

Columna abierta

**AUTORIZACIÓN,  
COMERCIALIZACIÓN  
Y REEMBOLSO  
PÚBLICO DE LOS  
MEDICAMENTOS**

Buscando apoyo

**LARGAS  
SUPERVIVIENTES EN  
CÁNCER DE MAMA.  
¿CÓMO VENCER  
LA DEPENDENCIA  
HOSPITALARIA?**

Investigación y cáncer  
de mama

**¿QUÉ SON LOS  
INMUNOCONJUGADOS?  
¿CUÁLES VAN A SER  
SUS APLICACIONES EN  
CÁNCER DE MAMA?**



# GEISALUS

mujer y salud

www.geicam.org

## Comité Editorial

Dra. Mireia Margelí Vila

*Hospital Universitario Germans Trias i Pujol*

Dra. María Teresa Martínez

*Hospital Clínico Universitario de Valencia*

Dr. Iván Márquez Rodas

*Hospital Universitario Gregorio Marañón*

Dra. Vanesa Quiroga

*Institut Català d'Oncologia (ICO-Badalona)*

Dra. Sonia del Barco Berrón

*Instituto Catalán de Oncología*

## Coordinación Edición

Roser Trilla

Yaiza López-Huerta

Ana Fernández

*Dpto. de Comunicación, Relaciones Externas y Eventos*

## Diseño y producción gráfica:

Comuniland, S.L.

D.L.: M-7045-2005



@geicam



@GEICAM

@GeicaMujer



@geicam\_



youtube

# GEicam

investigación en  
cáncer de mama

© Copyright 2022, GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama), Av. de los Pirineos, 7 - 1<sup>er</sup> piso, Oficina 14, San Sebastián de los Reyes. 28700, Madrid. GEISALUS®. Reservados todos los derechos. Esta revista no se hace responsable de las opiniones vertidas por sus colaboradores, absolutamente libres e independientes.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida total o parcialmente por cualquier medio, electrónico, mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito del titular del Copyright.



# ÍNDICE

Columna abierta

**AUTORIZACIÓN,  
COMERCIALIZACIÓN  
Y REEMBOLSO  
PÚBLICO DE LOS  
MEDICAMENTOS:  
UNA LARGA  
CARRERA DE  
OBSTÁCULOS**

**4**

Consejos

**HABLANDO CON  
TU ENFERMERO/A**

**BUSCANDO  
APOYO**

**UNA VIDA  
MÁS SANA**

**8**

Información  
a las pacientes

**ENTREVISTA A  
MARTA, LARGA  
SUPERVIVIENTE  
DE CÁNCER  
DE MAMA**

**18**

Investigación y  
cáncer de mama

**¿QUÉ SON LOS  
INMUNOCONJU-  
GADOS? ¿CUÁLES  
VAN A SER SUS  
APLICACIONES EN  
CÁNCER DE MAMA?**

**ESTUDIOS  
ACTIVOS**

**21**

Entrevista

**DRA. SILVIA  
ANTOLÍN,  
ONCÓLOGA MÉDICA  
DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO  
A CORUÑA**

**26**

Columna abierta

# Autorización, comercialización y reembolso público de los medicamentos: una larga carrera de obstáculos

**José Luis Poveda Andrés**

*Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria  
del Hospital Universitari i Politècnic La Fe  
Director Àrea Clínica del Medicamento del  
Departament de Salut València La Fe*



La autorización y comercialización de un medicamento es generalmente un proceso largo. Las autoridades sanitarias exigen que se haya probado de forma clara la eficacia y seguridad de cada nueva molécula a través de ensayos clínicos antes de que puedan ser autorizados y comercializados. Los pacientes o voluntarios sanos incluidos en estos ensayos tienen unas características concretas para asegurar que el efecto que produce el fármaco se debe sólo a su propia acción y no a la influencia de factores fisiológicos o patológicos de los participantes. Esto significa que cuando está disponible para la población general pueden aparecer, sobre todo, nuevos efectos adversos distintos a los observados durante el ensayo. Por ello, estas mismas agencias, en España la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), mantienen un seguimiento estrecho mediante un sistema de farmacovigilancia.

Sólo en casos excepcionales de una emergencia sanitaria, como la reciente pandemia de la COVID-19, se acorta o abrevia el proceso global, lo que permite disponer de forma más rápida del medicamento (en este caso las vacunas), garantizándose en todo momento que cada parte del proceso mantenga su rigor científico.

La investigación y desarrollo (I+D) de nuevos fármacos conlleva un importante gasto, imposible de asumir por una sanidad pública (o privada). La industria farmacéutica proporciona la inversión económica necesaria para que podamos disponer de avances terapéuticos innovadores, a pesar de que en ocasiones el proceso no es exitoso. Desde que un laboratorio inicia la investigación hasta que el medicamento llega al mercado pueden transcurrir entre 10 y 15-20 años. En estos años se distinguen principalmente 4 fases:

- **Descubrimiento del fármaco (2-5 años):** Se elige dónde interesa que actúe según la enfermedad, se descubre la molécula y se analizan sus características farmacológicas.

- **Preclínica (1-5 años):** Se realizan ensayos en organismos vivos y células o tejidos y estudios sobre farmacología y toxicología para determinar su acción, cómo se distribuye o se elimina en el cuerpo o para identificar posibles efectos tóxicos en humanos. Es el primer paso para estudiar la seguridad en humanos y los resultados deben presentarse a la correspondiente agencia sanitaria para que autorice la realización de los ensayos clínicos.

- **Clínica (5-7 años):** Los ensayos clínicos se diseñan para conocer cómo actúa el medicamento, cuál es su dosis idónea en humanos y si es eficaz y seguro para la enfermedad objeto de estudio. Aparte de la AEMPS, estos ensayos requieren la autorización de comités éticos de investigación clínica para garantizar los derechos y el bienestar de los pacientes. El proceso incluye a su vez varias fases:

- Fase I: primeros estudios en seres humanos para determinar propiedades farmacocinéticas y efectos secundarios del fármaco.

- Fase II: ensayos para valorar la eficacia y la dosis adecuada.

- Fase III: ensayos clínicos controlados a gran escala en los que se basa la aprobación en el mercado. El número de pacientes suele ser elevado (>1000), para conseguir poder estadístico en los resultados y afirmar así que éstos son fiables. La duración está entre 3 y 6 años.

- **Aprobación y registro por las autoridades sanitarias (1-2 años):** Evaluación de los resultados de la Fase III por las agencias sanitarias, en nuestro caso por la AEMPS, para emitir una opinión favorable, o no, para su comercialización.

- **Fase IV (continua):** vigilancia tras la comercialización en relación sobre todo a la seguridad del medicamento. Una vez en el mercado, el sistema europeo de regulación de medicamentos



Antes de que un nuevo medicamento sea autorizado y comercializado, las autoridades sanitarias exigen que se haya probado de forma clara su eficacia y seguridad a través de ensayos clínicos.

también vigila la seguridad de todos los medicamentos durante todo su periodo de validez.

Finalizados los ensayos clínicos de la Fase III, los laboratorios deben solicitar la autorización de comercialización a la Unión Europea (UE) o sólo a un estado miembro según el tipo de fármaco. Generalmente los medicamentos innovadores, incluidos aquellos para enfermedades raras, se autorizan por procedimiento centralizado, basado en una única evaluación europea, y válido para todos los miembros integrantes. En este caso es la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) quien aprueba la comercialización en toda Europa.

La mayor parte de medicamentos son autorizados por las autoridades sanitarias nacionales competentes del

país y utilizan otros procedimientos: descentralizado, si hay solicitud simultánea en varios países; o de reconocimiento mutuo, si se solicita que se reconozca la autorización que ya ha realizado otro país de la UE, lo que permite a cada miembro basarse en las evaluaciones científicas de los demás. En España el organismo que regula todos estos procesos y que se coordina con la EMA es la AEMPS, dependiente del Ministerio de Sanidad.

El sistema de regulación de medicamentos de la UE está constituido por una red formada por autoridades reguladoras de los distintos países, la Comisión Europea y la EMA. Esta red supone la colaboración de múltiples expertos y permite proporcionar un asesoramiento científico de calidad para tomar la decisión. Este asesoramiento se basa en la elaboración conjunta de un extenso informe científico que evalúa de forma rigurosa la calidad, eficacia y seguridad reflejada en los ensayos presentados por el laboratorio solicitante (denominado informe EPAR, informe público europeo de evaluación). Esta evaluación sirve de soporte para que la Comisión Europea conceda o deniegue, modifique o suspenda la autorización de comercialización. De la misma forma la AEMPS realiza análisis e informes para conceder autorizaciones en base a criterios científicos.

Cabe reseñar que los fabricantes que figuran en el expediente de solicitud deben ser autorizados previamente y para ello son inspeccionados por la autoridad europea competente. Esto garantiza que, si llega a comercializarse, se cumplirán todas las normas de fabricación que asegurarán que el medicamento llega al mercado en condiciones óptimas.

Por último, pero no menos importante, tras obtener la autorización de comercialización se requiere decidir sobre el precio y el reembolso, lo que realizará cada Estado miembro según el uso potencial del medicamento en el sistema sanitario nacional del país en cuestión.

Sólo en casos excepcionales de una emergencia sanitaria, como la reciente pandemia de la COVID-19, se acorta o abrevia el proceso global, lo que permite disponer de forma más rápida del medicamento.

De la misma forma, medicamentos externos a la UE, por ejemplo comercializados en EEUU y aprobados por su agencia (FDA), pueden ser importados tras la autorización correspondiente de la autoridad nacional. En el caso de España, la AEMPS autoriza tanto al importador que gestionará el proceso como al propio medicamento.

La última fase, correspondiente a la asignación de precio, es quizá la más compleja y la que puede prolongar el tiempo de espera hasta disponer del medicamento si no existe acuerdo entre las partes. En España, es el Estado quién se encarga de fijar el precio de los medicamentos a través de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos, donde participan representantes autonómicos y otros Ministerios a parte del de Sanidad (Economía, Hacienda). Dicha Comisión dictamina sobre la financiación pública o no y el precio basándose en un análisis de la solicitud presentada por la compañía farmacéutica. En ese análisis se valora:

- gravedad
- duración y secuelas de la enfermedad para la que está indicado el medicamento
- necesidades específicas de determinados colectivos vulnerables
- valor terapéutico y social y su beneficio clínico
- existencia de alternativas a menor precio
- grado de innovación del medicamento
- impacto en el presupuesto.

El proceso es confidencial, lo que garantiza una inversión pública

objetiva y rigurosa, permitiendo conseguir el mejor precio en cada país según sus circunstancias y que los pacientes pueden acceder a los medicamentos innovadores. En ocasiones lo que se financia son sólo determinadas indicaciones o condiciones que suponen un importante beneficio para la población. Es importante considerar el papel en la evaluación de los medicamentos que supone la creación de la red de evaluación de medicamentos, denominada REValMed para el Sistema Nacional de Salud, que ha sido tejida por las alianzas entre DGICYF (Dirección General de Cartera y Farmacia) -AEMPS-CCAA. En este marco, el nuevo sistema consolida los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) con incorporación de evaluación farmacoeconómica. Sin duda, un gran avance, pero no exento de dificultades tanto metodológicas como temporales, en cuanto al cumplimiento de los plazos establecidos en cada una de las fases del proceso y que actualmente están generando retrasos importantes.

Quizás los datos, más que las intenciones, pueden identificar la situación real de acceso de los medicamentos en España. Así, la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) emite un informe anual sobre Indicadores de acceso a terapias innovadoras en Europa (W.A.I.T. Indicator), a través de una consultora llamada IQVIA, que evalúa dos indicadores fundamentales de los últimos 4 años: la accesibilidad de los pacientes a los medicamentos innovadores en los distintos países europeos y el tiempo necesario para conseguir ese acceso.

El último informe de abril de 2022 recoge un total de 160 innovaciones en 39 países europeos. España se sitúa en un punto intermedio en cuanto a disponibilidad de nuevas moléculas, siendo del 55% en 2021, menor que en Alemania, Italia, Inglaterra y Francia. Esto supone estar esperando aún 72 moléculas disponibles en Europa. Además, de las innovaciones autorizadas, el porcentaje de disponibilidad con algún tipo de restricción es del 41%, mayor que otros años y que otros países europeos. El tiempo medio que transcurre desde que un nuevo medicamento es aprobado por las autoridades europeas hasta que está disponible para su uso en España es ya de 517 días, más de 17 meses de demora.

La oncohematología ocupa un lugar destacado en este proceso. La investigación afortunadamente es constante y amplia y no son pocas las innovaciones que se consiguen cada año. Siguiendo con el informe de EFPIA, el acceso a la innovación oncológica alcanza el 61% en 2022, con un 37% de completa disponibilidad y un 24% de acceso limitado. El tiempo medio es de 469 días con un máximo de menos de 3 años. De hecho, en este terreno se ha producido una mejora respecto a años anteriores, aunque son cifras elevadas y que deberían mejorarse dada la evolución de este tipo de patologías.

En España, la comparación del indicador relativo al tiempo ha

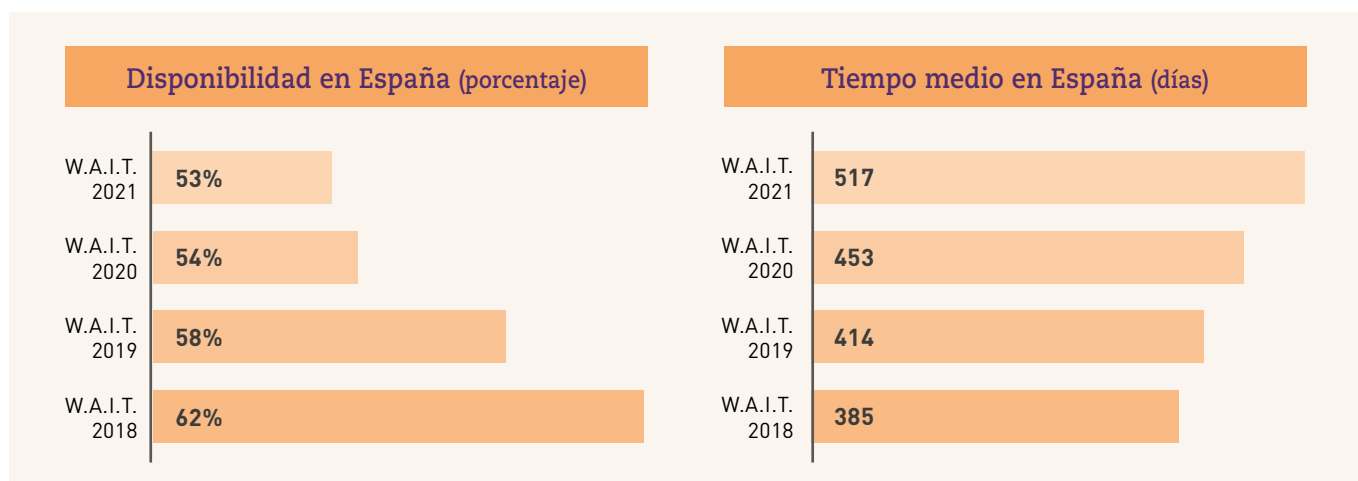
experimentado en los últimos años un aumento en el número de días necesarios para disponer del medicamento, que se ha estimado en unos 64 días más de demora.

Otros países europeos los consiguen en menor tiempo. Según se indica desde el Ministerio, estas innovaciones deben aportar una clara ventaja frente a las alternativas y las evaluaciones que se realizan muchas veces generan más incertidumbre que certeza. Se persigue que incrementen la supervivencia o mejoren la calidad de vida, y no siempre se obtiene este resultado con claridad en las investigaciones. En este análisis puede originarse mayor retraso en el acceso.


En definitiva, teniendo en cuenta la duración de cada fase de desarrollo que en total puede estar entre 9 y 19 años, la evaluación científica y económica minuciosa por parte de las agencias sanitarias y el tiempo que transcurre hasta llegar a un acuerdo para la fijación del precio financiado, se explica porque cuesta tanto tiempo disponer de nuevos medicamentos y también el gran reto que supone para todos los agentes implicados (administración, industrias, profesionales sanitarios, etc.) reducir estos tiempos para que la innovación puede generar oportunidades a los pacientes lo antes posible. Y en ello estamos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco. Elsevier Connect, junio 2020. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-fases-de-desarrollo-de-un-nuevo-farmaco>
2. El sistema europeo de regulación de medicamentos. Un enfoque uniforme para la regulación de los medicamentos en toda la Unión Europea. EMA/716925/2016. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_es.pdf)
3. Newton M, Scott K, Troein P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2021 Survey. IQVIA, USA abril 2022.
4. El precio de los medicamentos. Farmaindustria. [https://www.farmaindustria.es/web/pregunta\\_y\\_respuesta/el-precio-de-los-medicamentos/](https://www.farmaindustria.es/web/pregunta_y_respuesta/el-precio-de-los-medicamentos/)
5. Hidalgo-Vega A, director. El valor del medicamento desde una perspectiva social. Fundación Weber. Madrid, 2018.
6. Santerre, R. E. National and International Tests of the New Drug Cost Offset Theory. South. Econ. J. 77, 1033-1043 (2011).
7. Los pacientes españoles sólo acceden a algo más de la mitad de los medicamentos autorizados en Europa en los últimos cuatro años y tardan más de 500 días en hacerlo. <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/los-pacientes-espanoles-solo-acceden-a-algo-mas-de-la-mitad-de-los-medicamentos-autorizados-en-europa-en-los-ultimos-cuatro-anos-y-tardan-mas-de-500-dias-en-hacerlo/>



Fuente: IQVIA. Indicadores de acceso a terapias innovadoras en Europa [W.A.I.T. Indicator] 2022.



# Enfermería de gestión de casos en la atención a las mujeres con cáncer de mama. Más allá de una etiqueta

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres en nuestro entorno, por lo que supone un problema de primer orden a nivel sanitario, económico y social.

Las personas con cáncer de mama precisan cuidados específicos por los cambios físicos, psicológicos y sociales que se producen desde el diagnóstico, durante el tratamiento y a lo largo del seguimiento, por ello se debe prestar especial atención a la “vulnerabilidad”.

La atención a estos pacientes debe centrarse en el propio paciente y familia, en su bienestar y calidad de vida a través de la promoción de la autonomía, el autocuidado y la autoresponsabilidad como pilares de la recuperación física y emocional.

El sistema sanitario actual está excesivamente compartimentalizado,

ocasiona duplicidades y, en ocasiones, ineficiencia. Para conseguir una atención de calidad era necesario reorganizar la asistencia en función de los ciclos de enfermedades y no de servicios clínicos.

La puesta en marcha hace ya más de 20 años de los llamados Comités de Tumores, es decir, reuniones periódicas que involucran unidades multidisciplinarias y de apoyo de los hospitales para decidir el mejor abordaje para cada paciente, supuso un gran avance en la coordinación del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. De la evolución de esos comités y mayor complejidad terapéutica de esta enfermedad surge la necesidad de coordinar la asistencia fraccionada en diferentes servicios de los hospitales que integran las Unidades Funcionales de Mama.

Estas Unidades Funcionales son el resultado de aplicar un modelo asistencial que aglutina los diferentes profesionales que participan en un mismo proceso clínico en un espacio de trabajo y de toma de decisiones común, con el propósito de conseguir una mejor atención al paciente. En este modelo de gestión clínica surge el protagonismo del enfermero o enfermera gestora de casos como eje orientador, coordinador y de apoyo a lo largo de todo el proceso en el tratamiento de cáncer de mama.

Existen diversas experiencias en enfermería que desarrollan el modelo de gestión de casos. En España la figura de la enfermera gestora de casos esta implementada de manera desigual en las diferentes comunidades autónomas quizá debido, entre otras razones, a que no se ha desarrollado una normativa que de estabilidad a esta nueva figura.





## La enfermera gestora en las unidades de mama

La enfermera está integrada en las unidades de mama como enfermera referente, especializada en los cuidados específicos de una persona en las distintas fases de un proceso oncológico.

Su misión es proporcionar ayuda y apoyo, garantizar la continuidad de cuidados, aportar y reforzar la información necesaria y la educación en salud, tanto a las pacientes como a su entorno de cuidados. Todo lo anterior se orientará desde los valores de liderazgo, confianza, trabajo en equipo, comunicación terapéutica, respeto a la persona, confidencialidad, integridad, responsabilidad y sostenibilidad.

El proceso asistencial va a diferir entre las pacientes dependiendo de sus características particulares, de la

La enfermera está integrada en las unidades de mama como enfermera referente, especializada en los cuidados específicos de una persona en las distintas fases de un proceso oncológico.

evolución de la enfermedad y de los diferentes profesionales implicados a lo largo del proceso y los recursos disponibles.

La enfermera gestora de casos en las unidades de cáncer de mama debe ser experta en los cuidados del cáncer, conocedora de los tratamientos que se utilizan (quimioterapia, cirugía, hormonoterapia, radioterapia, tratamientos biológicos, tratamientos diana, etc.) y, especialmente, de los posibles efectos adversos de los mismos, tanto locales como sistémicos.

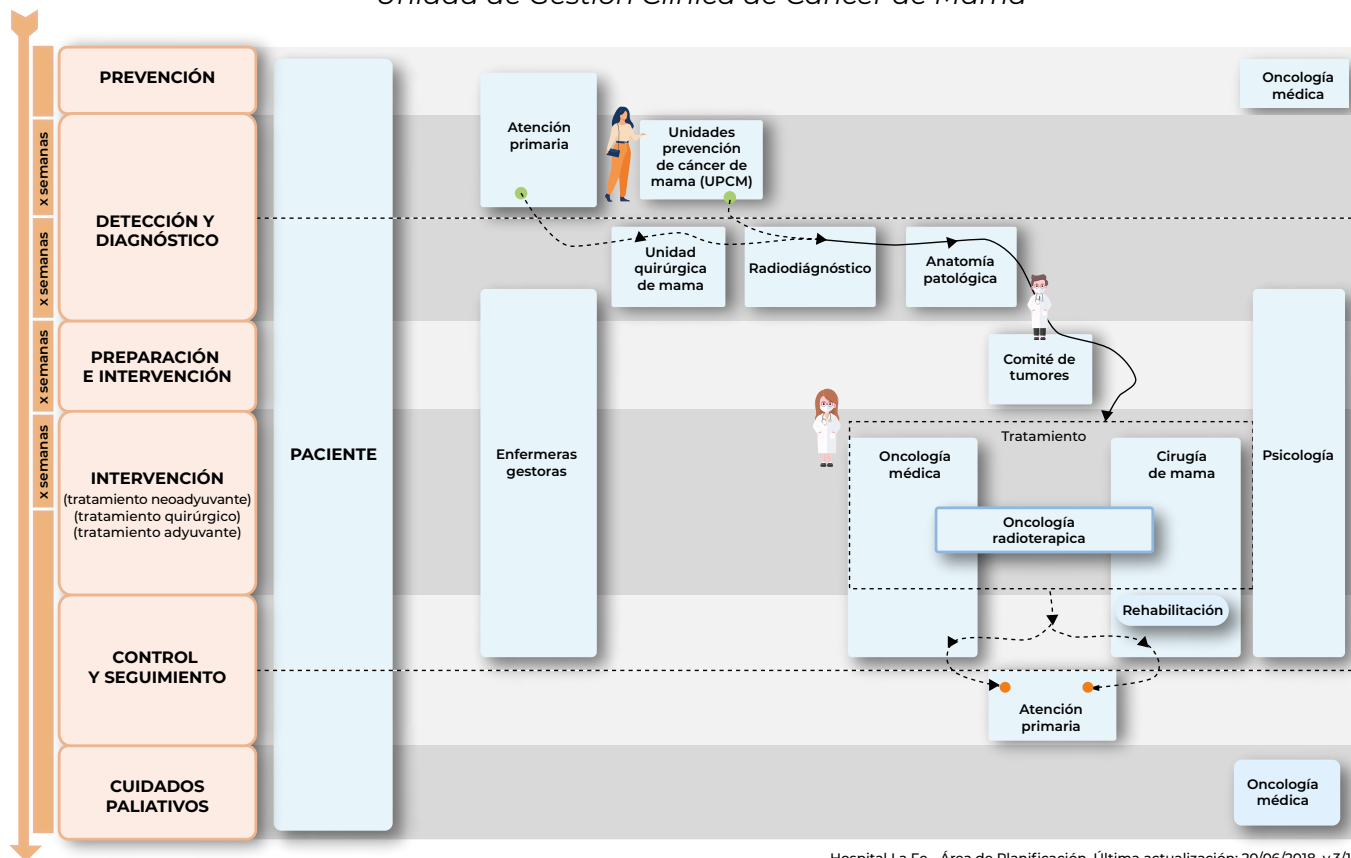
De una forma general debe facilitar la colaboración interdisciplinar entre los miembros del equipo asistencial.

### Ejemplo: Enfermera gestora en Unidad Funcional de Mama del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)

Desde hace varios años la gestión de la unidad de mama de nuestro hospital se ha centrado en el modelo basado en el flujo del paciente. Para ello ha desarrollado una ruta asistencial que abarca todo el proceso de la enfermedad (*Figura 1*).

## RUTA ASISTENCIAL DE CÁNCER DE MAMA

Unidad de Gestión Clínica de Cáncer de Mama



Hospital La Fe - Área de Planificación. Última actualización: 20/06/2018, v.3/18

Figura 1: Ruta asistencial de cáncer de mama; H. La Fe (Valencia).

En nuestra opinión, la agenda de trabajo de la enfermera gestora es una herramienta fundamental para poder desarrollar las funciones de asistencia, docencia y gestión que debe llevar a cabo. La agenda le permite identificar y tratar respuestas, así como determinar la influencia de sus servicios en la evolución física y emocional de cada paciente.

Para cumplir estos objetivos hemos estructurado nuestra agenda con diferentes subagendas (*Figura 2*) que resumiremos a continuación.

### Técnicas

Valoración y cuidado de heridas, drenajes, hematomas, abscesos, extracción de sangre, colaboración para biopsiar lesiones, administración de tratamientos vía subcutánea, intramuscular, etc.

### Gestión de pacientes

- **Acogida:** Presentarse al paciente/familia de forma cordial y empática (el paciente acude habitualmente de la consulta del cirujano donde se le ha informado del diagnóstico y de la decisión tomada en comité de tumores).

Al inicio de la ruta clínica del cáncer de mama, a través de una comunicación adecuada, se establece una relación de confianza, seguridad, compromiso y respeto que debe prevalecer durante todo el proceso. A través de la escucha activa/receptiva se intenta identificar estas cuestiones: ¿qué sabe?, ¿qué quiere saber?, ¿qué le preocupa?; se le informa de los sistemas de apoyo y se facilita el número de teléfono de la unidad.

- **Asesoramiento quirúrgico:** La cirugía lleva consigo el temor al proceso de anestesia, al propio acto quirúrgico, al dolor posterior, a las posibles secuelas derivadas del mismo, como alteraciones de la imagen corporal, la posible alteración en la capacidad para realizar actividades diarias y la alteración de las relaciones sociales. Se aclaran las dudas

surgidas en la visita médica, se completa y provee de información específica a la paciente/familia relacionada con el procedimiento quirúrgico. Se comprueban citas para valoración del preoperatorio. Se entrega la documentación sobre condiciones para pacientes quirúrgicos e información de la unidad a la que debe acudir, atención prequirúrgica y técnicas como la unidad de cirugía sin ingreso, si procede. Se da información verbal y por escrito de pautas de salud para pacientes con cáncer de mama.

- **Asesoramiento postquirúrgico. Valoración y cura de la herida quirúrgica:** Se instruye a la paciente/familia para cuidar el tubo de drenaje, y se refuerzan pautas de salud y autocuidados de la herida, alimentación, higiene, actividades, ejercicios, tipo de sujetador, etc. Se entregan recomendaciones para prevención del linfedema cuando se realiza linfadenectomía axilar; se informa al paciente del posterior seguimiento por la unidad de rehabilitación de linfedema. Se debe reforzar información y aclarar dudas sobre la información recibida del estudio anatomopatológico recibido por el médico. Finalmente, se coordinan las citas pendientes.

La agenda de trabajo de la enfermera gestora es una herramienta fundamental para poder desarrollar las funciones de asistencia, docencia y gestión.

- **Asesoramiento en el tratamiento sistémico:** Cuando acude desde la consulta de oncología médica se completa y aclara la información dada por el sanitario, se refuerza el fundamento del tratamiento para que comprenda y se prepare para el mismo; se le concede tiempo para realizar preguntas y aclarar malentendidos. Se informa de cuándo, cómo, y dónde tendrá lugar el tratamiento y su duración; además, se explica la dinámica del funcionamiento del Hospital de Día. En la consulta también se valora el acceso venoso y soluciones para la administración de quimioterapia. También, En este caso también se proporciona información escrita de los posibles

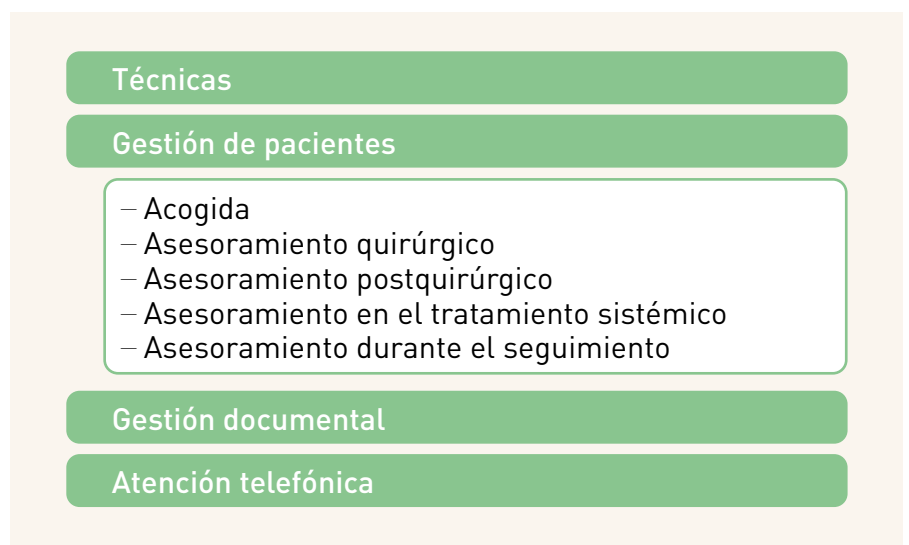


Figura 2: Compartimentos de la agenda de la enfermera gestora de casos.

efectos adversos y educación sobre los modos de prevención de infecciones, pautas y hábitos de vida saludables. Finalmente, si es el caso, se informa sobre dónde y cómo conseguir una prótesis capilar.

### Gestión documental

Se realizarán las siguientes tareas:

- Comprobar resultados, coordinar pruebas y citas (BAG, PAAF, AP, RNM, TAC...).
- Comité de Tumores: citar y preparar la agenda, asistir al comité de tumores y coordinar para que las decisiones tomadas se lleven a cabo en el plazo y orden establecidos.
- Comprobar y verificar la documentación de los pacientes incluidos en el parte quirúrgico (valoración por el servicio de anestesiología, documentos de consentimiento informado, inclusión administrativa en lista de espera quirúrgica con la preferencia estipulada, coordinación de técnicas

preoperatorias (por ejemplo: biopsia del ganglio centinela y/o localizador radiológico).

### Atención telefónica

La atención telefónica comprende todas las visitas que se efectúan sin presencia del paciente, en cualquier fase del proceso oncológico, especialmente comunicación de la fecha de la intervención quirúrgica para confirmar la preparación y se realizará una valoración telefónica a las 24/48h tras la misma. También se puede contactar a las 24h del primer ciclo de quimioterapia y en los sucesivos para valorar tolerancia y dar soporte.

En nuestra opinión, la nueva concepción multidisciplinar de la atención del cáncer de mama requiere la intervención de diferentes profesionales sanitarios y, especialmente, los de una enfermera especializada en oncología de mama que asegure la prestación informada, coordinada y puntual de los distintos servicios profesionales que precisan la paciente/ familia de una forma integral que dé respuesta a sus necesidades específicas.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Álvarez Rodríguez, A. El Cáncer. Proceso Oncológico Integral.
2. Alfonso Álvarez. 2006. Solor MD, Garcés V Zorrilla I. Cáncer y Cuidados Enfermeros. Ed Ars XXI. 2007.
3. Valverde C. Comunicación Terapéutica en Enfermería. Ed Ars XXI. 2007.
4. Aguilera-Serrano Carlos, Casado Mora MI, Cuevas Fernández Gallego M, De Andrés Gimeno B, López Langa N, Ruiz Miralles ML, et al. Marco de competencias de las/os enfermeras/os gestoras/es de casos en la atención al paciente con problemas de salud crónicos con complejidad. Instituto Español de Investigación Enfermera y Consejo general de Enfermería. 2021.

La enfermera gestora de casos resulta así central en el proceso de atención a la paciente con cáncer de mama en todas las fases de este: propicia la autonomía, impulsa la capacidad de adaptación, adquiere un compromiso de acompañamiento durante todo el proceso sea cual sea su situación clínica.



# Largas supervivientes en cáncer de mama. ¿Cómo vencer la dependencia hospitalaria?



## ...

### El porqué del seguimiento

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres: sólo el año pasado en nuestro país se estima que se diagnosticaron más de 34.000 casos. Gracias al cribado poblacional con mamografía y a los avances en el diagnóstico y en el tratamiento, la supervivencia a los 5 años es hoy mayor al 80%. Esto supone que la mayor parte de las personas diagnosticadas de cáncer de mama van a ser largas supervivientes. A pesar de esta alta tasa de supervivencia, debemos recordar que las terapias administradas y las cirugías realizadas pueden dejar secuelas físicas, psíquicas y emocionales que se manifiestan o persisten incluso años después de haber finalizado el tratamiento.

Existen diferentes **definiciones de superviviente de cáncer de mama**. En general, aceptamos como largo superviviente aquella persona que a los cinco años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad. Debemos tener en cuenta que en el caso concreto del cáncer de mama se describen recaídas tardías incluso pasados los diez años del diagnóstico del cáncer.

Los **objetivos** que persiguen con el seguimiento en supervivientes de cáncer de mama son prioritariamente los siguientes:

a) **Diagnóstico precoz de recaída de la enfermedad y segundas neoplasias**. Es preciso vigilar signos o síntomas de alarma, como el dolor óseo persistente que aumenta con el movimiento y no cede con el reposo, la aparición de

disnea o sensación de falta de aire, la astenia o cansancio no justificado por otro motivo; la pérdida de peso y apetito, el sangrado vaginal en mujeres postmenopáusicas o el dolor de cabeza persistente. En caso de aparecer estos síntomas, debe comenzar un proceso diagnóstico que permita descartar o confirmar el regreso de la enfermedad. Al mismo tiempo, debemos abordar desde un punto de vista psicológico el miedo a la recaída que sufren estos pacientes.

b) **Identificar y minimizar los efectos secundarios tardíos del tratamiento**.

Los más habituales son los relacionados con cambios hormonales como sofocos, sequedad vaginal o el aumento de riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

Es particularmente relevante vigilar la salud ósea de las mujeres que superan un cáncer de mama: el tratamiento hormonal con inhibidores de la aromataasa disminuye la densidad mineral ósea y aumenta el riesgo de osteoporosis, además de generar dolores articulares que condicionan el día a día de estos pacientes. Frente a estas molestias debemos insistir en ejercicio físico y la analgesia ocasional.

La cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento es una de las secuelas más preocupantes, por lo que en el seguimiento es importante controlar las comorbilidades (es decir, otras enfermedades que puedan aparecer en el paciente) que aumentan el riesgo de problemas cardíacos, así como insistir en mantener un estilo de vida saludable. En caso de sospecha de problemas cardíacos es recomendable remitir al cardiólogo.

Una de las secuelas físicas más relevantes que pueden aparecer en el cáncer de mama es el linfedema, especialmente en pacientes tratadas con vaciamiento axilar. Aunque en estos años la mejoría de las técnicas quirúrgicas (se realizan más estudios axilares con ganglio centinela, técnica menos invasiva que otros tipos de biopsias de tejido) ha disminuido la incidencia de este problema, sigue existiendo un porcentaje de mujeres en riesgo para las que debemos insistir en medidas de prevención (evitar cargar peso, precaución con heridas en la extremidad afectada, tablas de ejercicio específico) y, por supuesto, de valoración en el servicio de Rehabilitación en caso de que sea preciso drenaje linfático y/o presoterapia.

La dificultad de concentración o pérdida de memoria es otra de las secuelas más referidas por las largas supervivientes, especialmente en mujeres premenopáusicas. Se recomiendan ejercicios de concentración, de memoria visual y fomentar la lectura, aunque están en marcha estudios que nos permitirán conocer y abordar mejor este problema.

Finalmente, debemos nombrar las secuelas psicológicas y sociales que

condicionan la calidad de vida de las largas supervivientes, su reinserción en el mundo laboral y en la vida social y familiar. Especialmente vulnerables son las mujeres más jóvenes; desgraciadamente la asistencia psicológica suele ser insuficiente y las iniciativas para favorecer la rehabilitación e inserción laboral están poco desarrolladas.

**c) Favorecer el cumplimiento** en las pacientes que continúan con hormonoterapia, sobre todo en las candidatas a tratamientos extendidos (de entre cinco y diez años).

**d) Fomentar hábitos de vida saludables.** Sabemos que un estilo de vida saludable impacta de forma positiva en la supervivencia de las mujeres que han superado un cáncer de mama, además de reducir el riesgo de que la enfermedad vuelva. Los mensajes importantes que debemos transmitir son los siguientes: evitar el consumo del tabaco, moderar el consumo de alcohol, controlar el peso, seguir una dieta saludable (rica en frutas y verduras y pobre en grasa y azúcares) y potenciar el ejercicio físico, al menos 30 minutos diarios o más de dos horas semanales.

**e) Vigilar comorbilidades.** La mayor parte de las supervivientes de cáncer de mama son mayores de 70 años y no debemos olvidar las enfermedades frecuentes en ese grupo de edad, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la obesidad. En el seguimiento es importante vigilar que las cifras de tensión arterial, de azúcar y de colesterol se mantengan dentro de los rangos de referencia.

■ ■ ■

### ¿Qué profesionales deberían realizar el seguimiento? El papel de la atención primaria

De forma tradicional el seguimiento de largas supervivientes de cáncer de mama se ha realizado en consultas especializadas hospitalarias y, al

Las terapias administradas y las cirugías realizadas contra el cáncer de mama pueden dejar secuelas físicas, psíquicas y emocionales que se manifiestan o persisten incluso años después de haber finalizado el tratamiento.

menos los primeros cinco años, es recomendable y deseable mantener esta modalidad. Pasados estos cinco primeros años, de forma ideal el seguimiento debería realizarse en el centro de salud, por el médico de atención primaria y el personal de enfermería. Uno de los inconvenientes de esta modalidad es el desconocimiento de los efectos secundarios tardíos por los equipos de atención primaria. Para atajar este problema el desarrollo de guías específicas de seguimiento de supervivientes de cáncer de mama, como la desarrollada por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en colaboración con otras sociedades científicas, pretende ser un manual de ayuda y orientación en la vigilancia de estas mujeres.

Otra de las formas de facilitar el seguimiento en el centro de salud sería la elaboración de informes de alta de la consulta de oncología con recomendaciones individualizadas de cuidados y seguimiento, teniendo en cuenta el riesgo de recaída y los problemas derivados de los tratamientos. Pero el seguimiento no ha de ser exclusivo del profesional de primaria, sino que debe realizarse de forma conjunta y coordinada con el servicio de oncología del

hospital. Sería interesante generar la figura de oncólogo de enlace que permitiera consulta rápida entre el centro de salud y el servicio de oncología hospitalario en caso de duda o necesidad; de esta forma, el superviviente de cáncer de mama percibiría una asistencia coordinada por ambos equipos que facilitaría el cumplimiento de dicho seguimiento. Esta modalidad permite optimizar recursos asistenciales, con acceso rápido al sistema hospitalario en caso de necesidad, y evitar duplicar consultas.

Otra asignatura pendiente es la de potenciar el papel de enfermería de atención primaria y de especializada en el seguimiento de los supervivientes de cáncer de mama, especialmente como referentes en la educación y el fomento de hábitos saludables en estas personas.

A pesar de la revolución vivida en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, se echa en falta un mayor desarrollo de

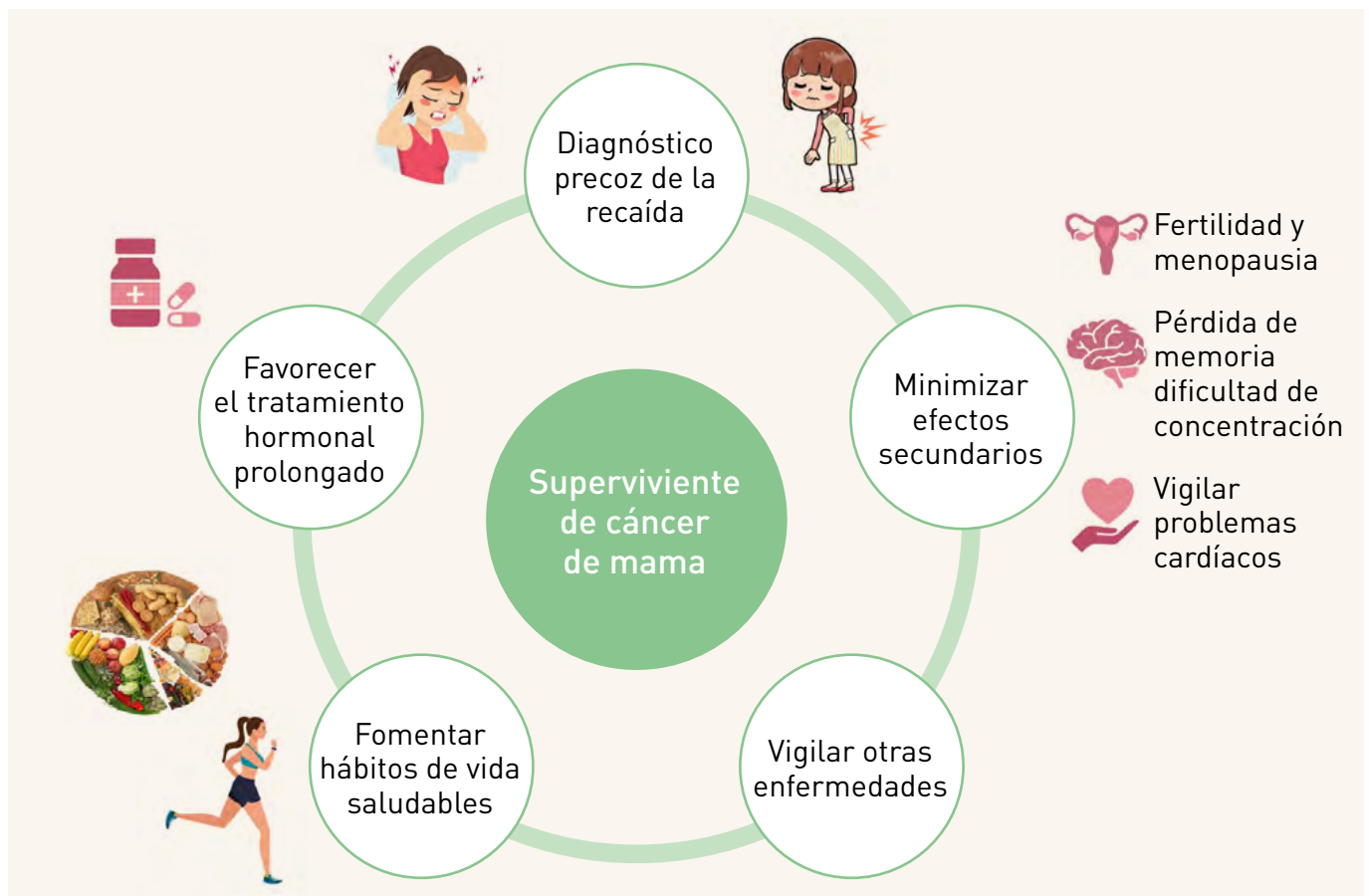
la investigación en supervivientes de esta dolencia. Así seríamos capaces de entender mejor y reducir las secuelas secundarias al cáncer y sus tratamientos, con el objetivo de mejorar la calidad de vida, la reinserción social y laboral de los largos supervivientes de cáncer de mama y de sus familias.

### ■■■ ¿Durante cuánto tiempo y con qué pruebas?

En los párrafos anteriores hemos ido desgranando y recalando la importancia de un seguimiento estrecho y vigilancia de la recidiva del cáncer de mama. Otros aspectos como la detección de segundos tumores primarios, evaluación y manejo de los efectos físicos y psicosociales tardíos resultan de especial importancia en los pacientes "largos supervivientes".

A lo largo de las últimas décadas se han realizado un gran número de estudios comparando distintas

estrategias de seguimiento de pacientes largos supervivientes de cáncer de mama. Algunos de estos estudios han valorado el seguimiento realizado por profesionales de atención primaria (AP) o el seguimiento habitual mediante visitas presenciales frente a visitas telefónicas. También se han realizado estudios comparando la eficacia del seguimiento con pruebas radiológicas tales como radiografías, ecografías o gammagrafías óseas además de analítica con marcadores tumorales, frente al seguimiento en visitas en las que solo se realiza la anamnesis (realización de preguntas específicas), la exploración mamaria y una mamografía anual. A pesar de que no existen unos datos aleatorizados que respalden una secuencia concreta o protocolo de seguimiento, estos estudios han concluido que **no es útil la realización de pruebas radiológicas periódicas excepto la mamografía anual, y un médico o una enfermera puede realizar el seguimiento siempre que esté motivado y formado**



**para atender las complicaciones o morbilidades que presentan los pacientes.**

La impresión o satisfacción del paciente dependerá más del trato que reciba que del lugar donde se la monitorice. También concluyen que **las recaídas son detectadas de manera similar en la atención primaria (AP) o en la atención especializada (AE)** y no se observa una reducción en la supervivencia global en ninguno de los distintos esquemas de seguimiento, siempre que se garantice a la paciente el acceso a los servicios de salud ante la presencia de un síntoma o signo de alarma.

En términos generales se recomienda la realización de visitas cada tres a seis meses en los primeros dos años, cada seis meses de los años tercero a quinto y anualmente a partir de entonces. Cada visita debe incluir una anamnesis completa dirigida a descartar signos de alarma de recaída o presencia de secuelas, interrogación sobre nuevos síntomas, examen físico mamario y de las regiones ganglionares adyacentes anual y una mamografía bilateral en dos proyecciones, comenzando a los seis meses tras radioterapia tanto si se ha realizado un tratamiento quirúrgico conservador de la mama como si se ha realizado una reconstrucción en el caso de mastectomía.

Las resonancias magnéticas de la mama pueden estar indicadas para

pacientes jóvenes, especialmente en casos de tejido mamario denso y predisposiciones genéticas o familiares. Asimismo, varias guías clínicas recomiendan la realización de un examen ginecológico anual sobre todo si los pacientes toman tamoxifeno.

Las *“Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de Cáncer de Mama”* elaboradas por la SEOM proponen clasificar a las pacientes en función de su riesgo de recidiva e individualizar el seguimiento como se muestra en la *tabla 1*.

En cuanto al resto de recomendaciones, se anima a los pacientes a evitar el sobrepeso y realizar una dieta saludable y ejercicio diario. Asimismo, aquellas pacientes en tratamiento con inhibidores de aromatasa o que hayan presentado fallo ovárico secundario al tratamiento deberán monitorizar la salud ósea con densitometría ósea al inicio y periódica según los resultados.

A pesar de los esfuerzos, como hemos explicado previamente, no se recomienda la realización rutinaria de pruebas radiológicas periódicas a excepción de la mamografía anual. Sin embargo, un porcentaje de pacientes largas supervivientes de cáncer de mama presentará recaídas tardías. En los últimos años, estrategias como la realización de biopsia líquida (toma de muestra de

En términos generales se recomienda la realización de visitas cada tres a seis meses en los primeros dos años, cada seis meses de los años tercero a quinto y anualmente a partir de entonces.

sangre para detectar la presencia de células tumorales) se están llevando a cabo para el diagnóstico precoz de recaídas, así como en la monitorización de enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante.

Son necesarios más esfuerzos para trazar una secuencia de seguimiento poca invasiva y eficaz que nos permita mejorar la monitorización de la enfermedad y mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama.

Grupo	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<b>DEFINICIÓN</b>	Tumor hormonosensible: - Tamaño $\leq$ 2 cm (pT1). - Sin afectación axilar. - Bajo riesgo por plataforma genómica. Carcinoma "in situ".	Tumor hormonosensible: - Tamaño entre 2-5 cm (pT2). - Sin afectación axilar o con 1- 3 ganglios. - Riesgo intermedio por una plataforma genómica.	- Tumor sin expresión de receptores hormonales. - Tumor con amplificación de HER2. - Tumor de alto riesgo por una plataforma genómica. - Tumor con afectación de más de 3 ganglios axilares. - Tumor tratado con neoadyuvancia. - Tumor localmente avanzado.
<b>RECOMENDACIÓN</b>	1º-5º año: visitas (AE y AP) c/6 meses 5º años en adelante: 1 vez al año AP	1º y 2º año: visitas (AE y AP) c/4 meses 3º-5º año: visitas (AE y AP) c/6 meses 5º año en adelante: 1 vez al año AP	1-5 año: visitas (AE y AP) c/ 4 -6 meses 5º-10º año: 1 vez al año AP y AE

Tabla 1 - Clasificación de pacientes en función de su riesgo de recidiva.



# Cáncer y ejercicio físico

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad para ambos sexos (22,8% de los fallecimientos en 2020) por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (24,3%) y de las enfermedades infecciosas (16,4%) para ambos sexos y la primera para las mujeres.

En los últimos años, el número de tumores ha experimentado un aumento importante debido no solo a que vivimos más, sino también al aumento de la población y a mayores y mejores métodos de detección y de tratamiento del cáncer.

En general, el riesgo de padecer algún tipo de cáncer es del 42% en hombres y del 27,4% en mujeres. En los últimos 5 años se ha producido un aumento del 17% en mujeres y del 8% en hombres.

El estudio EpiGEICAM concluyó que las mujeres con vida sedentaria tienen un 71% más de riesgo de desarrollar un cáncer de mama.

Las buenas noticias son que, según datos de la Sociedad Española De

Ocología Médica (SEOM) **el 40% de todos los tumores se pueden prevenir con un estilo de vida saludable** que incluye, entre otros:

- Evitar el sobrepeso.
- Consumir más fruta y vegetales dentro de un patrón de dieta mediterránea junto a aceite de oliva, pescado y legumbres, evitando productos y carnes procesados.
- Hacer ejercicio.
- No fumar.

**Recordar que el 33% de los tumores se pueden evitar y curar con diagnóstico precoz.**

## ■■■ Prevención

Prevenir es anticiparse al desarrollo de los tumores para disminuir el riesgo de padecerlos. En oncología, es fundamental establecer una correcta estrategia de prevención. Entre los 50 y 70 años hay un pico de diagnósticos de cáncer que podemos ayudar a disminuir a través de la

prevención. Las formas más sencillas de prevenir, como hemos dicho, están relacionadas con el estilo de vida.

Dentro de esta estrategia de prevención **es fundamental el papel del ejercicio físico**. Además de su papel en la prevención, cada vez sabemos más sobre su importancia cuando la enfermedad ya se ha manifestado y, por supuesto, como mejora la calidad de vida disminuyendo los efectos secundarios de los tratamientos no quirúrgicos. También tenemos claro que la práctica de ejercicio nos ayuda a recuperarnos mejor tras superar un cáncer.

El ejercicio, por tanto, es una herramienta fundamental para afrontar el cáncer en todas sus etapas, desde la prevención hasta la etapa posterior a la superación de la enfermedad.

## ■■■ Beneficios del ejercicio físico

Tenemos altas evidencias sobre los efectos beneficiosos del ejercicio:

- Reduce la sensación de fatiga.



- Mejora la calidad de vida.
- Mejora las funciones físicas, sobre todo las relacionadas con la función cardiorrespiratoria y la fuerza.
- Disminuye los trastornos emocionales y psíquicos como depresión y ansiedad.
- El ejercicio de fuerza progresivo y supervisado no aumenta los riesgos de algunos efectos secundarios por la cirugía del cáncer de mama como el linfedema, sino que incluso puede ayudar a reducir el riesgo.
- Mejora la salud ósea.
- Mejora la calidad del sueño.

Para que el ejercicio tenga estos y otros beneficios, en todas las etapas del cáncer, debe ser guiado por profesionales cualificados y formados que, además, deben estar en contacto con los profesionales del área sanitaria.

El programa de ejercicio deberá adaptarse al estilo de vida de la persona y a su cultura deportiva, no hay recetas grupales de ejercicio físico en enfermos de cáncer. Los programas y las sesiones deben ser individuales teniendo en cuenta no solo las características del individuo, sino también el tipo de cáncer que padece ya que hay actividades más indicadas que otras en determinados tumores. Por ejemplo, sabemos que la marcha nórdica es muy recomendable en mujeres operadas y/o tratadas de cáncer de mama.

El ejercicio aumenta y modula el crecimiento de unas células especializadas del sistema inmunitario que nos protegen frente a infecciones y tumores: la mayoría de los estudios se han centrado en la acción de las NK (del inglés “natural killer”, un tipo de linfocito del sistema inmunitario innato). Además, hay estudios que demuestran como la combinación de trabajo aeróbico de 20-30 minutos y ejercicios de fuerza de 3 a 5 series de 15 a 10 repeticiones permite aliviar la fatiga crónica y mejoran el estado de salud general y

anímica, respecto a aquellas personas que no hacen ejercicio.

En este sentido, se han estudiado los efectos del ejercicio físico la mayoría de las veces una combinación de ejercicio aeróbico y fuerza. Se ha visto el efecto beneficioso de esta combinación en cáncer de próstata, mama, colon y leucemia. La actividad física mejoró la calidad de vida, redujo los efectos secundarios del tratamiento y evitó dolores y depresión.

Las recomendaciones actuales son:

- De 3 a 5 sesiones semanales con una duración de 20 a 60 minutos, aunque lo más recomendable son duraciones de 30 minutos.
- Si el paciente no soporta sesiones largas se podrá optar por hacer periodos de 10 minutos a lo largo del día hasta llegar a aguantar los 20 minutos continuos.

La otra variable de la dosis de ejercicio físico es la intensidad. A este respecto podemos indicar que:

- El ejercicio cardiovascular debería estar entre el 55 y 85% de la frecuencia cardíaca máxima.
- El ejercicio de fuerza debería realizarse en intensidades entre el 50 y 70% de 1RM (repetición máxima o 1RM es la resistencia específica que permite realizar únicamente una repetición en esa serie y en un ejercicio concreto). Se deben trabajar los grandes grupos musculares, entre 3 y 10 repeticiones de 3 a 5 series.

En cuanto a las precauciones para tener en cuenta, deberíamos estar a atentos a varios aspectos. La natación, por ejemplo, puede tener riesgos de infecciones bacterianas y si el paciente presenta osteopenia u osteoporosis la práctica acuática puede suponer un mayor riesgo. Otras veces, algunas de las extremidades presentan ciertas limitaciones: en ese caso las mayores intensidades deberían realizarse con aquellas que no presentan

## BIBLIOGRAFÍA

1. Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, Paratz JD. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes and Control* 2011; 22(6):811-826.
2. López-Köstner F, Zarate A. El deporte y la actividad física en la prevención del cáncer [Rev. Med. Clin. Condes - 2012; 23(3) 262-265

esa limitación. Las intensidades altas están contraindicadas si los parámetros hematológicos están muy alterados. En los días de tratamiento y posteriores, si hay un alto grado de fatiga es posible que con 5 o 10 minutos de intensidad baja sea suficiente.

A modo de conclusión podemos decir que el ejercicio físico tiene una serie de efectos biológicos como:

- Reduce la concentración hormonal como insulina y estrógeno y también de determinados factores de crecimiento relacionados con la formación y evolución de cáncer de mama y colon (1).
- Ayuda a prevenir la obesidad y sus efectos negativos, como la resistencia a la insulina.
- Reduce la inflamación y mejora la función del sistema inmunitario.
- A nivel de prevención existe una relación inversa entre el ejercicio físico y el riesgo de desarrollar cáncer de mama y colon (2).

En definitiva y como conclusión final, el ejercicio es una de las mejores formas de ayudar a prevenir el cáncer y el mejor coadyuvante en el tratamiento del mismo.

Por tanto, debemos fomentar la práctica de ejercicio entre la población sana y una vez que detectamos la enfermedad no tenerle miedo y fomentar su práctica, pero siempre bajo supervisión, individualizado, por profesionales cualificados y dentro de un amplio equipo de trabajo.

# Entrevista a Marta, larga superviviente de cáncer de mama

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), cada año más de 100.000 personas superan un cáncer en nuestro país. Se define como largo superviviente de cáncer a aquella persona que a los 5 años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad, considerando a estos pacientes curados en muchos de los casos.

Como ejemplo de larga superviviente de cáncer de mama tenemos a nuestra entrevistada Marta, de 47 años. Con 34 años fue diagnosticada de un carcinoma de mama izquierda, se intervino, recibió quimioterapia tras la cirugía y se remitió a la Unidad de consejo genético del Hospital Clínico de Valencia, donde se evidenció una mutación germinal en el gen BRCA2, que aumenta las posibilidades de desarrollar cáncer de mama y cáncer de ovarios hereditarios. En el año 2019 tuvo una hija y en julio de 2020 se le realizó una salpingooforectomía bilateral (extirpación de ambos ovarios y trompas de Falopio).

Actualmente sigue controles en el Servicio de Oncología del Hospital Clínico de Valencia. Le hemos pedido que nos cuente su experiencia como larga

superviviente del carcinoma de mama en primera persona.

**Hola Marta, muchas gracias por colaborar con nosotros. Queremos que nos cuentes tu experiencia como una larga superviviente de cáncer de mama.**

**¿Qué edad tenías cuando te diagnosticaron cáncer de mama? ¿Cómo era tu vida entonces?**

En el momento del diagnóstico hacía 2 meses que había cumplido los 34 años. Siempre tenía presente que me podía ocurrir porque tenía antecedentes familiares. Pero nunca pensaba que me podía ocurrir siendo tan joven. En ese momento tenía una vida muy satisfecha con una pareja estable y un trabajo que me permitía tener una vida cómoda.

“Necesité unos días para poder asimilar la noticia y poder contárselo tanto a mi familia como a mis amistades”.

### ¿Qué sentiste cuando te dieron el diagnóstico? ¿Qué impacto tuvo en tu entorno familiar y social?

El momento del diagnóstico fue muy duro. Pensaba en mis familiares que por desgracia no superaron la enfermedad, y creía que me pasaría lo mismo que a ellas. Necesité unos días para poder asimilar la noticia y poder contárselo tanto a mi familia como a mis amistades. El mismo día que me dieron el diagnóstico solo se lo comenté a mi pareja. Necesitaba unos días para coger fuerzas y poder comentarlo a los más cercanos, ya que por desgracia ya sabían lo que podía pasar y lo duro que es el tratamiento. Por suerte me sentí muy apoyada no solo por mis familiares, sino también por mis amigos e incluso vecinos de mi pueblo. A nivel laboral me dieron la oportunidad de poder adaptar

mi trabajo los días siguientes a los que me tocaba tratamiento. Estuve trabajando hasta el 4º ciclo. Soy consciente que tuve suerte, porque por desgracia es difícil compaginar el tratamiento y el trabajo. Incluso te pueden poner inconvenientes para encontrar trabajo y seguir manteniéndolo después de un tratamiento largo como lo fue en este caso. Cuando te dicen que tienes cáncer, te planteas de repente otros objetivos, entre ellos coger fuerzas para poder superarlo y aparcar otros tan importantes como ser madre.

### ¿Y cuándo te confirman que tienes una mutación en el gen BRCA? ¿Qué supuso conocer esto en tu familia y en tus planes de futuro?

En el momento que decidí hacerme el estudio para saber si tenía la mutación BRCA, era consciente

que tenía muchas posibilidades de tener un diagnóstico positivo. Una vez lo supe, lo importante fue avisar a mis familiares para que supieran que yo era portadora de esa mutación y que tenían posibilidades de tenerla también y si lo deseaban podían hacerles a ellos también el estudio para poder tomar precauciones y evitar una mayor gravedad, si llegaban a desarrollar la enfermedad. En ese momento me planteé si al final sería conveniente tener descendencia y que estuviera afectado por dicha mutación. Tienes que estar preparada psicológicamente para poder aceptar los resultados y lo que supone. Por suerte, desde la unidad de consejo genético te asesoran y te hacen un seguimiento, que es muy importante.

### ¿Cómo afectaron la cirugía y la quimioterapia a tu vida personal?

Por suerte, mi tumor no era grande y la cirugía que me realizaron fue muy bien. No tuve muchos problemas, ya que no se notaba mucho la cicatriz ni era un cambio muy grande en el pecho. La quimioterapia sí que me afectó de una manera más fuerte ya que me encontraba cansada, inapetente, había olores que no soportaba, tenía náuseas y vómitos, dolores horribles en las manos y pies que eran insoportables y notaba que tenía más problemas de memoria o a la hora de encontrar las palabras. Tuve 8 ciclos y aunque al principio piensas que lo peor es la pérdida del pelo, luego te das cuenta que es peor todo lo demás. Por suerte me sentía muy acompañada en esos momentos con mi pareja, padre, hermano, familiares y amigos que hacían que fuera más fácil mi vida en esos momentos. Es muy importante el apoyo de tus seres queridos porque también te encuentras cansada, débil, triste, enfadada... Muchas veces nos fijamos más en el aspecto físico que en el psicológico y es muy importante este aspecto para poder afrontar las secuelas que puedas sufrir.



### **Antes del diagnóstico, ¿te habías planteado o deseabas tener hijos?**

Quería ser madre, pero no en ese momento. Queríamos esperar un par de años más, cuando tuviera unos 36 años aproximadamente.

### **Hace 13 años ya, pero, ¿en el momento de tu diagnóstico te comentaron las opciones de preservación de la fertilidad? ¿Cambió en algo tus deseos de maternidad la información recibida?**

En la misma cita que me dieron el diagnóstico, me informaron de las diferentes opciones que había para preservar la fertilidad y me pusieron en contacto con la clínica de reproducción para poder preservar mis óvulos antes del tratamiento. Fue muy importante que me comentaran estas opciones, y enseguida pudieron preservar mis óvulos.

### **Cuando acabas la cirugía, la quimioterapia, te damos la pastilla famosa (el tamoxifeno) y en tu caso también un pinchazo (goserelina) para retirar la menstruación. ¿Nos puedes explicar, cómo te afectó el tener una menopausia química con 34 años?**

Fue complicado, ya que además de ser un tratamiento doloroso, también tuve enseguida los típicos síntomas de la menopausia: sofocos, insomnio, sequedad... y tuve que empezar a tomar calcio ya que perdí masa ósea. También piensas de qué modo puede afectar esta menopausia química a la capacidad reproductiva.

### **¿En qué momento de todo tu proceso decides ser madre? ¿Tuviste algún miedo al tomar la decisión? ¿Fue un proceso difícil?**

Después de terminar todo el tratamiento pensaba que no podríamos tener un bebé, ya

que había sido muy duro y yo ya tenía más de 40 años. También me costaba tomar la decisión por la mutación y la posibilidad de transmitirla, y además también pensaba que tenía probabilidades de volver a enfermar. Pero me quedé embarazada de forma natural y aunque no fue a buen término esa vez, hizo que nos planteáramos el querer tener un hijo. No es un proceso fácil, ya que hay una larga burocracia, tienes miedo de qué manera puede afectar a tu salud el embarazo y es costoso, pero ha valido la pena.

### **Marta, a día de hoy, ¿tienes alguna secuela derivada de los tratamientos recibidos?**

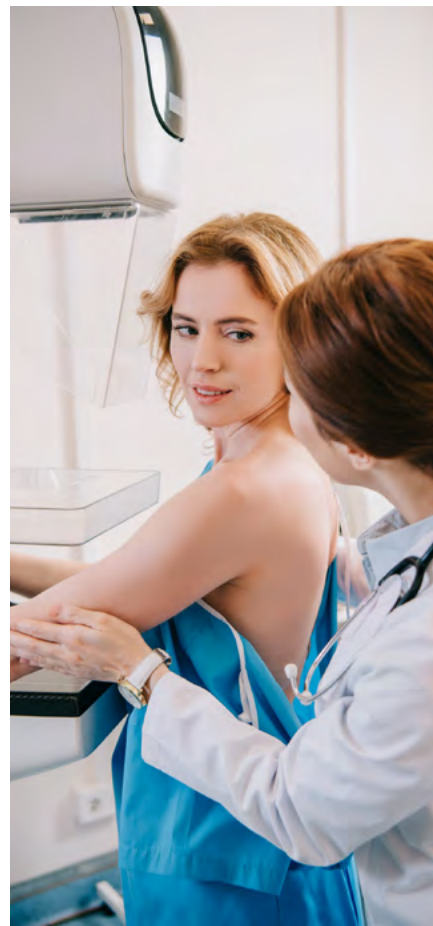
Tengo dolores leves en el brazo izquierdo y un poco de insensibilidad en los dedos de las manos. Y después de 13 años, sigo teniendo temor a la hora de la revisión. Por si el cáncer vuelve a aparecer.

### **¿Tienes algún consejo para alguien que esté luchando contra el cáncer de mama?**

Es difícil poder aconsejar en estos casos, creo que es importante vivir el día a día y apoyarse en los que te quieren. Que por suerte los tratamientos han mejorado mucho y hay una mayor calidad de vida. Que confíen en todos los profesionales que le atiendan durante su enfermedad y que pregunten todas las dudas que tengan a ellos, ya que son los que realmente conocen los problemas y posibles soluciones.

### **Para finalizar, Marta, ¿qué les puedes decir a las pacientes que se encuentren en una situación como la que tú has pasado?**

Que una situación tan difícil y mala como tener un cáncer hace que valores otros aspectos más importantes en tu vida. Que, aunque lo veas todo negro, puedes encontrar algo de luz para que te de fuerzas y ganas para poder llevar de la mejor manera el cáncer. Que mucho ánimo y que intenten buscar



“Es difícil poder aconsejar en estos casos, creo que es importante vivir el día a día y apoyarse en los que te quieren”.

lo mejor de las situaciones y de las personas.

Quería aprovechar esta entrevista para agradecer a todo el equipo que me llevan en el Hospital Clínico en especial a la Dra. Maite Martínez por confiar en mí y haberme realizado esta entrevista y por todos los buenos consejos que me ha dado durante todos estos años.

Gracias a todos.

# ¿Qué son los inmunoconjugados? ¿Cuáles van a ser sus aplicaciones en cáncer de mama?

El cáncer de mama metastásico sigue siendo una enfermedad incurable en la mayoría de los casos. Progresivamente, se han desarrollado distintos tratamientos para los principales subtipos de cáncer de mama que han permitido mejorar muy significativamente el pronóstico y supervivencia de los pacientes.

Uno de los retos frente a las terapias antitumorales es maximizar el perfil de eficacia tratando de minimizar los efectos secundarios. Los inmunoconjugados o anticuerpos conjugados (ADC: antibody-drug conjugates en inglés) tratan de conseguir este objetivo utilizando dianas específicas de los tumores para, de una manera más selectiva, hacer llegar los quimioterápicos a las células tumorales.

Los ADCs constan de 4 componentes principales (Figura 1.1) (1):

1. Un **antígeno diana tumoral** lo más específico posible. Suele

tratar de alguna proteína que se encuentre presente en la superficie de la célula tumoral, como por ejemplo el receptor HER2, que en determinados tumores de mama se encuentra altamente expresado y es el principal responsable de su crecimiento.

2. Un **anticuerpo** que reconozca selectiva y eficazmente al antígeno. Los anticuerpos son proteínas que generan nuestros glóbulos blancos en respuesta a una sustancia específica extraña (antígeno) cuyo propósito es unirse a él para destruirlo. Hay casos, como el

de la proteína HER2, que por encontrarse de manera natural en algunas células de nuestro cuerpo, no es reconocida como extraña por el sistema inmune, que no genera por tanto anticuerpos contra ella. Hay anticuerpos, como es el caso de trastuzumab, que reconoce a HER2, que se pueden sintetizar de manera específica fuera de nuestro organismo para posteriormente administrarlos al paciente y que ataquen selectivamente al tumor que lo expresa.

3. Una **carga con efecto antitumoral**. Habitualmente se trata de agentes de quimioterapia

muy potentes. Cada ADC puede tener diferente número de moléculas de carga por anticuerpo que confiere distintas propiedades.

- Un **enlace** que conecte la carga al anticuerpo que idealmente sólo se escinda en la célula tumoral o en el microambiente del tumor. De esta manera se reducen los efectos secundarios al no irse liberando parte de la carga de quimioterapia durante el camino del ADC hacia el tumor.

En general, una vez el ADC se une mediante el anticuerpo al antígeno específico (Figura 1.2), éste es internalizado y se libera la carga (el agente quimioterápico) dentro de la célula tumoral. El proceso de separación de la carga puede ser diferente según las propiedades de cada ADC. Podría ocurrir por la degradación

del ADC completo dentro de la célula tumoral. Otro mecanismo es por desunión selectiva del enlace por condiciones que se dan de manera específica en el tumor y el ambiente que lo rodea sin que necesariamente sea dentro de la célula tumoral (Figura 1.3). La carga desencadena la muerte de la célula tumoral a través del daño del ADN o impidiendo que las células tumorales puedan poner correctamente en marcha sus mecanismos de división. Además, hay quimioterápicos asociados a algunos ADC con la propiedad de ser permeables a la membrana celular pudiéndola cruzar y por tanto también ejercen su efecto en células tumorales vecinas que pudieran no expresar la proteína específica que reconoce el anticuerpo. Esto es conocido como “efecto espectador” (bystander effect) (Figura 1.5)

## ADCs contra HER2

El subtipo de cáncer de mama HER2+ supone entre el 15-20% del total de los tumores diagnosticados. Debido a que desde hace ya más de dos décadas se desarrollaron anticuerpos específicos contra esta proteína, como trastuzumab, se trata de la diana más importante utilizada por los ADC, y el HER2+ es el cáncer en el que hay más ADCs aprobados por las agencias reguladoras. En 2013, el primero en ser aprobado fue trastuzumab emtansina (T-DM1) y más recientemente en 2019 se aprobó trastuzumab deruxtecan (T-DXd). Hay otros ADCs en desarrollo clínico que todavía no han sido aprobados como trastuzumab duocarmazine (SYD-985), ARX-788 y Disitamab Vedotin (RC48), entre otros.

### Trastuzumab emtansina

T-DM1 es un ADC compuesto por el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab, conjugado a través de un enlace estable a DM1, un agente citotóxico muy potente que impide que la maquinaria de división celular funcione correctamente y causa la muerte de células en proliferación.

T-DM1 fue aprobado gracias a los resultados del estudio EMILIA, que demostró un significativo mayor control de la enfermedad con mejor supervivencia en pacientes tratadas con T-DM1 en comparación con la que habían sido tratadas con lapatinib y capecitabina, posicionándolo como estándar para pacientes que habían recibido previamente tratamiento con taxanos y trastuzumab (2).

Más recientemente, el estudio KATHERINE estableció T-DM1 como estándar de tratamiento adyuvante (posquirúrgico) para pacientes con enfermedad HER2+ localizada tratadas previamente con terapia neoadyuvante (prequirúrgica) basada en trastuzumab que presentan enfermedad residual en el momento de la cirugía (3).

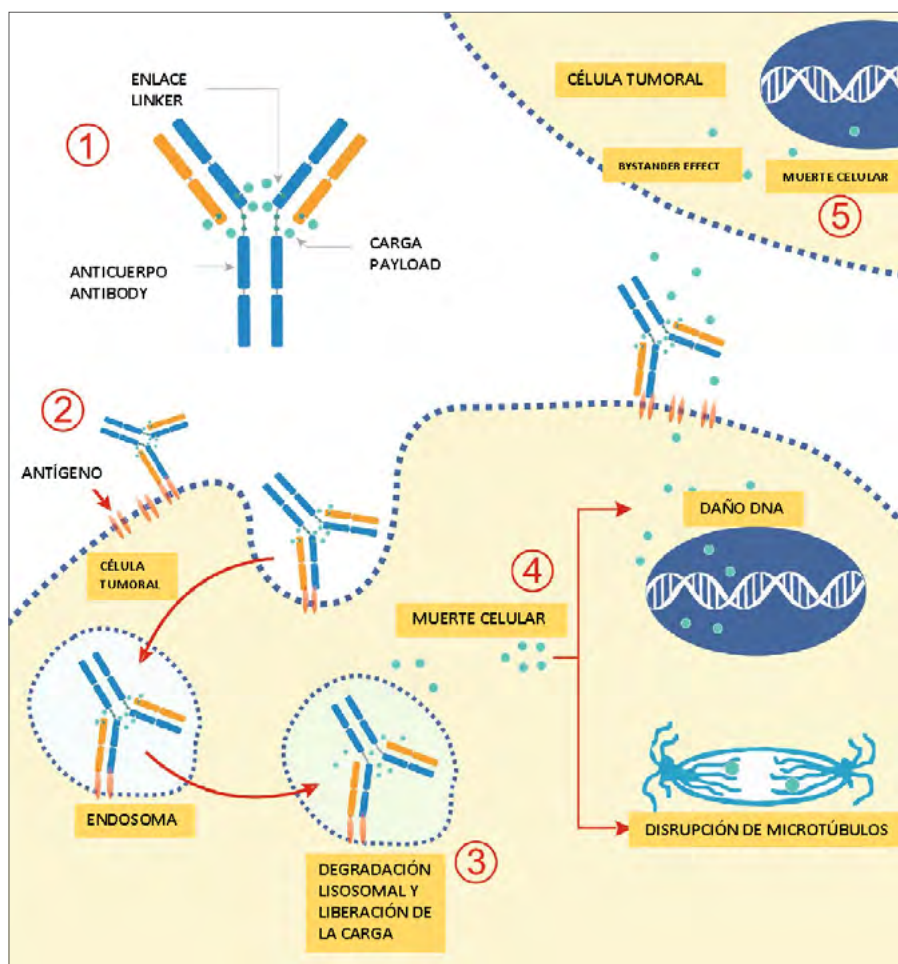


Figura 1. En ella se incluyen las figuras 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 y 1.5.

La toxicidad asociada más frecuente es la bajada en el número de plaquetas, aumento de enzimas hepáticas y neuropatía periférica con la exposición prolongada.

### Trastuzumab Deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan (DS-8201 o T-DXd) es un ADC compuesto por trastuzumab y un enlace escindible acoplado a un agente quimioterápico muy potente derivado del exatecan que ataca al ADN de la célula tumoral. Es importante anotar que la carga, al ser permeable a la membrana, puede cruzarla y ejercer su efecto citotóxico en células tumorales adyacentes independientemente de los niveles de expresión de la proteína HER2 (efecto espectador que hemos comentado anteriormente).

T-DXd ha mostrado importantes datos de eficacia desde los primeros ensayos realizados en pacientes que habían recibido numerosos tratamientos previos con altos índices de reducción tumoral muy duraderos (4,5,6).

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo DESTINY-Breast03, que incluyó 524 pacientes comparando directamente T-DXd con T-DM1 (7). En este estudio

el T-DXd ha mostrado resultados muy significativamente superiores a T-DM1 en todos los parámetros de eficacia estudiados incluyendo un importante aumento en la reducción de la carga tumoral y duración de la respuesta. Es probable que también se confirme que las pacientes que recibieron T-DXd tengan una mayor supervivencia. Respecto a la toxicidad, se observaron tasas similares de efectos adversos, aunque diferentes. En el caso de T-DXd, los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales y hematológicos. Cabe destacar que hubo algunos casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis, pero de menor gravedad a los que habían sido reportados en estudios previos. Estos resultados han desplazado al T-DM1 y antepuesto a T-DXd como tratamiento de elección en pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un quimioterápico de la familia de los taxanos.

Hay otros ensayos en marcha que lo comparan con otros tratamientos frecuentemente utilizados como capecitabina asociado a lapatinib o trastuzumab. Incluso se está comparando con taxano y doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab, que es el tratamiento considerado actualmente estándar

en la primera línea de pacientes recientemente diagnosticadas de cáncer de mama avanzado HER2+. Es habitual que los tratamientos que son especialmente activos en la enfermedad metastásica se valoren para ayudar a mejorar los índices de curación en la enfermedad localizada. Actualmente hay ensayos que están valorando el posible papel de T-DXd en el tratamiento neoadyuvante (prequirúrgico) y también en el contexto adyuvante (posquirúrgico) comparándolo con T-DM1 en pacientes consideradas de riesgo por presentar enfermedad residual en la cirugía tras haber recibido tratamiento neoadyuvante.

Entre el 40 y el 50% de las pacientes con cáncer de mama tienen tumores con expresión baja de HER2 que por las técnicas convencionales son consideradas HER2 negativas, pero la proteína está presente en alguna medida en las células tumorales. En esta población de pacientes, T-DXd también ha demostrado tener eficacia en los estudios preliminares, por lo que actualmente hay estudios comparativos en marcha con otros tratamientos considerados estándar en esta población que muy probablemente van a posicionar este tratamiento como una interesante alternativa terapéutica.

### Trastuzumab Duocarmazine

Trastuzumab duocarmazina (SYD985) es un ADC compuesto por el anticuerpo trastuzumab unido mediante un enlace escindible a la duocarmicina, un agente que daña el ADN tanto de células en división o no, provocando la muerte celular. Este ADC se puede activar liberando la duocarmicina tanto dentro de las células HER2+ como fuera de ellas por proteínas que hay en el ambiente tumoral. Esto permite que pueda haber también un “efecto espectador” no mediado por HER2, pudiendo atacar a posibles células del tumor que no fueran HER2+.

Este ADC ha mostrado en los estudios preliminares actividad tanto en población HER2+ como con baja expresividad de HER2 (8).



Recientemente se comunicaron los datos del ensayo TULIP para pacientes HER2+ que hubieran recibido al menos 2 tratamientos previos. Se incluyeron 437 pacientes comparando este ADC con distintos tratamientos anti-HER2 considerados estándar que podía elegir el investigador. SYD985 demostró mayor control de la enfermedad aunque no se observaron diferencias en la reducción de las lesiones tumorales. Respecto a la toxicidad, los eventos adversos más frecuentes para SYD985 fueron oculares, como conjuntivitis y queratitis (inflamación de la córnea), además de fatiga y con menor frecuencia neumonitis (9).



### ADC contra otras proteínas

Hay otras proteínas diferentes a HER2 que pueden estar expresadas en mayor medida en distintos tumores en comparación con tejidos normales del organismo. Entre ellas se encuentra Trop-2, que es un transductor de señal de calcio asociado al tumor, también conocido como antígeno de la glucoproteína-1 epitelial que está implicado en la supervivencia de los tumores que la expresan. Trop-2 puede encontrarse altamente expresada sobre todo en las células del subtipo de cáncer de mama conocido como triple negativo por la ausencia de expresión de receptores hormonales de estrógenos y progesterona, así como de la proteína HER2.

### Sacituzumab Govitecan

Sacituzumab govitecan es un ADC compuesto por un anticuerpo monoclonal anti-Trop-2 y un enlace escindible acoplado al citotóxico SN-38, que ataca al ADN. Tras la unión a Trop-2, se internaliza y se transporta intracelularmente donde SN-38 se libera. La escisión también ocurre extracelularmente en el microambiente tumoral y dado que SN-38 es una molécula permeable a la membrana permite que haya efecto espectador pudiendo atacar a células tumorales vecinas que no presenten Trop-2.

Este ADC mostró en estudios preliminares, como en el ensayo

IMMU-132-01, una interesante actividad en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo (10). En el estudio ASCENT se incluyeron 468 pacientes, comparando sacituzumab govitecan con la quimioterapia de elección del investigador entre distintas opciones consideradas estándar (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina) en pacientes que habían progresado al menos a dos líneas previas de tratamiento. Este ADC mostró una eficacia significativamente superior, incluyendo una mejoría en la supervivencia de las pacientes que lo recibieron. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia neutropenia (nivel bajo de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco) y diarrea (11).

Actualmente, este ADC se está estudiando también en la población de pacientes con receptores hormonales positivos en el ensayo TROPICS-02, comparado con quimioterapia de elección el investigador basándose en los prometedores resultados del estudio IMMU-132-01 (10).

Buscando una mayor eficacia y retraso de la posible resistencia al tratamiento, también se están estudiando combinaciones de estos ADCs con otros compuestos, aunque hasta ahora no hay ninguna combinación aprobada.

En conclusión, los ADCs son una familia de fármacos antitumorales en desarrollo que están suponiendo un importante avance en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y también en enfermedad temprana. El subtipo de cáncer de mama con más ADCs aprobados y en estudio es el HER2+, en el que ya es una realidad el importante beneficio clínico que están aportando estos fármacos. Es muy destacable cómo se están desarrollando nuevos ADCs contra otras proteínas que también está abriendo nuevas posibilidades terapéuticas a otros subtipos de cáncer de mama con necesidad de alternativas como es el caso de la enfermedad triple negativa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barroso-Sousa, R. Tolaney, S.M. Clinical Development of New Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: To Infinity and Beyond. *BioDrugs*. 2021. Mar 5: 1-16.
2. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
3. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
4. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):816-26.
5. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21.
6. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer [abstract]. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; Poster PD3-06.
7. J Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154.
8. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1124-35.
9. C. Saura Manich, J. O'Shaughnessy, P.G. Aftimos et al. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl\_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741. ESMO 2021. LBA15.
10. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):741-51.
11. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.



### Enfermedad luminal

<b>Adyuvancia tras recidiva locorregional aislada</b>	GEICAM/2018-05 (IBCSG 59-19/BIG 18-02_POLAR) Promotor: IBCSG Fase III Nº pacientes = 400	Estudio fase III, aleatorización 1:1, pacientes con cáncer de mama con RH positivos HER2 negativo, con recaída loco-regional resecada, tratamiento con hormonoterapia versus hormonoterapia + palbociclib (administración de palbociclib durante 3 años). Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.
<b>Adyuvancia</b>	GEICAM/2021-06_G042784_lidERA Promotor: F. Hoffmann-La Roche Ltd Fase III Nº pacientes = 4100	Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de giredestrant adyuvante en comparación con la monoterapia endocrina adyuvante elegida por el médico, en pacientes con cáncer de mama precoz con receptores estrogénicos positivos y HER2 negativo.

### Enfermedad triple negativa

<b>Adyuvancia</b>	GEICAM/2017-06 (BIG 16-05_IMPASSION 030_ALEXANDRA) Promotor: F. Hoffmann-La Roche Ltd Fase III Nº pacientes = 2.300	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto para comparar atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1) en combinación con quimioterapia adyuvante basada en antraciclina/taxano frente a solo quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo operable. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.
<b>Metastásico</b>	GEICAM/2021-01 (TRIFOUR) Promotor: CANTARGIA AB Fase Ib/II Nº pacientes = 116	Estudio fase Ib/II, abierto, aleatorizado, no comparativo, de nadunolimab en combinación con gemcitabina y carboplatino en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.

### Población mixta

<b>Adyuvancia</b>	GEICAM/2020-04 (SASCIA) Promotor: GBG Forschungs GmbH Fase III Nº pacientes = 1.200	Estudio fase III de post-neoadyuvancia que evalúa sacituzumab govitecan, un anticuerpo conjugado, en pacientes con cáncer primario de mama HER2 negativo con alto riesgo de recaída tras el tratamiento neoadyuvante estándar. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.
<b>Metastásico</b>	GEICAM/2014-11 (BIG 14-01_AURORA) Promotor: BIG Estudio traslacional Nº pacientes = 1.000	Investigación traslacional de las alteraciones moleculares en el cáncer de mama metastásico. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.

### Enfermedad HER2

<b>Adyuvancia</b>	GEICAM/2018-06 (DIANER) Promotor: GEICAM Fase II Nº pacientes = 250	Estudio fase II, aleatorizado, para evaluar la incidencia de discontinuación debida a Diarrea en los 3 primeros ciclos de tratamiento en pacientes con Cáncer de Mama Precoz HER2 positivo (HER2+), Receptor Hormonal positivo (RH+), tratados con Neratinib más Loperamida versus Neratinib con escalada inicial de dosis más Loperamida (según necesidad) versus Neratinib más Loperamida más Colesevelam.
<b>Metastásico</b>	GEICAM/2018-07 (SOLTI-1303_PATRICIA II) Promotor: SOLTI Fase II Nº pacientes = 232	Estudio fase II de la combinación de palbociclib, trastuzumab, y terapia endocrina, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 positivo previamente tratado. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.
<b>Metastásico</b>	GEICAM/2017-01 (ALPHABET) Promotor: GEICAM Fase III Nº pacientes = 300	Estudio aleatorizado de fase III de trastuzumab + alpelisib ± fulvestrant frente a trastuzumab + quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ con mutación de PIK3CA previamente tratados. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.

**Dra. Mireia Margelí**

*Coordinadora de la Unidad de Mama  
del Instituto Catalán de Oncología (ICO)*

## ENTREVISTA

El estudio SASCIA evalúa si la administración de sacituzumab govitecan tiene beneficios en cáncer de mama precoz HER2- con alto riesgo de recaída.

# Dra. Silvia Antolín, oncóloga médica del Hospital Universitario A Coruña

**H**ablamos con la Dra. Silvia Antolín, oncóloga médica del Hospital Universitario A Coruña con gran experiencia en el tratamiento del cáncer de mama. Solicitamos su ayuda para comentar el estudio SASCIA de GEICAM, actualmente disponible para la inclusión de pacientes. Esta investigación es un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto, que evalúa la administración del fármaco sacituzumab govitecan (un anticuerpo conjugado) en pacientes con cáncer de mama HER2- que han sido operadas de un cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante y presentan enfermedad residual en el momento de la cirugía.

### Dra. Antolín, ¿en que consiste el estudio SASCIA?

El estudio SASCIA da la oportunidad a las pacientes que participen de optar a recibir un fármaco, sacituzumab govitecan, con un mecanismo de acción novedoso y que ha demostrado ser muy activo en enfermedad metastásica triple negativa.

Dada su actividad en enfermedad avanzada, en este estudio se quiere demostrar su beneficio en el cáncer de mama diagnosticado precozmente, que no ha desarrollado todavía metástasis, para disminuir la probabilidad de recaída.

Para ello, el sacituzumab govitecan (rama experimental) se compara

de forma aleatoria con el manejo que harías de forma estándar para intentar prevenir que la enfermedad vuelva (rama control), que en este caso es administrar quimioterapia con capecitabina o platino en cánceres triple negativo, así como observar en tumores que expresan hormonas.

En este ensayo clínico, las pacientes de ambos brazos reciben un total de 8 ciclos de tratamiento.

Todas las pacientes cuyos tumores expresan receptores hormonales reciben además terapia endocrina según la práctica estándar, independientemente del brazo de tratamiento que le corresponda.

## ¿A qué tipo de pacientes con cáncer de mama está dirigido este estudio?

SASCIA está dirigido a pacientes que han sido operadas de cáncer de mama después de haber recibido un tratamiento con quimioterapia que no ha conseguido eliminar el tumor por completo en el momento de la cirugía (es decir, que presentan enfermedad residual en el momento de la operación).

En este estudio se incluyen pacientes cuyos tumores son o bien triple negativos (no expresan receptores de estrógeno, receptores de progesterona ni la proteína HER2) o tumores con receptor hormonal positivo de alto riesgo (tumores que se presentan con alta carga tumoral al diagnóstico o con elevado volumen de enfermedad en el tejido extraído mediante cirugía para ser examinado -espécimen quirúrgico-, con grados elevados y/o baja expresión de receptor estrogénico).

## ¿Qué puede aportar este estudio para el conocimiento y el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama triple negativo?

Este estudio, si se demuestra positivo, permitirá prevenir el desarrollo de metástasis en un tumor como el triple negativo, de por sí agresivo y para el que hasta hace muy poco tiempo solo disponíamos de quimioterapia como estrategia terapéutica.

## ¿Qué puede aportar este estudio para el conocimiento y el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo, HER2-?

Este estudio puede aumentar las opciones de tratamiento de este subtipo de cáncer de mama (que expresa receptores hormonales y no expresa HER2, siendo de hecho el subtipo biológico de cáncer de mama más frecuente) mediante una terapia novedosa con un mecanismo de acción diferente al de la quimioterapia, hormonoterapia e inhibidores de ciclina utilizados en este contexto.

“Este estudio puede aumentar el arsenal terapéutico de este subtipo de cáncer de mama mediante una terapia novedosa con un mecanismo de acción diferente”.

## ¿Qué necesidades presentan las pacientes con cáncer de mama que, tras realizar tratamiento neoadyuvante, presentan enfermedad residual en la cirugía? ¿Qué tratamiento se ofrece normalmente a estos pacientes?

Los pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con quimioterapia previo a la cirugía y quedan restos de tumor en la muestra que analiza el patólogo tras la misma, tienen más posibilidades de recaída frente a las pacientes cuyo tumor es eliminado por completo.

Por ello necesitamos mejorar los tratamientos preventivos que utilizamos tras la operación en estos pacientes.

En el caso de tumores triple negativo, en la práctica asistencial, si queda tumor residual tras la cirugía, utilizamos diferentes fármacos quimioterápicos no utilizados previamente como la capecitabina o el platino (brazo control del estudio SASCIA).

En pacientes que tengan mutación del gen BRCA1/2 (algo poco frecuente, alrededor de un 5% de todos los diagnósticos de cáncer de mama), podríamos optar a un tratamiento biológico diferente a la quimioterapia (un inhibidor de PARP, olaparib) durante un año.

En el caso de tumores que expresan receptores hormonales y no expresan HER2, en la práctica asistencial, si queda tumor residual tras la cirugía, utilizamos terapias endocrinas durante al menos 5 años. De estos tumores, aquellos que son de más alto riesgo (poco frecuente

gracias al diagnóstico precoz), podríamos solicitar un inhibidor de ciclina, abemaciclib, tratamiento biológico de reciente aprobación.

En estas pacientes que a la vez tengan mutación del gen BRCA1/2, podríamos optar también a olaparib durante un año.

## ¿Qué es sacituzumab govitecan?

Sacituzumab govitecan es un medicamento novedoso incluido dentro de las terapias dirigidas formado por una combinación de un anticuerpo y un quimioterápico potente unido a él mediante un sistema (conocido como linker en inglés).

El anticuerpo se dirige frente a un antígeno llamado Trop-2 que se expresa de una forma elevada en muchos tumores sólidos, incluidos los cánceres de mama triple negativo.

El quimioterápico recibe el nombre de SN-38 y pertenece a la familia del irinotecan, usado frecuentemente en tumores digestivos, pero más potente que éste.

## ¿En que consisten los fármacos inmunoconjugados o anticuerpos conjugados?

Los fármacos inmunoconjugados o anticuerpos conjugados (ADC) son combinaciones de anticuerpos (dirigidos frente a células tumorales) con quimioterápicos potentes unidos a ellos mediante un sistema (linker).

Una vez que el anticuerpo se une a la célula cancerígena, permite liberar el quimioterápico dentro de la misma, evitando dañar células sanas y ejerciendo una destrucción de la enfermedad tumoral próxima.

“Esto supone una nueva opción de tratamiento prometedora en enfermedad avanzada triple negativa politratada, y por lo tanto resistente a los tratamientos clásicos de quimioterapia”.

En definitiva, trata de forma muy efectiva la enfermedad, disminuyendo los efectos secundarios que pueden aparecer con otros tratamientos.

### ¿Qué datos conocemos de la eficacia de sacituzumab govitecan?

Sabemos que sacituzumab govitecan aumenta la supervivencia global de las pacientes que tienen tumores triple negativo metastásicos que ya han sido tratadas previamente en este contexto al menos con dos o más opciones de tratamiento.

La mediana de tratamientos recibidos por las pacientes que recibieron sacituzumab govitecan en el estudio que motivó la aprobación del fármaco por la Agencia Americana del Medicamento (FDA, por sus siglas en inglés) fue de 3, pero algunas de ellas llegaron a recibir hasta 16 tratamientos previos.

Esto supone una nueva opción de tratamiento prometedora en enfermedad avanzada triple negativa politratada, y por lo tanto resistente a los tratamientos clásicos de quimioterapia.

### ¿Qué efectos secundarios puede tener sacituzumab govitecan?

Sacituzumab govitecan puede producir toxicidad a tres niveles:

- A nivel hematológico, produciendo bajada de las defensas (glóbulos blancos-neutrófilos) y anemia, fundamentalmente. Sin embargo, es poco frecuente que esa bajada de defensas se asocie a fiebre.
- A nivel digestivo: diarrea y náuseas, fundamentalmente. Es menos frecuente que haga vomitar.
- Cansancio y la caída del pelo se han visto en torno al 45% de las pacientes que reciben esta medicación.

Por último, ¿cuáles cree que han sido los avances más importantes para el cáncer de mama en los últimos dos años que podemos transmitir a nuestras pacientes?

En los últimos años hemos visto el papel beneficioso, en términos de aumento de la supervivencia, de la inmunoterapia (atezolizumab y pembrolizumab) asociada a quimioterapia en cánceres triple negativos metastásicos que expresan una determinada característica (la proteína PDL1).

En pacientes con cánceres metastásicos que expresan receptores hormonales también hemos vivido el aumento de supervivencia que aportan los inhibidores de ciclinas (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) en combinación con terapia endocrina, duplicando los tiempos de supervivencia en comparación con la hormonoterapia sola.

En la enfermedad HER2+ también hemos conocido recientemente cómo otro inmunoconjugado, el trastuzumab deruxtecan, mejora la supervivencia de los pacientes de una forma significativa nunca vista hasta la fecha en este cáncer metastático.



# ¿Qué mejor herencia que un futuro sin la amenaza del cáncer de mama?

Incluir a GEICAM en tu testamento es contribuir a que las futuras generaciones vivan en un mundo donde el cáncer de mama sea una enfermedad curable.

Infórmate en [www.testamenta.es](http://www.testamenta.es), en [www.geicam.org](http://www.geicam.org) o llamando al 916 592 870



GEicam

investigación en  
cáncer de mama

# Únete a la investigación en cáncer de mama

Envía **GEICAM** al **28014**

Coste 1,2 euros (donación íntegra para la ONG). Servicio de SMS para recaudación de fondos en campaña de tipo solidario operado por Altiria TIC, [www.altiria.com](http://www.altiria.com), y la Asociación Española de Fundraising, [www.aefundraising.org](http://www.aefundraising.org), nº. atn. cte. 913311198, Av. General Perón, 6 – 28020 Madrid. Colaboran Movistar, Vodafone, Orange, Yoigo, Euskaltel y Telecable