Departament de Salut.

Programa de detecció precoç del càncer de mama

El Departament de Salut avalua cada any els resultats del Programa i segueix uns controls per millorar-ne la qualitat i garantir que els beneficis de fer-se la prova siguin superiors als efectes no desitjats.

Este triptico tambien esta disponible en castellano. Puedes encontrar una versión en castellano de este tríptico en el siguiente enlace:

¿QUÉ ES UNA MAMOGRAFÍA?

Puede encontrar una versión en castellano de este tríptico en el siguiente enlace:
www.aspb.cat/cancer-mama

Es pot trobar més informació sobre la detecció precoç del càncer de mama i sobre el Programa:



Programa de detecció precoç del càncer de mama

El càncer de mama és el càncer més freqüent en les dones a Catalunya.

Cada any se'n diagnostiquen uns 3.400 casos en dones de 50 o més anys. La majoria sobreviuen, però cada any moren unes 850 dones per aquest tumor.

La **detecció precoç** -també anomenada **cribratge**- amb mamografia permet **detectar el càncer de mama en una etapa molt inicial**, quan encara no es pot notar ni produeix molèsties, i quan la **possibilitat de curació és més alta**.

El Departament de Salut convida les dones de 50 a 69 anys a fer-se una mamografia gratuïta cada dos anys.

En la majoria de casos, la **detecció precoç és beneficiosa però**, com que **pot tenir efectes adversos, la decisió final** de fer-se la mamografia és de cada dona. En aquest procés de decisió, també pot comptar amb el consell i l'orientació dels professionals de la salut.

La informació d'aquest fullet té per objectiu ajudar les dones a decidir sobre la seva participació en el Programa de detecció precoç del càncer de mama del Departament de Salut.

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

QUÈ ÉS UNA MAMOGRAFIA?

La **mamografia és la prova més eficaç per detectar el càncer de mama** en una etapa molt inicial.

La mamografia és una **radiografia del pit**. Es fan dues radiografies de cada pit: una des de dalt i una altra des del costat.

Per obtenir una imatge més clara cal comprimir el pit al mamògraf. A algunes dones això els pot provocar dolor, però aquest desapareix ràpidament.

La durada és d'entre 5 i 10 minuts.

Un cop feta la mamografia es comuniquen els resultats, per correu o per telèfon, en uns setmanes.



En algunes dones (en 60 de cada 1.000 dones que es fan mamografies) els resultats poden no ser clars, fet que **requereix fer més proves** per confirmar o descartar un possible càncer.

En la gran majoria de casos, amb aquestes proves es descarta l'existència d'un càncer. Només en 5 casos d'entre aquestes 60 dones es diagnosticarà un càncer.

La mamografia **no evita que una dona pugui tenir un càncer de mama**.

QUINS SÓN ELS BENEFICIS DE LA DETECCIÓ PRECOÇ?

Redueix el risc de morir per càncer de mama.

Per cada 1.000 dones que es fan mamografies de manera regular cada 2 anys dels 50 fins als 69 anys, s'eviten 5 morts per càncer de mama.

Permet tractaments menys agressius i amb menys efectes secundaris en cas de detectar-se un càncer en fase inicial.

QUINS EFECTES ADVERSOS TÉ LA DETECCIÓ PRECOÇ?

Es poden detectar alguns càncers que mai no haurien arribat a posar en perill la vida de la dona.

Alguns càncers creixen tan lentament que mai no haurien arribat a posar en perill la vida de la dona.

Però com que encara no es pot saber quins càncers progressaran i quins no, cal tractar-los tots. Això pot comportar tractaments innecessaris amb els efectes secundaris corresponents. És el que es coneix com a **sobrediagnòstic** i **sobreattractament**.

QUINS EFECTES ADVERSOS TÉ LA DETECCIÓ PRECOÇ?

Per cada 1.000 dones que es fan mamografies de manera regular cada 2 anys dels 50 fins als 69 anys, entre 5 i 10 dones poden ser diagnosticades d'algun tipus de càncer de mama o lesions precancerigènes que mai no haurien posat en perill la seva vida.

En algunes dones els resultats de la mamografia poden no ser clars i caldrà fer més proves.

En la majoria de casos es descartarà l'existència d'un càncer. Aquestes "falses alarmes", quan no es detecta cap càncer, poden provocar preocupació en la dona.

Hi ha la possibilitat que no s'aconsegueixi detectar un càncer que realment hi és.

Per això, si una dona nota qualsevol alteració als pits, és important que consulti sempre el seu metge.

5. Tipus

El càncer de mama es pot classificar en diferents tipus depenent d'on s'hagi localitzat. Podem trobar els següents tipus després d'haver realitzat la biologia de les cèl·lules tumorals:

5.1. Biologia de les cèl·lules tumorals

És necessari considerar la biologia de la cèl·lula tumoral per poder establir una classificació del càncer de mama. En funció de la presència o no de la proteïna HER2, com la presència de receptors hormonals en les cèl·lules tumorals, es pot considerar uns tipus o grups el càncer de mama.

5.1.1. Les Hormonals

Aquests tumors tenen receptors hormonals positius per estrogon i progesterona, els quals també s'anomenen hormonodependents. Aquests tumors suposen el 66% de tots els càncers de mama. És un tumor molt característic en les dones postmenopàusiques i el tractament més idoni és l'hormonoteràpia. La quimioteràpia passa a quedar com una opció terapèutica pels casos i les situacions particulars. Es pot considerar que, aquesta mena de tumors són els de millor pronòstic.

5.1.2. Els Her2 positius

Són els tumors que es troben amb la cèl·lula de la proteïna HER2 sobreexpressada, no conté receptors per les hormones (estrògens o progesterona). La incidència estimada per aquest càncer és del 25% dels tumors. S'ha millorat molt el pronòstic d'aquestes pacients, a causa de la gran quantitat de fàrmacs terapèutics actuals dirigits contra la proteïna HER2.

5.1.3. Els triple negatiu

Les cèl·lules cancerígenes no tenen receptors per hormones (estrògens o progesterona) ni una sobreexpressió de la proteïna HER2. Té una incidència molt baixa, ja que només suposa,

aproximadament, el 15% de tots els càncers de mama. Per aquest tipus de càncer, la quimioteràpia és l'única opció terapèutica que es coneix avui en dia.

5.1.4. Els positius per a tor

Les cèl·lules d'aquest tumor tenen receptors positius per hormones (estrògens i/o progesterona) i sobreexpressen la proteïna HER2. Aquest tumor suposa el 12% dels càncers de mama. Per aquest càncer s'acostuma a utilitzar el tractament hormonal, el tractament contra HER2 i la quimioteràpia.

5.2. Carcinoma ductal

Ductal significa que és aquell càncer que comença dins dels conductes que porten llet des dels lobels de la mama fins al mugró i, carcinoma significa qualsevol càncer que comença en la pell o altres teixits (inclòs teixit mamari) que cobreixen o revesteixen els òrgans interns. Aquest es pot classificar en diferents grups.

5.2.1. CDIS: Carcinoma ductal *in situ*

In situ significa “en el seu lloc original” i és el tipus de càncer no invasiu de mama més comú, ja que no es propaga fora del conducte lacteri cap a altres teixits mamaris circumdants normals. És possible que el CDIS pugui augmentar el risc de desenvolupar un càncer de mama invasiu més endavant però en un principi no posa en perill la vida de la persona que el pateix.

Tens més risc que el càncer torni o que desenvolupis un nou càncer de mama que una persona que mai abans va patir l'afecció quan ja has patit CDIS. Es donen dins dels 5 als 10 anys següents al diagnòstic inicial la majoria dels casos de recurrències. El risc d'una recurrència és menor del 30%.

Les dones que presenten d'un 25 a 30% de risc de patir una reaparició en algun moment en el futur són aquelles dones que es van sotmetre a una lipectomia (cirurgia amb prevenció de mama) per CDIS sense teràpia de radiació.

5.2.2. CDI: Carcinoma ductal invasiu

La paraula *invasiu* significa que el càncer s'ha propagat cap als teixits mamaris que l'envolten.

El carcinoma ductal invasiu a vegades també és denominat com carcinoma ductal infiltrant i, juntament amb el CDIS és el tipus de càncer més comú de càncers de mama ocupant el 80% de tots els casos de càncer de mama.

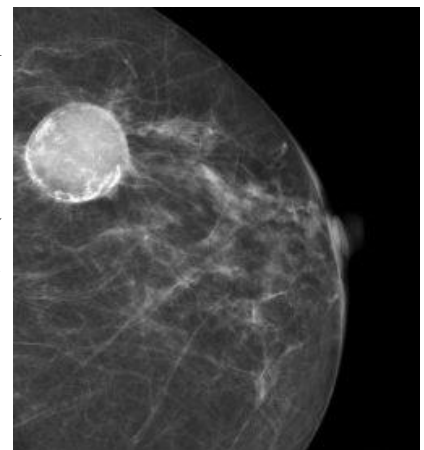
Aquest tipus de carcinoma pot afectar a qualsevol dona de qualsevol edat, acostuma més comú a mesura que la dona envellaix. La Societat Americana del Càncer assegura que, aproximadament dos terços de les dones que són diagnosticades amb càncer de mama invasiu tenen 55 anys o més. Aquest càncer també pot afectar els homes.

5.2.2.1. Carcinoma medul·lar de la mama

Un altre subtipus poc comú de carcinoma ductal invasiu és el carcinoma medul·lar de la mama. Aquest representa del 3 al 5% de tots els càncers de mama que hi ha.

Aquest carcinoma es denomina carcinoma “medul·lar”, ja que el tumor és una mena de massa suau i polposa i que s'assembla al bulb raquidi o meula (part del cervell).

Aquest tumor, igual que tots els altres pot aparèixer a



2. Imatge extreta de 10tipos.com

qualsevol edat però acostuma a afectar a les dones que es troben entre els 45-55 anys i, aquest risc de patir-ho augmenta en les dones que tenen una mutació en el gen BRCA1.

Aquest és un tumor que no creix ràpidament i que no acostuma a propagar-se fora de la mama cap als ganglis limfàtics. Per tant, és més fàcil de tractar que altres càncers de mama.

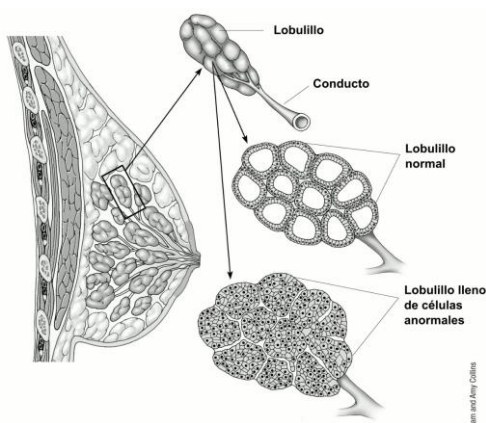
5.3. Carcinoma lobular

El tipus de càncer lobular és aquell que comença en els lobels de la mama (glàndules làcties) i pot ser tant carcinoma lobular *in situ* (CLIS) com carcinoma lobular invasiu (CLI).

5.3.1. CLIS: Carcinoma lobular *in situ*

El CLIS és un creixement de cèl·lules anormals en una àrea o diverses àrees augmentant el risc que la persona que ho pateix desenvolupi més endavant un càncer de mama invasiu. El carcinoma lobular *in situ* es produeix quan el creixement anòmal es queda dins del lobular i no es propaga cap a altres teixits i la persona que és detectada amb el CLIS acostuma a tenir més d'un lòbul afectat.

El CLIS no es pot definir com un càncer, s'ha de dir que el CLIS és un senyal que la persona que ho presenta té un risc major a la mitjana de patir càncer mamari. Per aquest motiu molts especialistes en comptes de denominar-ho com "carcinoma lobular", prefereixen el terme "neoplàsia lobular", ja que la neoplàsia és l'acumulació de cèl·lules anòmales.



3. Imatge extreta d'American cancer society

El CLIS es considera una infecció poc comuna i no se sap amb exactitud quantes persones la pateixen. Això es deu al fet que el CLIS no presenta símptomes i poques vegades surt a les mamografies. Quan es diagnostica és perquè el resultat surt en una biòpsia que s'ha realitzat per alguna raó. S'acostuma a diagnosticar abans de la menopausa, entre els 40 i els 50 anys i menys del 10% de les dones són diagnosticades

després de la menopausa.

5.3.2. CLI: Carcinoma lobular invasiu

La paraula "invasiu" vol dir que el càncer ha envaït o que es propaga cap als teixits mamaris que l'envolten.

El carcinoma lobular invasiu també és conegut com a carcinoma lobular infiltrant i és el segon tipus de càncer mamari més comú després del carcinoma ductal invasiu i el conjunt “carcinoma lobulat invasiu” fa referència al càncer que ha travessat les parets del lòbul i comença a envair altres teixits de la mama i, posteriorment pot propagar-se cap als ganglis limfàtics i altres parts del cos.

Tot i que aquest tipus de càncer pot afectar a les dones de qualsevol edat, el més normal és trobar-ho en dones que es troben entre els 55 i els 60 anys d'edat.

Els símptomes d'aquest càncer són:

- Augment en una zona del pit,
- Una inflamació o d'inflor en una zona del pit,
- Canvia la textura o l'aparença de la pell de la mama, com clotets o engrossiment,
- Hi ha un mugró que, per primera vegada es troba invertit.

Els factors de risc en aquest tipus de càncer és:

- **Ser dona:** ja que tenen una probabilitat major de patir aquest tipus de càncer,
- **Edat avançada:** a mesura que avança l'edat augmenta les probabilitats de patir càncer.
- Haver tingut **carcinoma lobular in situ** amb posterioritat.
- **Utilitzar hormones postmenopàusiques:** L'ús durant la menopausa i després d'aquesta de les hormones femenines estrogen i progesterona augmenta el risc de patir un carcinoma lobular invasiu
- **Síndromes genètiques de càncer congènit:** les dones amb la malaltia “Síndrome hereditari de càncer gàstric difús” (és congènita poc comuna) té un major risc de patir tant el carcinoma lobular invasiu com el càncer d'estómac.

Les prevencions per aquest tipus de càncer serien:

- **Analitzar amb el metge els beneficis i els riscos de la teràpia hormonal per a la menopausa:** ja que combinar teràpies hormonals poden augmentar el risc de patir càncer de mama.
- **Fer exercici la majoria dels dies de la setmana:** realitzar un mini de 30 d'activitat física al dia la majoria de dies de la setmana.
- **Mantenir un pes saludable.**

5.4. Càncer de mama inflamatori

És un càncer de mama poc comú que evoluciona molt ràpidament i provoca que la mama tingui un color vermell, estigi inflamada i sensible.

Aquest càncer, el de mama inflamatori, apareix quan les cèl·lules canceroses bloquegen els vasos limfàtics de la pell

que recobreixen la mama i fa que la mama adopti una pareença inflamada i de color vermell.

Es considera un càncer avançat localment.

Això significa que s'hi ha estès des de l'origen fins al teixit més proper i possiblement cap als ganglis limfàtics propers.



4. Imatge extreta de Mayo Clinic

Malauradament, aquest càncer s'acostuma a confondre amb infeccions de la mama que són molt més comuns i també presenten una inflamació i un enrogiment de les mames. Per aquest motiu, si es noten canvis en la pell de la mama és important buscar atenció mèdica immediatament.

5.5. Càncer de Paget al mugró

El càncer de Paget al mugró és un càncer poc comú que afecta la pell del mugró i, a l'arèola (cercle més fosc que envolta al mugró). Moltes persones, per no dir la majoria (el 97%), de les que pateixen d'aquest càncer tenen a l'interior del mateix pit un o dos tumors i són o carcinomes ductals *in situ* o càncer invasius de mama.

Les cèl·lules de Paget es troben en l'epidermis de la pell del mugró i de l'arèola. Els metges encara no estan segurs del tot de com es desenvolupa aquest càncer. Fins al dia d'avui han plantejat moltes teories, dues de les quals són:

La primera que les cèl·lules canceroses comencen a multiplicar-se en els conductes lactis dins de la mama i, posteriorment surten cap a la superfície del mugró. Amb aquesta teoria es podria explicar per què la malaltia de Paget de pit i els tumors en l'interior del mateix pit casi sempre es troben junts.

El càncer de Paget el poden tenir tant les dones com els homes, tot i que la majoria de casos és en les dones. Aquest càncer ocupa entre l'1 i el 4% de tots els tipus de càncer de mama.

L'edat mitjana de les persones que pateixen d'aquest càncer, quan són diagnosticades tenen uns 57 anys. Però com en totes les malalties aquest càncer també s'ha detectat en adolescents i en persones que es troben a prop dels 90 anys.



5. Imeage extreta de Latrofologia

5.6. Carcinoma tubular de la mama

És un subtipus poc comú del carcinoma ductal invasiu i que només representa de l'1-2% del total de càncer de mama.

En aquest tipus de càncer, el tumor acostuma a estar format per cèl·lules amb forma de tub que són de baix grau¹ i a ser petit.

La part positiva del carcinoma tubular de mama és que presenta menys probabilitats de propagar-se fora de la mama que altres tipus de càncer mamari i, per tant, és més fàcil de tractar.

Gràcies a les investigacions, s'ha pogut observar que aquest carcinoma es diagnostica en persones que es troben entre els 45 i els 65-70 anys.

En el carcinoma tubular de mama, al principi és possible que no presenti cap símptoma, però amb el pas del temps és possible que el tumor aconseguixi una mida suficientment gran com per ser palpat durant una autoexploració o un examen realitzat per un metge, ja que aquest tipus de tumor arriben amb dificultat al centímetre de diàmetre però quan es toquen són fermes i durs.

Respecte al diagnòstic, es detecta per primera vegada en un examen de mama o mitjançant una mamografia de detecció. En la mamografia, el carcinoma tubular apareix com una petita massa de forma irregular. Tot i això es necessiten proves addicionals per determinar amb seguretat si es tracta d'un carcinoma tubular. Aquestes proves segueixen un orde:

- 1. Exploració física amb les mans de la mama:** el pots palpar tu en una autoexploració del pit o ho pot fer el metge.
- 2. Mamografia:** gràcies a aquesta prova es pot detectar el tumor i buscar indicis de càncer en altres àrees de la mama.
- 3. IRM, ecografia o ambdues:** són utilitzades per obtenir imatges de la mama i detectar la presència de càncer en unes altres àrees.

¹ Es diu així quan fa referència a les cèl·lules tumorals que tenen una aparença similar a les cèl·lules sanes i que acostumen a créixer amb lentitud.

4. Biòpsia: consisteix en l'extracció sencera del tumor o una part d'ell i analitzar-ho en el microscopi. Aquesta extracció es pot fer introduint una agulla especial o fent una incisió petita. És una prova imprescindible per un diagnòstic precís, ja que amb només les proves de diagnòstic per imatge no es pot diferenciar el carcinoma tubular d'altres tipus de càncer de mama i altres afeccions benignes o cancerígenes de la mama.

5.7. Carcinoma mucinós de la mama

El carcinoma mucinós de la mama també conegut com a carcinoma col·loidal és un carcinoma ductal invasiu poc freqüent que representa entre un 2-3% dels càncers de mama. El tumor, en aquest tipus de càncer, es forma a partir de cèl·lules anòmales que "suren" en acumulacions de mucines².

Aquest carcinoma acostuma a afectar a les dones postmenopàusiques, amb una edat mitjana en el diagnòstic de 60 anys.

Igual que en carcinoma tubular i medul·lar de la mama, el carcinoma mucinós de la mama és molt difícil que es propagui als ganglis limfàtics i, per tant, és més fàcil de tractar.

5.8. Carcinoma papil·lar de la mama

Aquest carcinoma només representa l'1-2% del total dels casos de carcinoma de mama invasiu i, com en el carcinoma mucinós de la mama, la majoria dels casos d'aquest carcinoma es detecta en les dones postmenopàusiques.

² Les mucines és un dels principals components de la substància viscosa i esmunyedissa coneguda com a moc. Aquesta mucositat recobreix la majoria de les substàncies internes del cos humà com el tub digestiu, els pulmons, el fetge... Molts tipus de cèl·lules canceroses (entre les quals es troben la majoria de les cèl·lules de la mama) produeixen aquesta mucositat. En el carcinoma mucinós de la mama, aquesta mucositat es converteix en una part principal del tumor i envolta les cèl·lules del càncer de mama.

El carcinoma papil·lar de la mama normalment està format per prolongacions petites en forma de dits i té una bora ben definida. Amb freqüència en una escala³ d'1 al 3 és de grau 2.

En molts casos de carcinoma papil·lar invasiu, també està present un CDIS.

5.9. Carcinoma cribiforme de la mama

En el carcinoma cribiforme de la mama (o carcinoma cribiforme invasiu), les cèl·lules envaeixen els teixits conjuntius de la mama en formes que s'assemblen a un niu entre els conductes i els lobels. Dins del tumor hi ha orificis distintius entre les cèl·lules canceroses. Això és el que dona al tumor una aparença de formatge suís.

El carcinoma cribiforme invasiu, per norma general, és de baix grau, el que significa que les cèl·lules es comporten com a cèl·lules de mama sanes i normals, i es veuen com a tal.

En els càncers de mama invasius, a prop del 5-6% dels casos, una part del tumor es pot considerar cribiforme i, amb molta freqüència, també es pot robar presència de CDIS de tipus cribiforme.

5.10. Càncer de mama en homes

Aquest càncer és una malaltia molt poc freqüent, ja que menys de l'1% dels casos de mama passa en els homes.

Els homes també poden tenir càncer de mama, ja que igual que les dones tenen teixit mamari, l'única diferència és que el cos dels nois, habitualment utilitzen poc aquestes hormones per desenvolupar les mames. A conseqüència d'això, generalment el teixit mamari dels homes romana llis i petit.

³ En l'escala de gra de l'1 al 3, el grau 1 descriu cèl·lules canceroses que es veuen i es comporten en forma molt similar a les cèl·lules sanes normals, el grau 2 és el grau moderat i, per últim, el grau 3 fa referència a les cèl·lules anormals que tenen un creixement ràpid.

A vegades poden haver-hi homes amb les mames mitjanes o grans i, tot i que normalment es tracta de greix, en altres casos també es pot tractar d'un desenvolupament del teixit glandular de la mama de veritat degut a la ingesta d'uns determinats medicaments o a nivells hormonals anormals.

Com que el càncer de mama en homes és molt poc freqüent, són pocs els casos que es poden investigar i per tant, la majoria dels estudis en homes amb càncer de mama són de petites dimensions.

Un dels principals factors de risc que els homes pateixin càncer de mama és que pensen que no tenen possibilitat de patir aquesta malaltia i, per conseqüència no es controlen regularment. Com a resultat d'això, una vegada que es detecta el càncer de mama en els homes està molt més avançat que en la majoria de deteccions en les dones.

Igual que en les dones, hi ha una sèrie de factors que augmenten el risc que els homes pateixin càncer de mama:

- **Envelliment:** és el factor més important i, igual que en les dones, el risc augmenta a mesura que passen els anys. L'edat mitjana amb la qual els homes són detectats de càncer de mama és de 67 anys.
- **Nivells d'estrogen alts:** la multiplicació de les cèl·lules de la mama, tant les normals com les anormals és degut a la presència d'estrògens que l'estimulen i els homes poden tenir els nivells dels estrògens alts a causa de:
 - Prendre medicines hormonals,
 - tenir sobrepès (produeix un augment en la producció d'estrogen),
 - haver estat exposat a estrògens en l'ambient,
 - consumició de grans quantitats d'alcohol (pot afectar la funció hepàtica que regula els nivells d'estrogen en la sang),

- tenir alguna malaltia hepàtica la qual acostuma a produir uns nivells baixos d'andrògen⁴ i nivells alts d'estrògens⁵. Això pot augmentar el risc de desenvolupar una ginecomàstia, o creixement no cancerós del teixit mamaria, així com un càncer de mama.
- **Síndrome de Klinefelter:** tots els homes amb aquesta síndrome tenen els nivells d'andrògens baixos i els d'estrògens alts. Per tant, tenen un major risc de desenvolupar una ginecomàstia i càncer de mama. Aquesta síndrome està present en 1 de cada 1000 homes que neixen.
 - De normal els homes tenen un cromosoma Y i un cromosoma X, però els homes amb aquesta síndrome tenen més d'un cromosoma X, podent arribar a tenir quatre.

Els símptomes d'aquesta síndrome són:

- Cames més llargues,
- veu aguda,
- barba menys espessa que la resta dels homes,
- tenir els testicles més petits del normal,
- ser infèrtil.
- **Antecedents de càncer de mama a la família o alteracions genètica:** com en el càncer de mama en les dones, si en la família d'un home hi ha antecedents de càncer de mama en homes, aquest té més probabilitats de patir-ho. El risc també augmenta si existeix si a la família hi ha alguna anomalia genètica que estigui comprovada que té relació al desenvolupament del càncer de mama.
- **Exposició a la radiació:** a l'exposar-se a teràpies de radiació en el tòrax abans dels 30 anys, en especial durant l'adolescència, pot augmentar el risc de patir càncer de mama.

⁴ Andrògens: hormones masculines.

⁵ Estrògens: hormones femenines.

Els símptomes als quals és necessari prendre atenció són:

- Bony a la mama,
- mal al mugró,
- mugró invertit,
- secreció al mugró (transparents o amb sang),
- úlceres en el mugró i a l'arèola,
- ganglis limfàtics dilatats sota el braç.

Els homes que són detectats de càncer de mama acostumen a sotmetre's a algun tractament el qual depèn la mida del tumor, l'estadi del càncer i els resultats de les anàlisis del laboratori.

Els tractaments serien:

- Cirurgia per tractar el càncer de mama,
- cirurgia del gangli limfàtic en homes diagnosticats de càncer de mama,
- teràpia de radiació per tractar el càncer de mama en homes,
- hormonoteràpia per tractar el càncer de mama en homes,
- quimioteràpia,
- teràpia dirigida per tractar el càncer.

5.11. Tumor fil·loides de la mama

“Fil·loides” prové del grec i significa “semblant a una fulla” i fa referència al fet que les cèl·lules del tumor es multipliquen seguint un patró en forma de fulla

Els tumors fil·loides de la mama (o cistosarcoma fil·loides) representen menys de l'1% de tots els tumors mamaris i que tendeix a créixer ràpidament però poques vegades s'expandeix fora de la mama.

Es poden diferenciar tres tipus de tumors fil·lodials: els benignes, que són la majoria, els malignes i els ambigus, són els que es troben en el punt mitjà entre ser benignes i ser malignes. Tots tres tipus creixen molt de pressa i és necessari operar-los per reduir el risc de recurrència en la mama.

Encara que és un tumor que pot aparèixer a qualsevol edat, acostuma a ser detectat als 40 anys en les dones, ja que en els homes és extremadament poc comú. Els tumors fil·loides que generalment s'acostumen a diagnosticar a edats més primerenques són els benignes.

6. Etiologia

Les causes de com es crea el càncer de mama, igual que en altres càncers com el d'osteocistoma o els tumors cerebrals, no es coneix les causes que el provoquen, però sí que s'han trobat factors de risc que augmenten el risc de desenvolupar aquesta malaltia, els quals serien:

- **Genètica:** les dones on les famílies, les quals tinguin antecedents de càncer de mama tenen més risc de patir-ho i, aquest risc s'augmenta si l'antecedent és la mare, la germana o la filla.
- **Edat:** aquest és el principal factor de risc, ja que a mesura que la dona es va fent més major, el risc de patir càncer de mama augmenta.
- **Factors reproductius:** L'aparició primerenca de la primera regla, la menopausa tardia o l'ús de teràpia hormona substitutiva després de la menopausa augmenta el risc de patir càncer de mama. Entre aquests factors també cal incloure el no haver tingut mai un fill, ja que s'ha vist que també està relacionat.
- **Càncer de mama anterior:** tota dona que, amb anterioritat ha tingut càncer de mama invasiu, té un risc molt més gran de patir càncer de mama contralateral.
- **Radiacions ionitzants:** una exposició a aquest tipus de càncer, sobretot durant la pubertat, augmenta la possibilitat de tenir càncer mamari.
- **Obesitat:** s'hi ha detectat que aquelles persones amb obesitat tenen un major risc de patir càncer de mama que les que tenen un pes saludable.
- **Consum d'alcohol.**

7. Diagnòstic

El diagnòstic són els resultats obtinguts després de fer una sèrie de proves amb les quals es podrà dir si la persona té càncer i si aquest és el cas, si es tracta d'un tumor benigne (quan el tumor encara no s'hi ha disseminat a cap part del cos) o pel contrari, la detecció ha arribat tard i el càncer ja s'hi ha disseminat per cos (en aquest cas diem que s'hi ha produït una metàstasi).

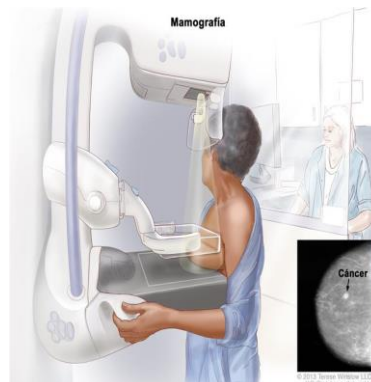
A l'hora de la detecció del càncer de mama podem trobar moltes proves però això no vol dir que a una mateixa persona se li hagin de fer totes les proves. El metge segueix una sèrie de factors a l'hora d'elegir quines proves aniran millor per al pacient:

- El tipus de càncer que se sospita;
- Els signes i els símptomes que presenta el pacient;
- L'edat i l'estat general;
- Resultats de les proves mèdiques anteriors.

L'existència d'antecedents a la família o personals és un altre factor que reforça la necessitat de vigilància.

7.1. Mamografies

La mamografia es tracta d'una radiografia que ens permet diagnosticar el càncer de mama en una fase precoç i, d'aquesta forma, augmentar les probabilitats de curació. Contra més aviat sigui la detecció i la curació d'aquest càncer, millor serà el diagnòstic. Tot i que l'autoexploració mensual dels pits pot ajudar a descobrir alguna anomalia, existeixen nòduls amb menys d'un centímetre amb una ubicació molt profunda i que només es pot detectar a través de la mamografia. Aquesta prova se



6. Imatge
extreta de
Instituto
Nacional del
Càncer
(NIH)

L'haurien de fer aquelles dones a les quals els preocupi algun **signe sospitós**, consultant-lo prèviament amb el metge de família o amb un ginecòleg. Els signes amb els quals fa falta una consulta ràpidament són:

- Nòdul a les mames o a les aixelles;
- Pell vermella o com una pell d'una taronja;
- alteració de la forma o del volum de la mama o del mugró;
- retracció del mugró (quan això no passava amb anterioritat);
- mal o augment de la sensibilitat de la mama;
- secreció del líquid pel mugró fora dels períodes de lactància, sobretot, si presenta sang;
- si, de forma espontània, apareix una ferida a la mama;
- si es detecta una asimetria en la mama que no existia prèviament.

Moltes vegades s'aconsella fer una mamografia encara que no existeixi cap alteració palpable o visible perquè aquesta prova permet veure lesions o càncers en fase tan precoces que la persona afectada no detecta cap signe sospitós. Per això, en els grups de risc, potser sigui necessari fer un rastreig sistemàtic.

La Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria recomana una mamografia cada dos anys en dones que es troben entre els 50-64 anys.

Les persones amb càncer de mama s'han de fer una mamografia de control periòdic. Al principi es faran cada sis mesos i, després de forma més especialitzada. Això permet detectar els casos en els quals el tumor torna a desenvolupar-se.

La mamografia utilitza els raig X i pel·lícules molt sensibles. Els pits s'exposen a una baixa energia d'aquests raigs però la resta del cos no s'exposa a la radiació. Per aquest motiu es tracta d'un mètode de rastreig eficaç i pràcticament sense perill.

El **dia de la prova**, la persona que se'n vagi a sotmetre a aquest no s'ha de posar desodorant, talc, perfums, locions o cremes sobre dels pits o de les aixelles, ja que aquests productes contenen substàncies químiques que poden interferir amb els resultats de la prova. A més, les cremes fan que la pell estigui relliscosa, dificultant la compressió del pit per l'aparell.

És recomanable anar vestits amb un pantaló o faldilla i una samarreta i no amb un vestit per no haver-se de despullar del tot i només haver de treure's la samarreta.

Si en els pits es tenen pigues, s'han d'ensenyar al radiògraf perquè poden fer ombra a la mamografia. El tècnic marcarà la localització de les taques en el document que acompanya a les radiografies. En el cas d'estar seguint un tractament hormonal també és necessari dir-ho, ja que pot augmentar la densitat dels teixits del pit i confondre la interpretació dels resultats.

Les dones que tinguin implants de silicona també s'han de sotmetre a mamografies periòdiques però ho hauran de dir perquè la forma de fer la mamografia podria canviar una mica.

Les dones que estiguin en època de lactància s'hauran de treure la llet que tinguin acumulada abans de la prova.

Les dones amb una sensibilitat mamària accentuada poden prendre un analgèsic com el paracetamol.

Durant la prova, la dona ha d'estar dret enfront l'aparell i nua de cintura cap a dalt, sense cap mena de joies ni adorns al coll.

Els pits, un cada vegada, es col·locaran sobre una placa de metall que recollirà la imatge del pit mitjançant una pel·lícula sensible que es troba dins. Posteriorment es col·loca una placa de plàstic sobre el pit (això ajudarà a comprimir-lo). Mentre es fan les radiografies necessàries (acostumen a ser entre dos i tres) des de diferents perspectives és necessari mantenir la respiració. Cal tenir en compte que la compressió del pit no és una sensació agradable i pot ser una mica dolorosa, però ajuda a obtenir una nitidesa millor de la imatge amb la menys radiació possible. Per sort, és una prova ràpida que dura menys de trenta minuts.

La mamografia, en molts casos no és suficients per determinar si es tracta d'un tumor benigne o maligne. En el cas que es detecti una anomalia, s'acostumen a realitzar altres proves com una ecografia mamaria o una ressonància magnètica que, en els casos més complexos o quan es pretén tenir una idea més precisa de la dimensió del tumor, és molt útil abans d'una intervenció quirúrgica.

Quan se sospita que pot ser un tumor maligne, és necessari conèixer la naturalesa exacta del trastorn que s'acostuma fent una punció en el teixit mamari amb una agulla (posant anestèsia local). Aquesta tècnica és senzilla i sense cap mena de risc encara que no sempre dona una bona precisió del diagnòstic.

Si la punció no ha donat un diagnòstic precís, es fa una biòpsia oberta que implica una intervenció quirúrgica utilitzant anestèsia local.

Aquesta prova és útil per detectar els tumors, incloent-hi els de petites dimensions, els no palpables facilitant la seva cura encara que es trobin en fase inicial. També serveix per avaluar el mal de pit, les masses irregulars, l'expulsió anormal de líquid pel mugró, la retracció de la pell o del mugró i l'engrossiment.

Els riscos d'aquesta prova són molt pocs perquè la dosis de radiació que s'utilitza és molt baixa i els beneficis de fer-se una mamografia són molt més amplis que al ris que porta. Tot i això, en el cas de les dones embarassades, es prefereix fer una ecografia per evitar l'exposició als raigs X, ja que no estan indicats durant un embaràs, per com poden afectar a l'embrió.

7.1.1. De detecció

La mamografia de detecció és una prova que serveix per detectar el càncer de mama en les dones sense símptomes. Amb aquesta prova s'intenta detectar la malaltia d'una forma primerenca, ja que és quan pot ser més tractable.

7.1.2. De diagnòstic

La mamografia de diagnòstic serveix per obtenir més informació quan es té uns símptomes específics. Es pot recomanar per:

- Detectar una àrea sospitosa de la mama.
- Quan la pacient nota una massa a la mama.
- Quan la pacient té símptomes inusuals.

En les mamografies de diagnòstic s'acostuma a fer més fotografies de la mama que una mamografia de detecció.

7.2. Ecografies

És una prova que es fa en dones de més de 50 anys.

La prova utilitza unes ones sonores que són inaudibles, són anomenades ultrasons. Aquestes ones s'emeten dirigida als òrgans i es capten, posteriorment, són retornades. En el monitor, en la imatge, els ultrasons es veuen de color blanc quan són reenviats pels óssos i de color negre quan són reenviats per l'aigua. Entre aquests dos colors hi ha una sèrie de tonalitats de gris corresponent per a cada teixit.

Permet, en el cas de les ecografies mamàries, estudiar la glàndula mamària i els teixits que l'envolten gràcies a l'emissió i la detecció d'ultrasons. És una prova de tècnica dinàmica on els resultats s'han d'interpretar d'immediat.

L'ecografia de mama es fa per complementar una mamografia en la qual es pot veure algun nòdul o alguna cosa sospitosa.

En aquesta mena d'ecografies es poden detectar càncer de mama, fibroadenoma⁶, quists, mastitis i les seves complicacions⁷ entre d'altres problemes mamaris incloent portar un control dels canvis de la mama després d'una cirurgia.

Abans de la prova és recomanable no posar-se cremes o pomades sobre la zona que serà explorada des d'uns dies abans. Moltes poden dificultar a visualització d'imatges.

7.3. Resonància magnètica nuclear (RMN)

Amb la ressonància magnètica nuclear o més coneguda com a ressonància magnètica (RM) a part de poder veure els óssos, també es poden veure els teixits tous, és a dir, es poden veure qualsevol òrgan de qualsevol part del cos humà, en aquest cas, la mama. Les imatges que s'obtenen amb la ressonància magnètica són més precises i més definides que les d'un TAC.

Amb el RM es poden obtenir imatge dels òrgans del cos detallades sense utilitzar raigs X o qualsevol substància radioactiva. Es produeix un camp magnètic potent produint una reacció dels àtoms d'hidrogen⁸ de l'organisme fent possible la recollida i procesació de les imatges.

Aquesta és una prova que no requereix cap preparació abans de ser feta i dura uns 30 minuts, podent-se allargar a l'hora. La pacient es sotmet a un potent camp magnètic magnetitzant els àtoms d'hidrogen de la mama que, posteriorment seran exposats a una ona de radiació. Quan l'ona de radiació és interrompuda, els protons magnetitzats emeten una ona de ressonància, que és recollida i analitzada en un ordinador. En les imatges es poden distingir els diferents òrgans i els teixits d'una forma molt precisa i amb gran nitidesa.

Quan la prova s'està realitzant, la pacient no sent res, només el soroll que fa l'aparell al funcionar. La pacient, durant la prova, ha d'estar immòbil per evitar una repetició de la prova.

⁶ Tumor benigne freqüent en les dones joves.

⁷ Infecció de la glàndula mamària.

⁸ El cos humà està format per un 70% d'aigua (àtoms d'hidrogen i d'oxigen) fent que l'hidrogen estigui present en quasi tots els teixits. L'hidrogen conté un protó (partícula amb càrrega positiva) en el seu nuclèol amb un camp magnètic propi, podent ser considerat com un imant minúscul.

7.4. Biòpsia

Amb la biòpsia s'extreu part del tumor per poder-lo analitzar. En alguns casos treuen tot el tumor, evitant que la pacient s'hagi de sotmetre a una altra intervenció quirúrgica amb anestèsia general. Hi ha moltes proves per detectar la presència de tumor però només la biòpsia permet fer un diagnòstic definitiu.

Es poden diferenciar diferents tipus de biòpsia, les quals es classifiquen segons la tècnica o la mida de l'agulla que s'utilitza per realitzar l'obtenció de la mostra del teixit.

7.4.1. Biòpsia per aspiració amb agulla fina

En aquesta mena de biòpsia s'utilitza una agulla fina, ja que es pretén extirpar una mostra petita de les cèl·lules.

7.4.2. Biòpsia profunda amb agulla

En aquest tipus de biòpsia es pretén tenir una mostra més gran del teixit per tant, s'utilitza una agulla més ample. És la prova que destaca a l'hora de determinar si l'anomalia detectada en un examen físic o en una prova per imatge és càncer.

7.4.3. Biòpsia assistida per buit

Per realitzar aquesta prova, un dispositiu de succió augmenta la quantitat de líquid i cèl·lules que s'extreuen a través de l'agulla. Amb això s'aconsegueix inserir menys cops l'agulla a l'hora d'obtenir la mostra adequada.

7.4.4. Biòpsia per escissió o incisió

En cas de sospitar d'un limfoma, aquest tipus de biòpsia és el més utilitzat.

Per realitzar-la, el cirurgià fa una petita incisió en la pell per on s'extirpa el gangli sencer, el que es coneix com a escissió) o una petita part d'un tumor gran, biòpsia per incisió.

L'operació és simple i s'utilitza, de normal, anestèsia local quan el gangli es troba en una zona prop de la superfície de la pell, en cas contrari, si es troba una mica més profund, s'utilitza anestèsia general o el pacient pot arribar a ser sedat.

Amb aquesta biòpsia s'obté mostra suficient per fer un diagnòstic del tipus exacte del limfoma.

7.4.5. Biòpsia guiada per imatge

Aquesta biòpsia es realitza guiant una agulla cap al lloc desitjat amb l'ajuda d'una tècnica per imatge ja sigui una mamografia, una ecografia o MRI⁹.

S'acostuma a posar un clip metàl·lic en la mama per marcar el lloc del qual se'n va agafar la mostra de la biòpsia per si, després d'analitzar la mostra i resulta ser cancerígena, trobar-ho amb més facilitat a l'hora de fer cirurgies addicionals en cas de ser necessàries. El clip no pot portar problemes a l'hora de fer proves per imatge, ja que estan fets de titani, en tot cas seria convenient parlar-ho amb el metge abans de realitzar qualsevol mena de prova per imatge.

Una biòpsia guiada per imatge pot fer-se amb una biòpsia assistida per buit, profunda amb agulla o amb agulla fina. Tot dependrà de la quantitat de teixit que es necessiti extirpar.

Aquesta biòpsia també s'utilitza en tumors que són palpables ajudant a trobar millor la seva ubicació.

7.4.6. Biòpsia del gangli limfàtic sentinella

Amb aquest tipus de biòpsia es pot esbrinar si els ganglis limfàtics propers a la mama presenten càncer.

⁹ Es troba explicat en el punt 7.5.3

7.5. Altres mètodes inovadors

7.5.1. Mostreig del teixit

Amb el mostreig de teixit s'agafen cèl·lules del teixit mamari per observar al microscopi. S'hi ha comprovat que aquesta prova com examen de detecció disminueix el risc de morir per càncer de mama.

7.5.2. Termografia

Amb la termografia s'utilitzen càmeres especials que detecten la calor per poder registrar la temperatura que presenta la pell que cobreix les mames, ja que és possible que els tumors produeixen un canvi de temperatura que es pugui reflectir en aquesta prova.

No hi ha cap prova assaig clínic sobre aquesta prova per determinar si pot ser eficaç per detectar el càncer de mama o els danys que produeix el procediment.

7.5.3. Camp magnètics (MRI)

Prova que utilitza imatges per MRI on el camp magnètic capta múltiples imatges del teixit mamari combinant-les per formar fotografies detallades generades per una computadora del teixit en l'interior de les mames.

Aquesta prova té moltes utilitats com:

- Detectar un càncer de mama en dones amb un risc alt de patir aquesta malaltia. És el que es coneix com a examen de detecció.
- El diagnòstic i avaluació de tumors mamaris. Amb aquesta prova es pot arribar a identificar una petita massa dins de la mama d'una dona. Es pot veure millor que amb una mamografia o una ecografia. Això es compleix especialment en dones amb teixit mamari no gras, molt dens.
- Obtenir més detalls sobre un embolum que es detecta en palpar la mama, i que no s'aconsegueix visualitzar en una mamografia o ecografia.

- Tenir més informació sobre la grandària del tumor i quan s'ha disseminat, després d'un diagnòstic de càncer de mama inicial. És el que es coneix com a estadi del càncer.
- Avaluar l'àrea on va ser extirpat el teixit mamari cancerós com a part de l'atenció de seguiment.
- Conèixer si els implants mamaris s'han trencat.

7.5.4. Anàlisis de sang

En la sang es troben (a més de diferents tipus de cèl·lules) moltes substàncies produïdes pels diferents òrgans. Per a la gran majoria d'aquestes substàncies es coneixen uns valors normals, els quals apareixen en la sang d'un individu sa. Quan, en una anàlisi de sang, apareixen valors anormals, tant per un excés o per un defecte, indica que alguna cosa no està funcionat correctament.

És una prova senzilla que pot portar molta informació important sobre la salut d'una persona en determinades circumstàncies

8. Anatomia patològica

Analitza diferents aspectes per definir el tumor i determinar el pronòstic i la resposta al tractament. Aquests aspectes són:

- **Mida tumoral:** Contra més gran sigui el tumor, més risc hi ha que torni a aparèixer. A aquest fet se li denomina recidiva.
- **Tipus histològic:** Depèn de les cèl·lules de les quals deriven el tumor. Els tumors que s'originen en els conductes per on flueix la llet o carcinoma ductal, és el més freqüent amb el 80% i, el que s'origina en les cèl·lules on es produeix la llet o carcinoma lobular, és el segon tumor més freqüent.
- **Grau histològic:** És l'aspecte que descriu el gra de maduració de les cèl·lules del tumor. Les de grau I i, per tant, les més diferenciades, són més madures i menys agressives mentre que les de grau III són les menys diferenciades.
- **Afectació ganglionar:** El nombre de ganglis és el factor pronòstic més important perquè, contra més major és el nombre de ganglis afectats, major és el risc de recaiguda. Per aquest motiu, a l'hora de produir-se l'operació s'ha de tenir en compte l'anàlisi dels ganglis limfàtics que es troben situats a l'aixel·la, ja que es considera el primer lloc d'extensió del tumor. La tècnica del gangli sentinella (són els primers ganglis limfàtics cap als quals es dirigeix el tumor) és una opció per avaluar els gànglis. Aquesta opció permet conservar la majoria del ganglis axil·lars per evitar complicacions secundàries degudes a l'extirpació de tota la cadena ganglionar.
- **Receptors hormonals:** És l'anàlisi de les cèl·lules tumorals per veure si presenten receptors per dos tipus d'hormones que responen a la teràpia hormonal i tenen major pronòstic. Les hormones són: els estrògens i la progesterona.
- **HER-2:** És el receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà. És una proteïna que participa en el creixement de les cèl·lules i es troben present en cèl·lules normals i en la majoria dels tumors però entre el 15-20% dels tumors mamaris es troben en

concentracions molt elevades i això aporta una major agressivitat al tumor. Com que tenen una sobreexpressió d'HER-2 són molt sensibles al tractament anti-HER 2.

Els terminis de càncer que s'utilitzen per descriure més detalladament els tipus de càncers són:

- **Càncer *in situ*:**

- **Carcinoma ductal *in situ*:** és un càncer de mama no invasiu o preinvasiu.
- **Carcinoma lobel·lar *in situ*:** no és un càncer encara que el nombre pot provocar una confusió. En el CLIS, les cèl·lules amb aspecte cancerigen creixen en els lobels de les glàndules productores de llet en els pits però no travessen la paret dels lobels.

- **Càncer invasiu de mama:**

Són els càncers de pit que s'ha propagat cap al teixit mamari circumdant. Hi ha molts tipus de càncers invasius però els més comuns són: el carcinoma ductal infiltrant i carcinoma lobels invasius.

9. Tractaments

Per determinar quin tipus de tractament de càncer de mama necessita la pacient, és important veure en quina fase es troba el tumor.

9.1. Radioteràpia

En la radioteràpia, pel càncer de mama, consisteix en la utilització de raigs X d'alta energia, protons i altres partícules per matar les cèl·lules canceroses. Aquest tractament és útil, ja que les cèl·lules canceroses tenen un creixement més ràpid, en comparació amb les cèl·lules sanes, per tant fa que siguin més sensibles als efectes de la radioteràpia.

La pacient no s'hauria de sotmetre a aquest tractament de forma reflexiva, ja que hi ha altres procediments que també poden utilitzar-se de forma preventiva.

La radioteràpia, en el cas del càncer de mama s'acostuma a utilitzar després d'una tumorectomia¹⁰. És una forma eficient de reduir que el càncer de mama torni a sortir després de la cirurgia i, s'utilitza per alleujar els símptomes produïts pel càncer que s'hi ha disseminat a altres parts de l'organisme, també conegut com a càncer de mama metastàtic.

En el cas del càncer mamari, aquest tractament es pot fer de dues maneres:

- **Radiació externa:** la radiació és enviada a la mama des de fora del cos. És la forma més comuna de radioteràpia que s'utilitza en el càncer de mama.
- **Radiació interna (braquirradioteràpia):** és l'emissió de radiació temporal prop del tumor en la mama després d'haver estat sotmesa a una cirurgia per l'extirpació del tumor.

La quimioteràpia es pot utilitzar per quasi qualsevol estadi del càncer de mama. L'objectiu és destruir les cèl·lules tumorals produint el mínim de dany possible als teixits sans que envolten al tumor.

¹⁰ Explicada al punt 9.8.2

9.2. Quimioteràpia

La quimioteràpia és un dels tractaments més utilitzats pel càncer de pit. L'objectiu és utilitzar una gran varietat de fàrmacs per destruir les cèl·lules que formen el tumor per poder reduir o fer desaparèixer la malaltia.

Per aquesta teràpia s'utilitzen uns fàrmacs els quals es diuen fàrmacs antineoplàstics o quimioteràpics.

Els fàrmacs arriben a quasi tots els teixits de l'organisme, on s'efectua la seva utilitat, però passa tant en les cèl·lules malignes com en les sanes.

Poden sortir una sèrie de símptomes, normalment transitoris, a causa de l'acció d'aquests fàrmacs, és el que es coneix com els efectes secundaris.

9.3. Hormonoteràpia

L'hormonoteràpia és, normalment per via oral, l'administració d'hormones bloquejant l'acció que fan els estrògens sobre les cèl·lules malignes de la mama, impedit la seva proliferació. Amb això s'intenta aconseguir una disminució de la mida del tumor o inclús fer-lo desaparèixer.

Un dels fàrmacs més coneguts és el Timoxifeno. Bloqueja els receptors d'estrògens en les cèl·lules de mama, impedit que creixin i que es divideixin.

Els efectes secundaris més comuns de l'hormonoteràpia són la fatiga, els fogots, la sequedat vaginal o sagneix i, fins i tot, canvi d'humors.

Altres fàrmacs hormonals són els Inhibidors de l'Aromatasa com el Anastrozol, el Letrozol i l'Exemestan (encarregats de bloquejar l'enzim aromatasa que es troba en el greix i és el responsable de l'elaboració d'os, estrogen en les dones postmenopàusiques i, per aquest motiu

només s'utilitza en dones menopàusiques), els antiestrògens purs (Fulvestrant, Toremifeno), el Goserelin, el Leuprolide i fàrmac derivats de la progesterona (una altra hormona femenina).

9.4. Cirurgia

La cirurgia és un factor clau contra el càncer de mama, extirpant el tumor en una operació. La cirurgia, en el cas del càncer de mama, es pot utilitzar sola o amb combinació d'altres tractaments, com la quimioteràpia per exemple.

La cirurgia pot ser una forma de disminuir el càncer de mama en un futur en persones que tinguin un risc molt alt de patir aquesta malaltia.

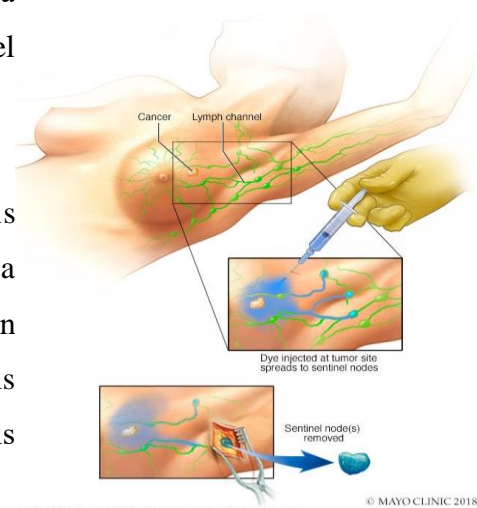
La cirurgia de càncer de mama té diferents procediments:

- Cirurgia per una extirpació de la mama per complet (mastectomia).
- Cirurgia per extirpar una part del teixit mamari (extracció del tumor).
- Cirurgia per extreure els ganglis limfàtics propers.
- Cirurgia per reconstruir una mama després de la mastectomia.

9.4.1. Biòpsia de ganglis sentinel·les

És una operació que s'utilitza per veure si el càncer s'hi ha disseminat fora del tumor principal cap al sistema limfàtic. S'acostuma a utilitzar per avaluar el càncer de mama i el melanoma.

Els ganglis sentinel·la són els primers ganglis limfàtics cap als quals es dirigeix el tumor. La biòpsia d'aquests ganglis consisteix en la injecció d'un marcador radioactiu que ajuda al cirurgià a trobar els ganglis quan s'està portant a terme l'operació. Els ganglis s'extreuen i són analitzats en el laboratori.



7. Imatge extreta de Mayo Clinic

En el cas que els ganglis sentinel·la no tinguin càncer, és molt probable que el càncer no s'hi hagi disseminat i, això vol dir que no és necessari extreure més ganglis limfàtics.

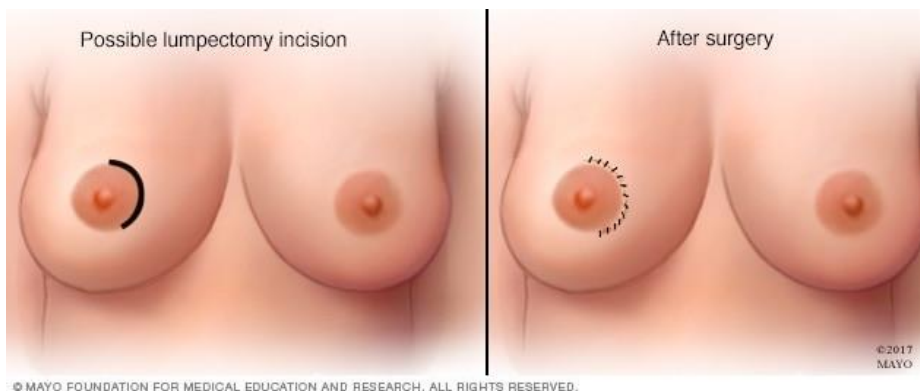
En el cas que en la biòpsia surti que hi ha càncer en els ganglis, es recomana l'extracció de més ganglis limfàtics.

9.4.2. Tumorectomia

És una cirurgia que consisteix en extirpar el càncer o altres teixits anormals de la mama.

A diferència de la mastectomia, en la tumorectomia s'extreu només una part de la mama però també s'extreu una quantitat de teixit normal al voltant del tumor per assegurar-se que s'extreu tot el càncer i altres teixits anormals.

Amb l'extracció del tumor es pot confirmar un diagnòstic de càncer o descartar-ho. Acostuma a ser una de les primeres opcions en dones detectades de càncer de mama de forma primerenca. Després de l'extracció, en els casos que s'hi ha detecta càncer de mama, s'utilitza radioteràpia per reduir les possibilitats que torni a aparèixer el càncer.



8. imatge extreta de Mayo Clinic

9.4.3. Conservadora

La cirurgia conservadora consisteix en extirpar el tumor amb un tros del teixit mamari sa, mantenint intacte la resta de la mama. Es pot fer una tumorectomia¹¹ o una quadrantectomia¹².

¹¹ Consisteix en extirpar el tumor i un tros de teixit sa.

¹² És l'extirpació d'un quadrant del teixit mamari en el qual s'inclou el tumor.

Aquest tipus de cirurgia sempre s'ha de complementar amb la radioteràpia per poder destruir les cèl·lules tumorals que puguin quedar en la mama.

Realitzar la cirurgia conservadora depèn d'una sèrie de factors com la localització del tumor, la mida de les mames, etc. Aquesta possibilitat serà valorada pel cirurgià i el pacient.

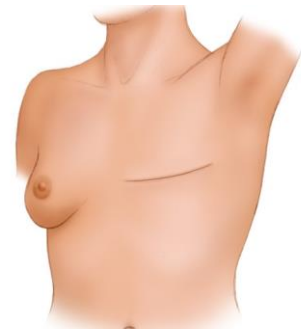
És una cirurgia que cada vegada s'utilitza més pel tractament del càncer de mama.

9.4.4. Mastectomia

Aquesta cirurgia serveix per extirpar tot el teixit mamari d'una mama per tractar o prevenir el càncer de mama i, en les dones a les quals hagin sigut detectades de càncer de mama d'una forma primerenca, la mastectomia pot servir com una opció de tractament.

En molts casos, la decisió entre mastectomia i tumorectomia pot ser difícil, ja que tots dos són iguals d'eficients per prevenir la reaparició del càncer mamari.

La mastectomia amb conservació de pell és una mastectomia en la qual es pot conservar la pell de la mama que permet que aquesta, després del procediment, quedi amb una aparença més natural.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

9. Imatge extreta de Mayo Clinic

Després de la mastectomia, en la mateixa operació es pot fer la reconstrucció de la mama o, si es prefereix, es pot fer en una segona operació.

10. Efectes secundaris dels tractaments

A causa d'un avanç tecnològic i en el coneixement sobre les cèl·lules tumorals, s'ha pogut desenvolupar tractaments més eficients contra els càncers amb una menor toxicitat.

Amb el pas del temps, han aparegut fàrmacs per prevenir i minimitzar alguns efectes menyspreables que produeixen la quimioteràpia i la radioteràpia, protegint la qualitat de vida del malalt oncològic en tractament.

No tots els efectes secundaris que existeixen es poden presentar en un mateix pacient i, avui dia existeixen molts medicaments que permeten portar una vida normal o gairebé normal mentres es rep el tractament. I, no s'ha de relacionar els símptomes amb un empitjorament de la malaltia, ja que en la majoria dels casos, el tumor evoluciona favorablement i els símptomes acaben desapareixent uns mesos després d'haver finalitzat el tractament.

10.1. Vòmits i nàusees

Aquests símptomes acostumen a estar produïts per la quimioteràpia, són dels símptomes més comuns però també dels que més es temen. Es poden receptar medicaments per ajudar a controlar aquests efectes i també es poden recomanar visitar a un dietista per obtenir consells sobre com menjar i com mantenir-se hidratat mentres s'estigui amb quimioteràpia.

Apareixen passada l'hora o les dues hores (tempranament) o passades les vint-i-quatre hores o més després d'un cicle (tardament), desapareixent uns dies després.

En alguns casos, les nàusees i els vòmits poden aparèixer abans de començar el tractament a causa d'un mecanisme psicològic per associar respostes fisiològiques a determinades situacions, per aquesta raó, utilitzar tècniques de relaxació o demanar ajuda a un psicòleg especialitzat és útil.

10.2. Estrenyiment

L'estrenyiment és causat per una disminució dels moviments intestinals a causa d'alguns fàrmacs afavorint l'absorció del líquid de les femtes, tornant-se dures i seques. Acostuma a incrementar pels canvis d'alimentació o per la disminució de l'activitat física pel malestar que comporta la quimioteràpia.

Per intentar evitar l'estrenyiment es recomana:

- Prendre aliments rics en fibra (pa, arròs integral, fruita, verdures...) afavorint el trànsit intestinal.
- Beure, al llarg del dia molt de líquid.
- Tenir un horari fix per anar al lavabo.
- Fer exercici suau cada dia (caminar).

10.3. Pèrdua de cabell

La pèrdua de cabell, tot i que, en la majoria dels casos torna a créixer, és un dels símptomes secundaris que més preocupa a les pacients quan comencen els tractaments.

Amb la quimioteràpia, la pèrdua del cabell (o alopecía) és un efecte secundari molt freqüent que és produït per l'acció dels diferents fàrmacs sobre el fol·licle pilosos i produint la destrucció d'aquest i per tant la pèrdua del cabell.

No sempre es presenten aquest efecte, ja que depèn del tipus de medicament que s'utilitzi. També existeix la possibilitat que aquesta pèrdua sigui generalitzada, que no només afecti el cuir cabellut sinó que també afecti altres parts com les aixelles, els braços, les cames, les pestanyes... L'alopecía deguda a la quimioteràpia és reversible sempre, tot i que el cabell pot créixer amb característiques diferents de les originals, com el color, la textura...

Amb la radioteràpia, el fol·licle pilosos és destruït fent que, a les 2-3 setmanes d'iniciar aquest tractament comença a caure's el cabell només en la zona irradiada. Aquesta pèrdua pot ser reversible si les dosis administrades de radiació són baixes i, definitiva si són altes.

Si l'oncòleg indica que hi ha una possible alopecía es recomana, abans que comenci la caiguda utilitzar un xampú suau, utilitzant suavitzant pel cabell, en eixugar-se el cabell que sigui a l'aire lliure o amb un assecador de baixa temperatura, no utilitzar raspalls per pentinar el cabell mentre s'eixuga, no tenyir-se el cabell ni fer cap permanent i, tallar-se el cabell abans que es comenci a caure's per facilitar el seu maneig.

Quan ja s'ha caigut el cabell s'ha de tenir en compte que la pell del cuir cabellut ja no es troba protegida del sol i, per tant, abans de sortir al carrer o exposar-se al sol s'ha de cobrir, sobretot, si es rep radioteràpia sobre el crani. Si es desitja, es pot utilitzar perruca, ja sigui sintètica o de cabell natural i postisses o permanents.

10.4. Alteracions en la pell i en les ungles

Amb la quimioteràpia és molt freqüent alteracions en la pell i en les ungles. Aquestes alteracions consisteixen en l'aparició de pruíja¹³, eritema¹⁴, sequedat i descamació.

Les ungles es tornen d'un color fosc, es trenquen amb facilitat i acostumen a sortir bandes verticals en elles.

10.5. Nafres a la boca

Les nafres¹⁵ a la boca acostumen a sortir en el 40% de les persones que han de set sotmeses a la quimioteràpia.

Les nafres a la boca es poden prevenir o es poden tractar d'una forma prematura, sent la millor forma de controlar-les. Algunes formes de prevenir-les i tractar-les són:

- Fer esbandides amb aigua i bicarbonat o lidocaina per a prevenir les nafres.
- Medicaments amb l'acetaminofèn (Tylenol) i és molt important evitar prendre aspirines durant el tractament del càncer si el metge no indica el contrari.

¹³ Picor

¹⁴ Color vermell de la pell

¹⁵ En castellà "llagas"

- Prendre medicaments receptats pel dolor.

Cuidar-se la boca durant el tractament del càncer també és una molt bona idea:

- Netejar-se les dents amb suavitat amb una pasta de dents fluorada diverses vegades al dia. També és recomanable utilitzar fil dental amb suavitats.
- Fer esbandiments o gàrgares amb una solució d'aigua salada i bicarbonat de sodi i s'ha d'evitar els esbandiments bucals que tinguin alcohol.
- En cas de dentadura postissa, s'ha de minimitzar la seva utilitat.
- És convenient menjar aliments que s'hagin de mastegar poc o res.
- S'han d'evitar els aliments àcids, amb espècies, salats, aspres i secs.

10.6. Alteracions en la percepció del sabor dels aliments

Aquesta alteració bastant freqüent és deguda a la quimioteràpia, per dany en les papil·les gustatives situades en la llengua i el paladar disminuint el sabor o aportant un gust metàl·lic o amarg de determinats aliments, sobre tots els rics en proteïnes.

Aquest símptoma acostuma a desaparèixer setmanes després d'acabar el tractament.

10.7. Anèmia

L'anèmia és causada per un nivell baix de glòbuls vermells en sang i és degut perquè el cos no produeix els suficients glòbuls vermells, perquè el cos perd sang o perquè el cos destrueix aquests glòbuls.

En les persones que pateixen càncer, especialment les que reben quimioteràpia pateixen d'anèmia. Aquestes persones, de normal se senten amb fatiga o que estiguin dèbils i, per tant que tinguin més dificultats per fer les activitats que requereixen capacitats físiques i emocionals del tractament.

Les persones que tinguin anèmia poden sentir:

- Fatiga;
- Debilitat muscular;
- Batecs cardíacs ràpids o irregulars;
- Mal de pit ocasional;
- Problemes per respirar o falta d'aire;
- Mareigs i desmai;
- Pell o llavis pàl·lids;
- Mal de cap;
- Problemes de concentració;
- Insomni;
- Problemes per retenir la calor;
- Problemes de sagnat.

En el cas de la quimioteràpia, l'anèmia és causada perquè aquesta fa molt bé la medul·la òssia. En aquest cas, pel general, és temporal i acostuma a millorar en poc mesos després d'acabar la quimioteràpia.

Algunes radioteràpies també fan malbé la medul·la òssia, en concret la radioteràpia en grans àrees del cos i en les radioteràpies en els ossos de la pelvis, les cames, el tòrax o l'abdomen, per tant no seria el cas del càncer de mama.

Els vòmits, les nàusees i la pèrdua de l'apetit poden provocar una falta de nutrients, els quals són necessaris perquè el cos pugui produir glòbuls vermells, com el ferro, la vitamina B12 i l'àcid fòlic.

En un sagnat excessiu, el cos perd més glòbuls vermells dels que pot reemplaçar. Això pot succeir després d'una cirurgia o si un tumor provoca un sagnat intern.

L'anèmia és tractada en funció de les causes i dels símptomes que presenta.

Es poden fer transfusions de sang si l'anèmia provoca símptomes.

En cas que l'anèmia sigui causada per la quimioteràpia, és molt possible que es rezeptin fàrmacs denominats agents estimulants de l'eritropoietina (erythropoiesis-stimulating agents, ESA), el qual és una proteïna que elabora el cos de forma natural gràcies als ronyons. Ajuda a la medul·la òssia a produir més glòbuls vermells.

L'eritropoietina s'injecta en el cos en intervals regulars i pot tardar algunes setmanes en començar a fer efecte. També es pot injectar darbepoetina, fàrmac amb efectes similars a l'eritropoesi i s'injecta i comença a fer l'efecte aproximadament com l'eritropoesi.

En cas que l'anèmia sigui causada per una falta de nutrients, s'acostuma a recepatr suplementes com el ferro, l'àcid fòlic o la vitamina B12.

El ferro també es pot obtenir menjant carn vermella, llegums, albercocs secs, ametlles, bròquil, pans i cereals enriquits.

Els aliments pels quals es pot obtenir l'àcid fòlic són els espàrrecs, el bròcoli, els espinacs i en pans i cereals enriquits.

Per ajudar a millorar aquest símptoma es recomana:

- Descansar tot el que sigui necessari.
- No fer esforços.
- Limitar les activitats.
- Tenir una dieta sana i equilibrada.

10.8. Immunodepressió

És deguda a una disminució del leucòcits, els quals són les cèl·lules encarregades de defensar-nos dels microorganismes capaços de provocar una infecció en l'organisme.

Això és causat per la quimioteràpia augmentant el risc de patir una infecció, normalment més greu que en una persona amb les defenses normals.

Per controlar el nombre de leucòcits, la pacient serà sotmesa a constant anàlisis de sang per tenir un recompte del nombre de leucòcits i, en cas que aquest sigui baix, probablement el següent cicle de quimioteràpia serà retardat o hi haurà una disminució en la dosi dels fàrmacs fins a assolir un nombre normal.

Durant aquest període, la higiene és molt important per disminuir el risc d'infecció pel que es recomana:

- Evitar el contacte amb persones que puguin tenir algun tipus d'infecció.
- Informar el metge que estàs en tractament de quimioteràpia abans de ser vacunat, ja que algunes, si es tenen les defenses baixes poden causar una infecció.
- Evitar el contacte amb persones (nens inclosos) que hagin sigut vacunats amb virus atenuats.
- Intentar evitar les lesions en la pell perquè poden ser un lloc d'entrada pels bacteris i, en cas de fer-se una, s'ha de netejar amb aigua i sabó i posar un antisèptic.
- Rentar-se les mans freqüentment.
- Mantenir una higiene bucal.

10.9. Descens de les plaquetes

Les plaquetes són les cèl·lules encarregades de realitzar un taponament (coàgul), evitant les hemorràgies en cas d'una ferida.

Aquesta disminució és a causa de la quimioteràpia que afecta la medul·la òssia, augmentant el risc d'hemorràgia inclús davant de mínims traumatismes.

S'han de tenir una sèrie de precaucions com:

- Evitar els cops, traumatismes o talls quan es facin activitats habituals.
- Anar al metge si apareix un puntejat vermell en la pell, hematomes sense traumatisme previ, sang en l'orina, sangnat de ganives...

10.10. Fatiga

És una sensació de cansament extrem que es pot tractar amb medicaments receptats. La fatiga també es pot suavitzar amb exercici.

Es pot experimentar com un esgotament físic, mental i emocional que dura molt de temps i és una fatiga diferent a la de la sensació de cansament per no descansar prou.

La fatiga és un símptoma comú en les persones que tenen un tractament contra el càncer i, pot durar des de mesos a anys després d'acabar amb el tractament.

Tot i que per a moltes persones, la fatiga causada pel càncer pot ser poc incòmoda, per a altres, pot fer que la seva vida sigui més dura perquè afecta de forma negativa a:

- L'estat d'ànim i emocions.
- Les activitats quotidianes.
- Al desenvolupament laboral.
- Als passatemps.
- A les relacions socials.
- A la capacitat per sobreportar el tractament.

Per tractar la fatiga, el primer que cal fer és tractar les afeccions mèdiques que contribueixen a la fatiga com el dolor, ja que molts medicaments analgèsics provoquen adormiment i fatiga, la depressió, l'ansietat i l'estrès, les quals poden augmentar l'esgotament, l'insomni, aquest pot ser causat per l'estrès, el dolor i les preocupacions, portant una dificultat per dormir o mantenir-se adormit, també alguns medicaments alteren els patrons de la son. L'anèmia també és un factor que provoca la fatiga perquè hi ha una disminució dels glòbuls vermells.

Les persones majors amb càncer també poden patir problemes cardíacs, reducció de la funció pulmonar i renal, problemes hormonals, artritis i problemes nerviosos.

Fer activitat física, augmentant el nivell d'activitat o augmentar-lo, tenir assessorament, fer exercicis ment-cos com el ioga o l'acupuntura o medicaments i suplementes per mantenir-se més atents i desperts poden ser altres mètodes de portar d'una millor forma la fatiga.

10.11. Quimiocervell

El "quimiocervell" és com els pacients es refereixen als problemes associats amb la memòria, l'atenció i la concentració. En cas de detectar-se algun d'aquests símptomes, el metge pot recomanar tractaments.

10.12. Limfadenoma

El limfadenoma és una inflamació dolorosa quan el líquid limfàtic del cos no circula correctament acumulant-se en els teixits tous. Aquest dolor acostuma a ocórrer en el braç o en la cama i, el metge pot donar consells per prevenir i reduir la inflamació, ja sigui amb una pispada de compressió o amb una sèrie d'exercicis especials dirigits per un fisioterapeuta capacitada, ajudant a reduir aquests efectes secundaris.

10.13. Perdua òssia

La pèrdua òssia és deguda a algunes teràpies hormonals i quimioteràpia, augmentant el risc de patir fractures òssies.

10.14. Neuropatia perifèrica

La neuropatia perifèrica fa referència a la disminució de la sensibilitat, formigueig i sensació de burxades en les mans i els peus sent l'efecte secundaris de tractaments contra el càncer de mama. Aquest efecte secundari també pot produir una pèrdua de força i destresa manual i dolor però el metge pot recomanar una sèrie de medicaments per suavitzar la neuropatia.

Aquestes alteracions són passatgeres i acostumen a desaparèixer després de finalitzar el tractament, tot i això, en alguns casos la recuperació pot ser lenta i no s'aprecia fins mesos després de finalitzar el tractament.

11. Part pràctica: Elaboració d'un tríptic

CONTROLA EL CÀNCER DE MAMA

“
Quan va ser l'últim dia que vas fer alguna cosa per tu? Hi ha moltes maneres de fer salut també és fonamental per al seu benestar i el de la teva família.
L'autoexploració freqüent dels vostres pits pot ser un acte d'amor per tu i per als que t'envolten.
El càncer de mama és un dels més comuns entre les dones de tot el món però, i si trencuem amb les estadístiques? Si vols continuar gaudint dels moments amb la família com fins ara, està en les teves mans la detecció oportuna d'aquesta malaltia.

Avui dia el **càncer de mama no vol dir mort**, ja que:

- El 98% dels casos de càncer mamari que s'ha detectat a temps es poden curar.
- Hi ha estudis que revelen que l'amamantació entre els 6 mesos i l'any ajuda a disminuir el risc d'aparició d'un càncer de mama.
- Una dona amb la capacitat d'autoexplorar els seus pits pot detectar el tumor que tingui una grandària de menys d'1 cm.
- Una societat ben informada sobre temes de salut pot ajudar a reduir les xifres de mortalitat per càncer fins a un 40%.

SÍMPTOMES

- En el càncer de mama avançat, un dels símptomes són els canvis en la mida, textura o el color de la mama.
- Un altre és l'augment del gangli limfàtic en la part de l'axella.
- Han sortit estudis que diuen que prendre anticonceptius orals podrien augmentar el risc de càncer de mama.
- Hi ha dones, aproximadament un 5% de les pacients que tenen càncer de mama que hereten una forma peculiar de gens que les fa més propenses a desenvolupar aquesta malaltia.

EXERCICIS DE PREVENCIÓ

-  1. Amb els braços cap a baix, fixat si les teves mames presenten algun dels símptomes esmentats amb anterioritat.
-  2. Repeteix el pas anterior però col·locant les mans en els malucs i el cos cap endavant.
-  3. Fes el mateix però amb els braços cap amunt.
-  4. Revisa les teves mames amb moviments circulars, des de l'axella cap al mugró i cap a baix i cap a dalt.
-  5. Tomba't cap amunt i repeteix el moviment anterior amb un coixí a l'esquena.
-  6. Prem els mugrons i observa si surt algun líquid.

ACTUA

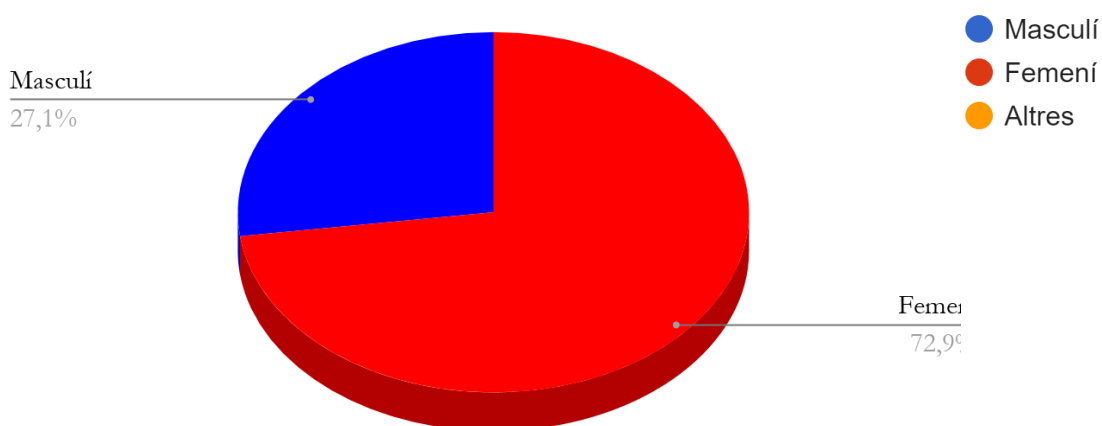
- Realitza l'autocontrol de pit una vegada cada mes, preferiblement després del període menstrual.
- **Fora els tabús i les penes.** Parla del tema de l'autoexploració, mastografia i de la prevenció del risc. És un tema que s'ha de normalitzar.
- A partir dels 35-40 anys és convenient visitar al ginecòleg almenys una vegada a l'any per un control general.
- S'ha de saber que el càncer de mama no és exclusiu de les dones, encara que els casos en homes són poc comuns també el poden patir, per això és important que ells també s'autoexplorin de vegades.

Feu per Lúcia Vázquez a partir de la informació de Enxop Comunicación de Responsabilidad y RSE, elaborado por DISEAN, Dirección de Salud Municipal i les imatges extraïdes de La Serrana, Soy Beto Blog i Clínica Amira

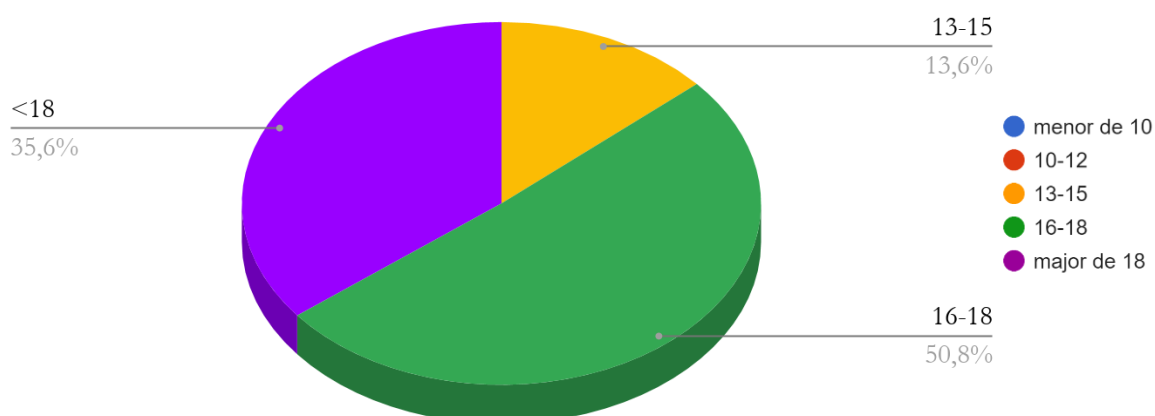
12. Opinions del tríptic “Controla el càncer de mama”

Del tríptic he obtingut les següents opinions, les quals vaig obtenir mitjançant una enquesta, anomenada “*Que t’ha semblat "Controla el càncer de mama"?*” on havien de dir el seu sexe, la franja d’edat a la qual pertanyien i havien de donar la seva opinió sobre el tríptic. Aquesta enquesta la vaig penjar per l’institut i també la vaig fer de forma digital penjant l’adreça a les xarxes socials i la vaig passar per whatsapp a familiars i amics de fora de l’institut els quals també ho van passar als seus amics i familiars:

Sexe



Edat



A continuació afegeixo els comentaris que han afegit, els quals he distribuït entre femení i masculí i, dintre d’aquests dos grups he fet subgrups amb les diferents franges d’edat:

- **Femení:**

- 13-15 anys:

- Ajuda i serveix.
- Penso que és un pòster molt ben fet. Un pòster que explica molt bé què és el càncer de mama, quins son els símptomes, com podem actuar-hi i com podem saber si en tenim o no. M'agrada molt aquest pòster,estic segura que per a moltes dones és molt eficaç.
- Interessant.
- Crec que defineix i explica molt bé el càncer de mama.
- És molt chulo i és molt necessari parlar d'aquest tema. Bona feina!

- 16-18 anys:

- Està molt bé que adolescents prenguin aquestes iniciatives per tal d'ajudar a prevenir un problema que afecta a gran part de la nostra societat, com és el càncer de mama, i a més donin una informació tant necessària i poc sapiguda per tal de concienciar al jovent i a la societat en general.
- M'ha agradat molt perquè és molt complet i explica coses que les dones hauriem de saber i posar en pràctica.
- Consciència de la importància de revisar-te les teves mames i com s'ha de fer bé, com s'hauria d'actuar i moltes més prevencions. Està molt bé.
- Perfecte.
- Mola.
- Crec que és una bona idea haver posat els exercicis de prevenció ja que d'aquesta manera la gent podrà saber com examinar-se els pits. I també ha estat

interessant haver afegit que els nois també ho poden patir, ja que és un càncer que sempre es relaciona amb les dones. I ha estat una bona idea crear els pòsters per informar a la gent.

- M'ha semblat una iniciativa molt bona, que ha aportat un munt d'informació sobre un tema que no es tracta molt, sobretot a les aules. He après molt sobre el símptomes i la prevenció del càncer de mama. Gràcies!
- Mètode preventiu molt important. Molt interessant!
- Molt interessant. Ara ja sé què fer.
- El cartell està ben fet, està tot ben explicat i s'ha de normalitzar aquest tema.
- Aquest pòster resumeix tota la informació que es penja a les xarxes socials. Hi apareixen coses que ja s'hi sabien. És cert que hem de normalitzar això de tocar-se els pits per mirar si hi ha alguna anormalitat com un tumor o qualsevol altre cosa.
- Penso que és necessari que la gent sàpiga això i ho pugui fer a casa, ja que el fet d'anar al metge ens fa més mandra i tendim a deixar-ho de costat. Òbviament és necessari tenir un control mèdic.

També és molt important conèixer el nostre cos, poder saber quan està bé i quan necessita una mica més d'atenció pròpia.

- Meravellós.
- Aporta molta informació sobre el càncer de mamá, i a més es clara i fàcil de entendre.
- Està bé, només que els títols haurien de ser d'un color més fosc perquè ressaltés més.

- >18 anys:
 - Bona gràfica, clar i entenedor. Una bona proposta comunicativa que funcionaria molt bé en els Centres d'Atenció Primària.
 - M'ha agradat. Clar i amb imatges que ajuden a la seva comprensió.
 - Molt didàctic i senzill d'entendre.
 - Molt interessant.
 - Molt complert.
 - Crec que el pòster és una bona iniciativa per ajudar a difondre la tècnica de l'autoexploració que ajuda a detectar de manera precoç el càncer de mama. És molt visual, valoro positivament el color de fons i els esquemes, així com el resum que fas de forma introductòria.
 - Entenedor i educatiu.
 - Directe, clar i concís.
 - És molt informatiu i serveix per a donar més informació de la que es dona de normal, molt bé realitzat.
 - Informatiu i de fàcil visualització.
 - És molt necessari que les dones es revisin, seguint unes certes rutines es pot detectar en fase inicial un quiste i aquest temps és crucial si no fos benigne.
 - Molt interessant la informació i crec que pot ajudar a la detecció precoç del càncer de mama si es segueixen els consells. Ho posaré en pràctica!

- He trobat el pòster molt ben explicat i molt senzill d'entendre, fàcil i concís.
- Crec que resumeix molt bé els diferents temes relacionats amb el càncer de mama. I, visualment, és proporcionat i entenedor.
- Si la finalitat és un tríptic, la informació i les fotos són molt completes per entendre i detectar símptomes del càncer de mama.
- Està molt bé que en un pòster sobre el càncer mamari es parli tant de la malaltia i les seves estadístiques com de la prevenció, ja que es té en compte la persona que la pateix i la que no. Pel que fa a la prevenció, que s'expliqui com procedir em sembla molt encertat, i també l'explicació dels símptomes, detectar a temps redueix molt el risc.
- S'hauria de parlar de la mamografia que és l'única prova que ha demostrat la reducció de la mortalitat per càncer de mama en assaigs clínics. Hi ha evidència suficient que el cribratge amb mamografia té un balanç risc/benefici positiu entre les dones de 50 a 69 anys i de 70 a 74 anys. L'evidència és limitada en el grup d'edat 45-49 anys.
- Faltaria indicar com una mateixa pot fer-se una exploració.

- **Masculí:**

- 13-15 anys:
 - Que és una pena que es morin i es té que parar aquest càncer.
 - Molt guay, s'aprèn molt, com per exemple com poder comprovar des de casa una cosa tan gran com un càncer que afecta tantes persones. Molt interessant, tot explicat amb claredat sense confusions i molt currat. Felicitats Lidia.
- 16-18 anys:
 - Em sembla un bon pòster per, d'una forma bastant ràpida, informar a qualsevol persona que vulgui llegir-ho i així poder saber mètodes de prevenció, saber que

els homes també poden patir-la (cosa que jo per exemple no sabia), etc. Em sembla una molt bona proposta.

- Bastant interessant i pràctic per prevenir aquest tipus de càncer.
 - Mètode preventiu important.
 - Molt informatiu, he descobert més coses sobre el càncer de mama.
 - És un pòster molt interessant, en el meu cas (home), no sabia de l'existència dels càncers de mama en homes i crec que tothom hauria de saber-ho. A més, el pòster és concret i aporta molta informació important amb una lectura més o menys ràpida.
 - És molt útil, el vaig estar llegint l'altre dia i vaig aprendre coses noves com que els homes també podem tenir càncer de mama, amb il·lustracions bastant simples i que es fan entendre sense cap problema i de més.
 - M'ha fet aprendre més sobre aquesta malaltia.
 - Que és molt interessant i important. Com també estaria bé que això fos difós.
 - M'ha semblat molt interessant i sabia que els homes podien tenir-ho però no sabia que era convenient fer-se una revisió. Però en general ajuda bastant. Perquè la resta de gent s'assabenti i que haurien que fer-se una revisió per si les mosques. Però el fullet és molt rosa, crec jo.
 - Resulta molt adient tota la informació que es proporciona.
 - Molt important! Un mètode preventiu molt important.
- >18 anys:
 - Molt clar!!

- És una molt bona iniciativa el fet de conscienciar la gent per a prevenir més que per a curar. Jo, per exemple, no sabia que també poden patir això els homes.

Amb aquestes opinions he vist que tant als homes com a les dones els ha agradat aquesta iniciativa d'informar sobre el càncer de mama, sobretot que hi ha una sèrie d'exercicis per fer a casa per poder detectar-ho. També, pel que he llegit, ha anat molt bé per informar que no només les dones podem patir aquest càncer, sinó que els homes també poden i estaria bé que alguna vegada es fessin alguna revisió.

La gent sobretot s'ha fixat en el contingut del pòster i, una minoria també s'ha fixat en el disseny del pòster que, en general, ha agradat, tot i que hi ha alguna recomanació de com es podria millorar una mica més.

13. Resum de notícies relacionades amb el càncer de mama

13.1. Es descobreix un vincle entre quimioteràpia i metastasi en càncer de mama

Moltes pacients amb càncer de mama, abans que els extirpin el tumor amb cirurgia, reben quimioteràpia. És el que es coneix com a “neoadjuvant”. Amb aquesta teràpia el que es vol aconseguir és reduir la mida del tumor per fer més fàcil la cirurgia de conservació de mama i, en molts casos pot erradicar el tumor, deixant poques o cap cèl·lula cancerosa perquè les extreu el cirurgià. En aquests casos després de la cirurgia, la pacient pot estar sense càncer de per vida.

Un símptoma per saber si hi ha possibilitats que hi hagi una malaltia metastàtica és que el tumor es resisteixi a la teràpia neoadjuvant i per tant el tumor anirà cap a altres òrgans, com els ossos i els pulmons. Això és degut al fet que hi ha cèl·lules canceroses resistents a la quimioteràpia i es disseminen a altres òrgans mentres es tracta el tumor primari.

Gaceta Medica, GM Madrid, 2 de gener de 2019

13.2. Es descobreix un dels mecanismes de resistència del càncer de mama més agressiu

S’ha vist que un dels càncers de mama més resistents als fàrmacs convencionals és el càncer demana triple negatiu.

Un estudi fet al Vall d’Hebron Institut d’Oncologia (VHIO) per investigadors de Barcelona han descobert el DNA de les cèl·lules tumorals en el càncer de mama triple negatiu estan molt més compactades i per conseqüència són molt més resistents a la quimioteràpia.

EL dilluns 16 de setembre del 2019 el VHIO ha informat en un comunicat que, la descomposició de la cromatina podria ajudar a millorar l’eficàcia d’aquest fàrmac, això va ser provat en cèl·lules “in vitro” i ratolins.

L'equip de la investigadora Sandra Peiró, juntament amb ella, han pogut comprovar que l'oxidació de la histona H3 és la clau en la inducció del DNA com aquesta compactació està relacionada amb la resistència a tractaments. Això fa que sigui més difícil que els fàrmacs creats per fer mal al DNA i per tant que tinguin accés a aquest, per tant es produeix una resistència a aquest tipus de tractaments.

També han descobert que, amb la inhibició de l'enzim LOXL2 evitaria que es produís produgues aquesta compactació molt habitual en el càncer de mama triple negatiu com s'ha pogut observar dificultant l'accés dels fàrmacs al nucli de les cèl·lules tumorals. Tot i que això es produeix en diferents tipus de tumors, s'ha pogut veure que en el de mama triple negatiu és el més resistent als fàrmacs convencionals, ja que aquest enzim es dona en grans quantitats amb la qual cosa es podria dir que és un dels mecanismes de resistència d'aquests tumors.

Encara que de moment només s'ha pogut provar en models de ratolí i en cèl·lules "in vitro", s'ha pogut veure que una inhibició del LOXL2 combinant-lo amb els fàrmacs de quimioteràpia convencional poden tenir uns resultats rellevants en el tractament d'aquest tipus de càncer de mama. L'equip de Peiró va utilitzar "azacitidina" (agent que desmetila el DNA i provoca que "s'obri" a causa de l'inexistència de fàrmacs que inhibeixin de forma específica la funció nuclear de LOXL2.

Si s'aconseguís crear un fàrmac específic contra l'activitat nuclear de LOXL2, cosa que es podria fer, permetria actuar directament contra l'origen del problema i aconseguir millors resultats en els tractaments.

Web de la Cadena Ser, Investigadora Sandra Peiró, Barcelona, 16 de setembre de 2019

14. Entrevista a la Dra. Mateo (part càncer de mama)

El 9 de maig del 2019, l'Aina, la Penélope i jo vam poder anar al ICO on vam poder fer una entrevista a la Dra. Mateo (l'entrevista sencera es troba en el dossier grupal) la qual estava fent un estudi sobre el càncer de mama.

En el moment de la visita, la Dra. Mateo i la resta de l'equip es trobava fent un estudi sobre el càncer de mama d'una dona la qual té un dels més agressius, i amb la quimioteràpia que li estaven fent, les cèl·lules resultaven resistir-se produint una metastasi en la pell.

Van començar aquest estudi perquè la doctora que estava tractant a aquesta dona volia ajudar-la, i l'equip on es troba la Dra. Mateo es va oferir a fer-ho. Però sabien que si aconseguien esbrinar alguna cosa, donarien els resultats a la doctora que demanava les proves, tot i sabent que la solució no arribaria a la pacient, ja que té 80 anys, i encara que fos més jove tampoc li arribaria la solució, ja que fer un estudi com aquest requereix: molt de temps, moltíssims estudis amb diferents persones, ha d'estar tot molt ben comprovat... Primer, abans de posar-ho en pràctica en persones, s'ha de fer en ratolins, i tot i això ha d'estar subvencionat, han de tenir diners, i en aquell moment no tenien projecte per fer-ho.

Van fer l'estudi com van poder, agafant les cèl·lules d'aquesta pacient, fent-li un trucut (una biòpsia d'una metastasi cutània), i van implantar aquest trucut en ratolins immunodeprimits perquè els trossets que li van donar no eren suficients per a disgregar-los. Després d'un mes, com que el càncer era molt agressiu ja havia crescut massa en els ratolins (cosa poc habitual que només passa en els més agressius, ja que acostumen a trigar uns tres, quatre o fins a cinc mesos en créixer).

Per fer un bon estudi hauria estat ideal implantar trossets d'aquest càncer en diferents ratolins i fer diferents tractaments, i així veure quin era millor per donar-li a la pacient, però per fer això és necessari estar subvencionats i molt de temps, ens va dir la Dra. Mateo.

Va buscar una solució per tenir un resultat ràpid que fos més o menys informatiu. Va disgregar les cèl·lules del tumor que s'havia de reproduir en el ratolí, les va sembrar en diferents pots i va provar els tractaments en les cèl·lules (encara que un fàrmac pot anar bé per

les cèl·lules sembrades i no per pacients directament), per així donar informació de quins fàrmacs són més sensibles les cèl·lules.

Va agafar el tumor, amb l'ajuda del bisturí, el va aixafar i va posar uns enzims per acabar de separar les cèl·lules fins a arribar a tenir les cèl·lules separades. L'endemà va posar diferents tractaments. Cada dia canviava els fàrmacs, perquè tinguessin un medi fresc i al cap d'una setmana va fer un assaig de viabilitat d'aquestes cèl·lules posant-li un reactiu que amb presència d'ATP dona llum i, les cèl·lules amb més ATP són les cèl·lules que estan vives. A més llum, més ATP i per tant més cèl·lules vives per tant si hi ha menys llum hi haurà menys cèl·lules vives i d'aquesta forma es pot veure quins tractaments han funcionat i quins no. Aquest és un dels possibles estudis que fan amb el càncer de mama.

Les característiques perquè una cèl·lula sigui tumoral ha de perdre totalment els mecanismes de control de la seva divisió. Normalment les cèl·lules, quan es troben en una placa, creixen fins que estan totes juntes i deixen de créixer i això, és el que es coneix com a inhibició per contacte, es queden en la fase G0. Si perden la divisió per contacte, continuen creixent, van creixent en clons les unes sobre les altres o fins i tot fan esferes com és el cas d'aquestes (ens va ensenyar una mostra de tumor) i això ens està indicant que són molt agressives. Si miréssim a nivell de marcadors de cicles cel·lular o si les passéssim per un citroner per mirar les fases en què es troben, veuríem que aquestes cèl·lules estan ciclant ràpidament i ens indica que les cèl·lules són difícils i això ens indica que el tumor que té, almenys aquesta pacient, és bastant fotut, ens va dir la doctora.

Com que sabien que les cèl·lules eren resistents a determinats tractaments que ja havia rebut la pacient, van provar amb nous tractaments. Per fer això van agafar les cèl·lules d'aquesta pacient, van fer una anàlisi de les mutacions que hi ha en el DNA i llavors en funció de les mutacions que té en el DNA van saber quins gens són dianes i es pot buscar quins fàrmacs anirien justament en aquesta diana que és la que està mutada en aquesta pacient. Això és arriscat i no ho farà més ens va dir la doctora Mateo, encara que en un futur li agradaria fer un projecte com aquest subvencionat i que quan els hi donin el tumor d'una pacient, analitzar el seu tumor i veure que té la mateixa mutació d'un dels tumors que han estudiat i dir-li: el seu tractament més adequat és aquest -això es diu fer medicina personalitzada-. Primer s'ha de tenir suficient mostra, després analitzar-ho bé, fer tots els tractaments en els ratolins i

comprovar quins funcionen, analitzar-ho i, quan finalment es tingui aquesta correspondència entre genotip i possible tractament s'ha d'organitzar un assaig clínic. S'han de buscar pacients que tinguin aquesta mutació, que accedeixin a provar aquest tractament i si en aquestes pacients funciona, llavors això es podrà implantar, però no abans i s'està parlant d'anys.

A la teràpia, fan assajos cel·lulars, o amb animals i miren combinacions de fàrmacs per veure si creixen els tumors o si es fan més petits. També estudien susceptibilitat, és a dir, si ets portador de determinades mutacions. Si tens més proporció o no a desenvolupar el càncer de mama. Fan projectes basats en prediccions bioinformàtiques i miren si això funciona.

En tema càncer de mama les persones que tenen mutacions en el gen BRCA1 o BRCA2 tenen més propensió a desenvolupar càncer de mama, hi ha càncers de mama que són hereditaris. El càncer de mama hereditari per excel·lència és el que es deu a mutacions en el gen BRCA1 o BRCA2, de fet, si tens mutacions en el gen BRCA2 tens més propensió a tenir càncer de mama o ovari i si el tens en el BRCA1 més aviat de mama, llavors això passa de mares a filles. Que tinguis mutació en el gen BRCA1 no vol dir que necessàriament desenvolupis càncer de mama perquè hi ha un efecte d'altres gens que poden modificar la penetrància d'aquesta mutació, modificar la penetrància vol dir que si el gen BRCA1 està mutat, els sistemes de reparació dels trencaments de doble cadena del DNA estan afectats i per tant aquesta cèl·lula a la mínima alteració que pugui tenir és possible que esdevingui tumoral, però si hi ha altres mecanismes, altres snips.

El cap de la Dra Mateo, en el seu post-doctorat que va estar a Boston, va fer una predicció de quins possibles gens a partir de bases de dades d'expressió de gens de persones malaltes de càncer de mama, doncs quins altres gens podrien estar modificant l'aparició de càncer de mama en pacients amb la mutació de BRCA1. Llavors fent aquest experiment tan complex va veure que hi havia un gen que d'alguna manera que en un determinat locus si hi havia una GG o una CC o una CG podies tenir més números de desenvolupar càncer de mama o no. Va fer aquesta predicció a partir de les bases de dades i després, mirant els resultats, si les bases de dades que he vist és real en una població concreta, en una població de pacients mutants per BRCA1. Va mirar una població de mutants de jueves asquenazites perquè són gent amb molta endogàmia i per tant hi ha molta persistència d'aquesta mutació BRCA1 i possiblement d'altres mutacions modificadores del risc perquè com que estan dintre de la mateixa família

doncs es poden heretar totes les mutacions que hi hagi, i va veure que en aquestes pacients les que tenen un determinat snip en HMMR, les que tenien GG, tenien més números de desenvolupar càncer, les que no ho tenien no tenien tants números de desenvolupar la malaltia i per tant es va veure que HMMR podia ser un factor predictor de modificar el risc de desenvolupar càncer de mama, tot això són prediccions bioinformàtiques.

L'equip en el qual treballa la dra. Mateo va fer uns estudis estadístics d'associació que encara no s'havien fet, per veure el mecanisme que tu sobre expresses al gen d'HMMR i veure el que passa, si es desenvolupa o no. El que van fer ells és desenvolupar un model transgènic, tenien uns ratolins en els quals els hi van ficar el gen HMMR humà de manera que en aquests ratolins es pugui sobre expressar aquest gen, i que el gen és humà, no és de ratolí i llavors això ells ho podien distingir. Han fet que l'expressió d'aquest gen HMMR es faci únicament a la mama, o sigui aquest gen que ho tenen totes les cèl·lules de ratolí només s'expressa a la mama. Això ho han aconseguit ficant un altre transgèn que es diu Recombinasa Cre, sota el control d'un promotor de manera que quan les ratolines donen de mamar el promotor està activat per tant s'expressa la Recombinasa Cre, i quan aquesta s'expressa, talla un stop codon que hi ha davant del HMMR humà i llavors l'HMMR s'expressa i això és un mètode de que s'expressi el gen d'HMMR només en la mama, perquè el que volien veure era si la sobre expressió d'HMMR només a la mama provoca que hi hagi un increment de càncer de mama. Això tal qual no fa res, però, si tenien unes ratolines que tenen BRCA1 mutant resulta que tenen càncer de mama si hi posem HMMR sobreexpressat, si no el tenen, no desenvolupen càncer de mama. Hi ha dues maneres de tenir aquest gen expressat, en homozigosi, és a dir que tinguin dues còpies del HMMR humà o heterozigosi, que només tinguin una còpia del HMMR humà, en tots dos casos desenvolupen càncer, per tant estem veient una confirmació mecànica que realment la sobre expressió d'HMMR està incrementant la incidència de càncer de mama en ratolines que tenen el BRCA1 mutant, i això és un estudi de susceptibilitat que estan fent, encara estan acabant de perfilar-ho però estan en això. És un procés que triga molt perquè implica que les ratolines s'aparellin, es quedin embarassades, tinguin les cries, donin de mamar als ratolins i a més tot això s'ha de fer dues vegades perquè a la ratolina se l'expressi la Recombinasa Cre que faci que l'HMMR deixi d'estar silenciada i s'expressi. S'ha d'estar com a mínim 3 mesos perquè s'hagi produït aquest fet, però de que s'hagi produït la recombinació a que desenvolupi el tumor com a mínim passen 14 setmanes, és a dir, desenvolupen el tumor entre les 14 i les 30 i escaig setmanes, i a més a més per arribar a tenir

ratolines que tinguessin tots els transgens que necessiten passen anys. Les ratolines tenen 4 gens diferents i per poder aconseguir-ho han d'estar tots mutants. Cada vegada que es dona un part a la colònia hem de genotipar, mirar que tinguin tots els transgens que necessiten, i només els ratolins que tenen tots els transgens que necessiten van a l'estudi i penseu que quan fem els aparellaments, un gen que estava en homozigosi pot aparèixer en heterozigosi, depenent de si els pares eres homozigots o heterozigots, han de coincidir els estats que necessitem de 4 gens.

A vegades hi ha tendència a formar-se adenofibromes, fibromes glandulars, que són com tumors benignes, que passa per exemple quan tens molta glàndula; a vegades hi ha gent que té molt de greix a la mama i a vegades, hi ha gent que té poc de greix i molta glàndula, i a vegades doncs tens tumors benignes, però no tenen els marcadors considerats per fer càncer, que seria que tinguessin una sobreexpressió de receptors hormonals o de HER2.

Les persones amb mutacions genètiques tindrà més números que la població en general encara que siguin només l'1 de cada 8 o 9 dones, i a algun home també però a ells només els hi passa un 1%.

Quan estem a prop dels seixanta el fet que aparegui un càncer es considera com la casuística normal en la població i que no necessàriament ha de tenir a veure amb una mutació. En els casos en els quals es té clar que és hereditari és quan apareixen abans dels quaranta. Però a partir dels 50-60, és quasi normal, malauradament. Per sort un 85% de les persones amb càncer de mama es curen perquè en ser tan freqüent està molt estudiat i sempre si es detecta a temps, és més fàcil curar-lo. En el 15% restant és on s'estan invertint més esforços, en aquests casos que són més complicats, aquests que són resistents a les teràpies, són els que volen estudiar. Els triple negatius bàsicament, que són aquells on no hi ha una teràpia dirigida específica, contra els luminals hi ha la teràpia hormonal, contra el HER2 hi ha els anticossos que es diuen transotomases, i el tractament típic en els triple negatius és quimioteràpia.

Encara que la cura per als 100% és molt difícil aconseguir-ho. L'equip en el qual treballa la Dra. Mateo ho està intentant. S'han de fer estudis com molt cas per cas, medicines personalitzades, que són el boom d'ara, estan començant. En un futur es podrà fer però no ens van saber dir quants anys trigaren. D'altra banda, també ens va dir que en els casos més

diffícils, on la curació no sigui possible del tot, el que es vol és que sigui una malaltia crònica amb la qual puguis viure, que tu prenguis una medicació sense efectes secundaris que el mantingui a ratlla, que no creixi.

En general el tractament hormonal funciona molt bé, però depèn de contra quin tipus de tumor tens. Primer, s'ha de veure quin tipus de tumor es té. Els tractaments que funcionen millor són, el tractament hormonal pels càncer de mama receptors hormonals positius, i els inhibidors de HER2 per els càncer doble positiu. Aquests són súper eficients. Normalment el que es fa és un tractament amb el qual el tumor disminueix de mida, seguidament et fan una cirurgia per extreure el que queda de tumor, i després et donen un temps més medicació per si de cas, i pots estar tracta'n-te 5 anys després de la cirurgia i si en aquest temps no t'ha tornat a sortir, és que estàs curat. És el que li passa a aquest 85% que s'anomenava anteriorment. Redueixen, treien i asseguren. Però sempre t'hauràs d'anar fent controls per si de cas després dels cinc anys.

És possible que l'edat determini una mica quina quimio facis, però també depèn una mica de l'estat i de lo avançat que estigui el càncer de mama. Potser si està molt avançat, encara que tinguis 80 anys, aquella quimio que hi ha és la que t'han de donar. Després sempre depèn del pacient, de com es trobi, de si ho accepta o no ho accepta... Al final el pacient és el que té l'última paraula, si diu "Aquesta quimio m'està fent mal, no vull continuar amb el tractament" doncs no el pots obligar. Però s'ha de lluitar molt amb totes les coses que hi ha ara per internet de "la quimioteràpia és dolenta, feu servir pixum de burra per curar-vos, que el més natural és el més bo", s'ha de lluitar molt en contra d'això, perquè no fem recerca i ens dediquem a això perquè després et diguin que amb aigua i boletes d'aquestes d'homeopatia que tenen diluït lleixiu 1/5.000 et curaràs, no. Això és una cosa amb la qual s'ha de lluitar molt. No són agradables els efectes secundaris de la quimioteràpia, i s'està lluitant per eliminar-los, però és el tractament que hi ha i el que es dona és el que està comprovat. Les coses que no estan comprovades, les naturopaties, homeopaties... aquí som científics. No ens ho creiem. Ens deia la Dra. Mateo.

15. Conclusió

Per poder realitzar aquest TR, el qual ha tingut una durada d'uns nou mesos, em vaig haver d'ajuntar amb dues companyes més, ja que elles també volien investigar més sobre el càncer, per tant, hem fet una part grupal on parlem sobre el càncer en general i, posteriorment, cadascuna s'ha centrat en el tipus de càncer del qual volia parlar.

Per la realització d'aquest treball he passat moltes hores a la biblioteca per poder buscar llibres que parlesin sobre el càncer de mama però en poques biblioteques es poden trobar llibres que parlin sobre aquest tema. També he estat molts caps de setmanes buscant informació en pàgines webs d'hospitals i en pàgines científiques.

Del meu treball de recerca n'extrec que la investigació del càncer de mama està bastant avançada com havia formulat en la meua hipòtesi i per tant a disminuït la mortalitat.

He pogut observar que com hi ha 17 tècniques de detecció com la mamografia, la radioteràpia o les biòpsies, les quals es troben explicades a l'apartat 7. Diagnòstic, i de tractament (la radioteràpia, la quimioteràpia, l'hormonoteràpia i la cirurgia que, dintre de la cirurgia es torba la biòpsia de ganglis sentinella, la tumorectomia, la conservadora i la mastectomia), avui dia, si es detecta a temps la majoria de les persones es poden curar.

Personalment opino que del meu treball n'he après molt i he extret moltíssima informació del meu interès. Com per exemple que els homes també poden patir aquest càncer però amb molta menys freqüència que les dones i, per tant, també s'haurien de fer alguna revisió. També he après com funciona el dia a dia d'un investigador, quines són les recerques en el camp del càncer que estan en marxa, he conegut tècniques d'estudis de cèl·lules d'un institut de recerca com VHIO, he vist mostres de diferents tipus de càncer i m'han parlat de les diferents soques de cèl·lules que s'utilitzen per fer investigació.

Amb la part pràctica, fent el tríptic informatiu sobre com prevenir el càncer de mama, he après que la gent està informada d'aquest tema i els agradaria que informessin més sobre malalties com aquestes que estan molt presents en el nostre dia a dia.

No m'ha resultat difícil trobar informació, ja que he pogut consultar articles publicats de científics que treballen en centres com en la SEOM o la Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO) a internet, en les seves pàgines webs, les quals es poden trobar en la webgrafia d'aquest treball tot i que en les biblioteques hi ha pocs llibres que tractin sobre el càncer de mama.

He assolit els objectius que em vaig marcar finalment, sobretot, gràcies a les entrevistes fetes als diferents científics, el Dr. Diego Arango qui treballa al VHIO i que actualment treballa en investigacions sobre el càncer de còlon, amb la Dra. Ainara Magdaleno i amb el Dr. Miquel Segura, dos científics que també treballen en el VHIO i que investiguen sobre el càncer infantil i, en especial a la Doctora Mateo.

La Dra. Mateo treballa a l'ICO i, actualment està investigant més sobre el càncer de mama. La doctora Mateo en va parlar del càncer però es va centrar a parlar del càncer de mama, ja que és sobre el que està investigant.

Finalment dir que m'hagués agradat poder continuar l'estudi estant en hospitals veient com fan el diagnòstic d'aquest càncer i com posen en pràctica els tractaments. I per tant, ho proposo com a possible futur Treball de Recerca.

16. Bibliografía

- Carlos A. González Svatetz “Nutrición y Cáncer: Lo que la ciencia nos enseña”
- György Irmey “110 TRATAMIENTOS CONTRA EL CÁNCER: Una guía para conocer las mejores terapias convencionales y alternativas”
- José Pedro Penedo “Pruebas diagnósticas: ¿cómo prepararse?, ¿en qué consisten?, ¿para qué sirven?”

17. Webgrafia

- <http://www.latrofologia.com/carcinoma-de-paget/>
- <https://10tipos.com/tipos-de-cancer-de-mama/>
- https://cadenaser.com/ser/2019/09/16/ciencia/1568646351_726203.html
- <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/cancer/cancer-mama.html>
- <https://portal.hospitalclinic.org/enfermedades/cancer-de-mama/pruebas-y-diagnostico>
- <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
- <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
- <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>
- <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/efectos-secundarios>
- <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/quimioterapia/efectos-secundarios-quimioterapia>
- <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos>
- <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdi>
- <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdi>
- <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-paget-seno>
- <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/deteccion-seno-pdq>
- <https://www.cancer.net/es/asimilación-con-cáncer/efectos-físicos-emocionales-y-sociales-del-cáncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-físicos/anemia>
- <https://www.cancer.net/es/asimilación-con-cáncer/efectos-físicos-emocionales-y-sociales-del-cáncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-físicos/fatiga>
- <https://www.cancer.net/es/asimilación-con-cáncer/efectos-físicos-emocionales-y-sociales-del-cáncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-físicos/llagas-en-la-boca-o-mucositis>
- <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/diagnóstico-de-cáncer/pruebas-y-procedimientos/imágenes-por-resonancia-magnética-mri-de-mamas>
- <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/metastásico/síntomas-y-signos>
- <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/diagnóstico>

- <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/síntomas-y-signos>
- <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de-mama/síntomas-y-signos>
- <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
- <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tipos-de-cancer-de-seno/carcinoma-ductal-in-situ.html>
- <https://www.clinicasanvicente.es/servicios/ecografia-mamaria/>
- <https://www.fjd.es/es/cartera-servicios/hematologia-hemoterapia/unidades-especializadas/unidad-lymfomas/tipos-biopsias-utilizan-diagnostico>
- <https://www.gacetamedica.com/especializada/descubren-un-vinculo-entre-quimioterapia-y-metastasis-en-cancer-de-mama-BI1864443>
- <https://www.lavanguardia.com/vida/20181019/452427285823/cancer-de-mama-espana-diagnostico.html>
- <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470>
- <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/in-depth/biopsy/art-20043922>
- <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/inflammatory-breast-cancer/symptoms-causes/syc-20355413>
- <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/invasive-lobular-carcinoma/symptoms-causes/syc-20373973>
- <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/breast-cancer-surgery/about/pac-20385255>
- <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/radiation-therapy-for-breast-cancer/about/pac-20384940>
- <https://www.sespm.es/la-incidencia-del-cancer-de-mama-en-espana-es-de-las-mas-bajas-de-europa/>
- <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/brca2>

18. Abreviatures

- **ATP** → adenosine triphosphate (Trifosfat d'Adenosina) 81
- **BRCA1** → Breast cancer 1 (càncer de mama 1).
Gen supressor de tumors humà el qual regula el cicle cel·lular
i evita la proliferació incontrollada. 13, 21, 82, 83
- **BRC2** → Breast cancer 2 (càncer de mama 2).
Gen que es troba en el cromosoma 13 i que, ajuda a suprimir
la multiplicació de les cèl·lules..... 13, 82
- **CDIS** → Carcinoma ductal *in situ* 20, 21, 28
- **CDI** → Carcinoma ductal invasiu 21
- **CLIS** → Carcinoma lobular *in situ* 22, 48
- **CLI** → Carcinoma lobular invasiu 22
- **DNA** → Deoxyribonucleic acid (àcid desoxiribonucleic) 77, 78, 81, 82
- **HER2** → proteïna que participa en el desenvolupament normal
de les cèl·lules 19, 20, 84, 85
- **HMMR** → Substància en estudi pel tractament de diferents
tipus de càncer..... 83
- **ICO** → Institut Català d'Oncologia 80, 88
- **LOXL2** → proteïna lisil oxidasa like-2 78

- **MRI** → Imatge per Ressonància Magnètica 43, 44
- **RMN (o RM)** → Resistència magnètica nuclear 41
- **TAC** → Conjunt dels medicaments docetaxel (Taxotere),
clorhidrat de doxorubicina (Adriamicina) i Ciclofosfamida amb
la quimioteràpia per tractar el càncer de mama 9, 41
- **VHIO** → Vall d'Hebron Institut Oncològic 77, 87, 88
- **SEOM** → Sociedad Española de Oncología Médica 7, 88

