GEicam
investigación en cáncer de mama

GEisalus

geicam.org

Nº 36 • 2024

Buscando apoyo

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL EJERCICIO PARA LOS PACIENTES CON CÁNCER?

Información a las pacientes

ENTREVISTA A SARA DUX. PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Información a las pacientes

NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO: SECUENCIACIÓN MASIVA NGS

GEiSALUS
mujer y salud
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

@geicam_ youtube

GEicam
investigación en
cáncer de mama

© Copyright 2024, GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama), Av. de los Pirineos, 7 - 1er 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

Editorial

NOVEDADES PRESENTADAS EN EL CONGRESO ESMO 2023

AVANCES EN CÁNCER DE MAMA PRESENTADOS EN SABCS 2023

4

Columna abierta

CONOCE LOS GRUPOS DE TRABAJO DE GEICAM: GRUPO DE TRATAMIENTOS PREVENTIVOS, HEREDOFAMILIAR Y EPIDEMIOLOGÍA

9

Consejos

BUSCANDO APOYO
¿Por qué es importante el ejercicio para los pacientes con cáncer?

12

Información a las pacientes

ENTREVISTA A SARA DUX. PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

16

Investigación y cáncer de mama

NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO: SECUENCIACIÓN MASIVA NGS.

ESTUDIOS ACTIVOS

18

Dr. Rodrigo Sánchez-Bayona
Oncólogo médico en el Hospital 12 de octubre de Madrid

EDITORIAL

Un año más, el congreso anual de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) vuelve a reunir a casi 30.000 asistentes en torno a las principales novedades y los avances en el tratamiento, diagnóstico y prevención del cáncer.

Novedades presentadas en el congreso ESMO 2023

Este año además con tinte español, pues fue Madrid la ciudad elegida para acoger el congreso. Casi 5 días llenos de presentaciones y sesiones que nos han servido para ver los frutos de la investigación en cáncer. Para el cáncer de mama ha sido un encuentro lleno de buenas noticias, de la mano de resultados de grandes ensayos clínicos que han tenido – y probablemente tendrán – una gran trascendencia en el tratamiento de muchas pacientes.

Comenzaremos **por el cáncer de mama localizado**, destacando 2 estudios. El primero es el estudio **monarchE**, con el fármaco abemaciclib en combinación con el tratamiento hormonal que se da a las pacientes con cáncer de mama hormonal positivo después de la cirugía y la radioterapia. El estudio comparó el añadir abemaciclib en los 2 primeros años, junto con el tratamiento hormonal convencional, frente a solo tratamiento hormonal, en más de 5.000 pacientes seleccionadas por tener criterios de alto riesgo de recaer de su tumor (por ser tumores grandes, con afectación de ganglios axilares o con otras características de riesgo). En ESMO23 se presentaron los resultados del análisis a 5 años de seguimiento, donde se mostró de manera consistente que las pacientes que recibieron abemaciclib tuvieron casi un 8% menos de recaídas frente a las que recibieron solo tratamiento hormonal. Además, hay que destacar que gran parte de las recaídas que se evitaron con la adición de este fármaco fueron recaídas a distancia o en forma de metástasis. El estudio continúa su seguimiento y tiene pendiente llegar a demostrar un beneficio en supervivencia, pero los datos presentados hasta ahora sugieren que en estas pacientes con alto riesgo de recaída el añadir abemaciclib a la terapia hormonal aporta un claro beneficio.

El segundo de los estudios destacados en cáncer de mama localizado fue el **KEYNOTE-522**, en pacientes con cáncer de mama triple negativo. El ensayo analizó el beneficio de añadir pembrolizumab (inmunoterapia) a la quimioterapia convencional que se administra antes de la cirugía, para ver si la combinación de quimioterapia e inmunoterapia incrementa la respuesta completa del tumor en el momento de la cirugía. En resultados previos de este mismo estudio ya se vio que, efectivamente, la doble terapia aumenta de manera significativa la proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa (de un 51% a un 65%). Se presentaron en este congreso los resultados con un seguimiento de 5 años y cómo el añadir pembrolizumab no solo se traduce en mayor respuesta sino que también reduce el riesgo de recaída a medio y largo plazo. En este nuevo análisis vimos que la quimio-inmunoterapia consigue reducir en un 9% este riesgo frente a la quimioterapia convencional.

Este resultado es especialmente bueno si tenemos en cuenta que generalmente para el tumor de mama triple negativo no existen otras opciones de tratamiento como el hormonal o los anticuerpos anti-HER2 que sí tenemos en otros tipos de tumores.

> ESMO23 nos deja cargados de buenas noticias [...], con datos que indican que cada vez estamos consiguiendo que las pacientes con cáncer de mama tengan mayor supervivencia.

En el cáncer de mama avanzado, las nuevas terapias basadas en anticuerpos conjugados (llamados ADCs, del inglés *antibody-drug conjugates*) han sido las protagonistas. El primero de los estudios que hay que destacar es el **DestinyBreast-04**, que ha presentado la actualización de seguimiento a 32 meses. El estudio ya presentó sus primeros resultados en junio del año pasado en el congreso americano de oncología (ASCO, por sus siglas en inglés), marcando un hito del fármaco trastuzumab-deruxtecan frente a la quimioterapia convencional en pacientes con cáncer de mama avanzado con baja expresión de HER2 (HER2-low), demostrando un mayor beneficio en el control de la enfermedad y en supervivencia. La actualización con un mayor seguimiento presentada en ESMO23 confirma estos resultados y convierten a trastuzumab-deruxtecan en una nueva opción de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada que ya hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.

También con trastuzumab-deruxtecan, pero en otro contexto, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo avanzado, se presentó un análisis de varios estudios con este fármaco centrándose en las pacientes con metástasis cerebrales. El análisis presentado en este congreso también es consistente con la actividad cerebral del fármaco con una alta tasa de respuesta y control de las metástasis cerebrales. No obstante, tiene la limitación de ser un análisis exploratorio, ya que no era este (constatar su efectividad en el control de las metástasis cerebrales) objetivo principal de los estudios analizados. Aunque son resultados muy prometedores, trastuzumab-deruxtecan tiene pendiente demostrar esto mismo de manera prospectiva y con un estudio específicamente centrado en pacientes con metástasis cerebrales. En este contexto, el fármaco tucatinib sigue teniendo una mayor evidencia de beneficio y actividad cerebral.

En el cáncer de mama triple negativo avanzado, se presentaron resultados del estudio **BEGONIA**, un ensayo clínico con pocas pacientes pero que explora el papel de un nuevo ADC llamado datopotamab-deruxtecan en combinación con inmunoterapia en pacientes sin tratamiento previo. En más del 80% de las pacientes la enfermedad se redujo y el tiempo que permanecieron sin progresar fue mayor de lo que está publicado para este mismo contexto. Por ello, son resultados muy esperanzadores que deberán ser confirmados en un mayor número de pacientes y comparándolo con el tratamiento estándar de quimioterapia o quimio-inmunoterapia.

El último de los estudios que hay que destacar fue uno de los seleccionados para la sesión presidencial o plenaria del congreso, donde se presentan los trabajos mejor valorados por su comité científico. En este caso fue el estudio **TropionBreast-01** con el mismo fármaco que comentábamos previamente, datopotamab-deruxtecan, en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos/HER2 negativo que hubieran recibido previamente quimioterapia como tratamiento de enfermedad avanzada. Este nuevo ADC se comparaba con quimioterapia a elección del investigador. Los resultados que se mostraron fueron el primer análisis realizado en el estudio, en el que datopotamab-deruxtecan superaba a la quimioterapia en tiempo de control de enfermedad. Y lo que es más destacable del fármaco es su perfil de tolerancia y efectos secundarios muy favorable, con un porcentaje de abandono por efectos secundarios muy bajo. Habrá que esperar a tener más resultados de este estudio, pero parece que este nuevo ADC podría convertirse también en una nueva opción de tratamiento en los próximos años.

En resumen, este congreso ESMO23 nos deja cargados de buenas noticias tanto en el cáncer de mama precoz como avanzado, con datos que indican que cada vez estamos consiguiendo que las pacientes con cáncer de mama tengan mayor supervivencia. Ahora solo esperemos que el acceso a toda esta innovación se logre de manera ágil y equitativa. Las pacientes así lo merecen.

MADRID 2023 ESMO congress

MADRID SPAIN
20-24 OCTOBER 2023

Dra. Marta Santisteban
Oncóloga médica en la Clínica Universidad de Navarra e investigadora de GEICAM

EDITORIAL

Finalizamos 2023 con novedades en el abordaje del cáncer de mama en el San Antonio Breast Cancer Symposium, que ha tenido lugar a principios de diciembre de 2023 en San Antonio, Texas (EEUU).

Avances en cáncer de mama presentados en San Antonio Breast Cancer Symposium 2023

Este evento ha presentado una gran capacidad de convocatoria y ha normalizado la asistencia presencial tras la pandemia de COVID-19.

Antes de entrar en los avances terapéuticos, comentaremos novedades en el desescalado en radioterapia, el impacto de la actividad física en las pacientes y la mejora de la fertilidad en población de pacientes jóvenes.

En relación al **desescalado de la radioterapia**, destacamos tres estudios: el estudio **ECOG-ACRIN** en el que una población de mujeres diagnosticada de carcinoma *in situ* de bajo riesgo podría prescindir de la radioterapia. Por otro lado, los resultados a 5 años del estudio **IDEA** en mujeres postmenopaúsicas de 50 a 69 años diagnosticadas de cáncer de mama luminal HER2 negativo en estadio I. En ambos estudios se realiza una selección de pacientes de buen pronóstico en base a plataformas genómicas en la que se analiza si podrian prescindir de la radioterapia. Ambos estudios precisan de un seguimiento mayor de las pacientes antes de llevarlos a la práctica clínica. En esta misma línea de "prescindir" de la radioterapia axilar en pacientes con adenopatías axilares positivas de entrada que negativizan tras la quimioterapia neoadyuvante, se presentó el estudio **NSABP-B51/ RTOG 1304**. Los datos de recaída y supervivencia global a 5 años son similares tanto si reciben como si no radioterapia axilar, pero se necesita un mayor seguimiento para aplicarlo en la clínica.

Abordando los beneficios del ejercicio físico supervisado en pacientes con cáncer de mama avanzado, el estudio **PREFERABLE-EFFECT** valora la importancia de incorporarlo en muchas pacientes, dado que produce una mejoría clara en el cansancio y la calidad de vida, puntualizando que hay que tener especial consideración con las pacientes que tienen metástasis óseas para evitar fracturas y complicaciones. A nivel asistencial tenemos que promover más la actividad física supervisada en las pacientes.

En relación a la preservación de la fertilidad, se presentaron resultados dentro del estudio **POSITIVE** que valora la factibilidad de interrumpir temporalmente la terapia endocrina en pacientes jóvenes con cáncer de mama localizado en aras de quedarse embarazadas. El 74% de las pacientes en este estudio consiguen al menos un embarazo. Las técnicas más efectivas son la

criopreservación de embriones/ovocitos previas al tratamiento oncológico y la transferencia embrionaria una vez suspendida la terapia endocrina adyuvante, con seguridad para las pacientes a medio plazo.

En relación a los avances terapéuticos y comenzando con el **cáncer de mama luminal**, en el escenario **localizado** de alto riesgo, la adición de la inmunoterapia a la quimioterapia neoadyuvante obtiene una mayor respuesta completa patológica (pCR, por sus siglas en inglés). En este simposio se comunican resultados de biomarcadores que permiten seleccionar mejor qué pacientes se pueden beneficiar de la adición de inmunoterapia: datos del estudio **CHECKMATE 7FL** con nivolumab y el estudio **KEYNOTE-756** en esta misma población, pero utilizando pembrolizumab como inmunoterapia. En ambos estudios, las pacientes con baja expresión de receptores hormonales y mayor enriquecimiento inmune podrían ser más sensibles a la combinación de quimioterapia + inmunoterapia, aunque necesitamos conocer el impacto positivo en supervivencia antes de extender su práctica clínica.

Cambiando de estrategia, destacamos la actualización de la incorporación de inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 a la terapia endocrina adyuvante en pacientes con cáncer de mama luminal precoz de alto riesgo en el estudio **NATALEE**. Se presentaron los datos finales de supervivencia libre de enfermedad invasiva obteniendo un menor riesgo de recaídas en aquellas pacientes que reciben en adyuvancia ribociclib (un inhibidor de CDK4/6) junto con la terapia endocrina. Esta medida ya necesita ser incorporada en la práctica clínica en pacientes seleccionadas.

En el escenario **metastásico** y también con inhibidores de ciclinas en pacientes con **cáncer de mama luminal**, destaca

SABCS 2023

el estudio **MONARCH-3** que valora la adición de abemaciclib (inhibidor de CDK4/6) a la terapia endocrina en primera línea avanzada. La actualización de la supervivencia global a 8 años demuestra un beneficio clínico importante en supervivencia libre de recaídas y global, aunque en este último objetivo no se alcanza la significación estadística y tenemos que analizar la causa. Como dato positivo también se observa un retraso en el inicio de la quimioterapia posterior. El estudio **PARSIFAL LONG** en 1ª línea de enfermedad metastática, analiza diferencias del tratamiento hormonal (letrozol versus fulvestrant) que acompaña al palbociclib (inhibidor de CDK4/6). Las dos terapias endocrinas son similares a largo plazo. Las pacientes sensibles a esta terapia combinada presentan una mejor supervivencia global que aquellas que progresan durante el primer año. A tenor de estos dos trabajos y conociendo los resultados previos, la combinación de terapia endocrina con inhibidores CDK4/6 en 1ª línea avanzada debe ser un estándar en cáncer de mama luminal, y el oncólogo determinará la mejor combinación farmacológica en función de tratamientos previos, comorbilidades, toxicidades de los fármacos y características de las pacientes.

En el estudio **TROPION-BREAST01**, se presentaron los datos de datopotamab-deruxtecan versus quimioterapia en pacientes con tumores luminales avanzados y se observa beneficio en supervivencia libre de progresión incluso en aquellas pacientes con resistencia a los inhibidores de CDK4/6 e incluso con enfermedad cerebral. Además, aporta datos de calidad de vida en relación a tiempo de deterioro de las pacientes, disminución de estado funcional y control del dolor, posicionando este fármaco en el cáncer de mama metastásico luminal tras los tratamientos estándar.

Cambiando al cáncer de mama **HER2 positivo localizado**, se presentó la actualización de la supervivencia del estudio **KATHERINE** con un largo seguimiento. Este estudio aleatoriza a aquellas pacientes con cáncer de mama HER2+ localizado que reciben quimioterapia neoadyuvante y presentan enfermedad residual en el espécimen quirúrgico (muestra de tejido o parte del cuerpo que se retira durante una intervención quirúrgica para ser analizada), a T-DM1 versus

trastuzumab en la adyuvancia. A los 7 años, la supervivencia aumenta en el brazo de T-DM1 con un escaso número de eventos cardíacos en ambas cohortes. Por tanto, T-DM1 se posiciona como el primer fármaco antiHER2 que en escenario postquirúrgico aumenta la supervivencia de las pacientes con tumores HER2+ y con enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante. En el estudio **APTNeo** se valora la adición de atezolizumab a la terapia neoadyuvante antiHER2 con dos esquemas distintos de quimioterapia (con y sin antraciclinas). La adición de atezolizumab no aumenta la tasa de respuesta patológica completa (pCR) pero hay que esperar los datos de supervivencia global.

En el escenario **avanzado HER2 positivo**, el estudio **HER2CLIMB-02** valora la adición de tucatinib a T-DM1 en primera línea avanzada. La supervivencia libre de progresión favorece la combinación incluso en las pacientes con enfermedad cerebral, pero la toxicidad que presenta no convence.

El cáncer de mama triple negativo ha sido el gran aludido en este congreso, y la inmunoterapia la terapia estrella en este subtipo biológico. El estándar de tratamiento en esta población asocia quimioterapia + inmunoterapia en pacientes de alto riesgo localizado. En este escenario se presentó datos de actualización supervivencia libre de progresión del estudio **KEYNOTE-522** con quimioterapia neoadyuvante ± pembrolizumab (inmunoterapia) en **cáncer de mama triple negativo precoz**. El estudio ha alcanzado los dos objetivos coprimarios de pCR y supervivencia libre de recaídas. Parece que hay un beneficio en todas las pacientes independientemente de si han alcanzado pCR, del estadio inicial y de la afectación ganglionar. Esperamos los datos de supervivencia global y sería muy recomendable conocer qué pacientes son las que más se benefician basados en expresión de biomarcadores. En esta misma dirección se presentó el estudio **BCT1902** con inmunoterapia en escenario neoadyuvante con nivolumab y con quimioterapia sin antraciclinas por 4 ciclos en estadios precoces, alcanzando una carga tumoral residual (RCB, por sus siglas en inglés) igual a 0 (pCR) en 55% de las pacientes. Necesitamos los datos de supervivencia para saber si esta combinación es la adecuada y podemos desescalar las antraciclinas y hacer esquemas de quimioterapia más cortos en esta indicación en tumores muy localizados.

También fueron presentados los resultados del estudio **ALEXANDRA** en el que la adición de atezolizumab (inmunoterapia) a la quimioterapia adyuvante tras cirugía en cáncer de mama triple negativo precoz no aporta beneficio en supervivencia libre de progresión, pero aumenta la toxicidad inmune (exantema, hepatitis e hipotiroidismo). Por tanto, en este subtipo de enfermedad la inmunoterapia, en caso de precisarla, hay que administrarla junto con la quimioterapia al menos antes de la cirugía.

En el **cáncer de mama triple negativo metastático** se comentó el **KEYLYNK-009**, un estudio de mantenimiento en primera línea en el que las pacientes reciben quimioterapia + pembrolizumab y tras 4-6 ciclos se aletorizan a continuar este mismo esquema versus olaparib + pembrolizumab. Se observa en ambos grupos una misma supervivencia libre de progresión. Esta segunda opción sin quimioterapia sería muy atractiva sobre todo en las pacientes portadoras de mutaciones somáticas (cambio en un gen de una célula tumoral)/germinales (cambio en un gen de una célula reproductora que se añade al ADN de todas las células del cuerpo de los hijos) en BRCA.

Algunos de estos avances se deben incorporar a la actividad asistencial. Nos parece muy importante conseguir un acceso rápido y equitativo en cualquiera de las comunidades autónomas del país a estos nuevos fármacos o a sus nuevas indicaciones. Nuestro objetivo como oncólogos debe ser ofrecer a nuestras pacientes en cualquier parte del territorio nacional el mejor tratamiento posible en el marco de una práctica clínica excelente.

SABCS 2023

Columna abierta

Conoce los grupos de trabajo de GEICAM: Grupo de Tratamientos Preventivos, Heredofamiliar y Epidemiología

Dra. Raquel Andrés

Coordinadora del Grupo PHEPI. Oncóloga en el Hospital Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

El grupo de Tratamientos Preventivos, Heredofamiliar y Epidemiología (Grupo PHEPI) nace en el seno de GEICAM hace más de diez años, coincidiendo con la creación de otros grupos de trabajo con la finalidad de realizar una mejor aproximación a determinadas áreas del cáncer de mama, cubrir todos los aspectos y necesidades de los profesionales, los pacientes y la sociedad y aunar esfuerzos de profesionales especializados en distintas áreas con el objetivo de promover la investigación y la docencia.

Concretamente, el Grupo PHEPI pone el **foco de interés en el campo de la prevención, en los aspectos heredofamiliares y en la epidemiología**. Como grupo de trabajo de GEICAM, los coordinadores y miembros del mismo se acogen a sus normativas y sus bases. La composición actual del grupo PHEPI representa el interés por la multidisciplinariedad que siempre ha tenido el grupo GEICAM desde sus orígenes. En el caso del grupo PHEPI esto es especialmente importante, ya que son numerosos los especialistas que intervienen en el área de la prevención, el cáncer hereditario y familiar y de la epidemiología. En la actualidad y desde junio de 2021, momento en el que tuvo lugar la **última renovación del Grupo PHEPI, la composición** es la siguiente:

Los coordinadores son las Dras. Marina Pollán y Raquel Andrés y D. **Óscar Polonio**. La Dra. Marina Pollán es Epidemióloga del IIS Instituto de Salud Carlos III de Madrid y ha liderado numerosos estudios sobre la influencia de diferentes exposiciones y estilos de vida y sobre la densidad mamográfica, como principal fenotipo marcador de riesgo de cáncer de mama. La Dra. Raquel Andrés es Oncóloga Médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y responsable de la Unidad de Consejo Genético. D. Oscar Polonio es el Secretario **técnico del Grupo.** Antes de la Dra. Raquel Andrés, otros Oncólogos Médicos han ejercido esta función de coordinación durante varios años, concretamente el Dr. Iván Márquez Rodas y la Dra. Teresa Ramón y Cajal.

El grupo se completa con Oncólogos Médicos especializados en el cáncer heredofamiliar y con funciones relevantes en las Unidades de Consejo Genético de diferentes hospitales españoles (Dra. Elena Aguirre Ortega, Dr. J. Enrique Alés Martínez, Dra. Isabel Lorenzo Lorenzo, Dra. Mª Teresa Martínez Martínez, Dra. Teresa Ramón y Cajal Asensio y el Dr. Santiago González Santiago). También forman parte del Grupo Genetistas (Dra. Ana Osorio y Dr. Miguel de la Hoya) y una Ginecóloga (Dra. Mª del Mar Vernet Tomás)

El Grupo PHEPI se reúne periódicamente de manera virtual y presencial, tiene representación en la Junta Directiva de GEICAM y en el Comité Científico. Así mismo, a través de las Comisiones Multidisciplinares, interacciona con otros miembros de GEICAM, no solo oncólogos médicos sino especialistas de cirugía, radioterapia y anatomo-patólogos.

Entre sus objetivos destaca ser el motor de diversos proyectos, siendo los ejecutores de las líneas maestras establecidas por el comité científico. El desarrollo de terapias dirigidas, como son los inhibidores PARP, para cáncer hereditario ha determinado un interés del grupo en incidir en el área terapéutica del cáncer de mama asociado a mutaciones en genes de susceptibilidad a cáncer. Concretamente, de los **proyectos que se han impulsado en estos dos últimos años** cabe destacar un proyecto de evaluación de la eficacia de una terapia dirigida como tratamiento preventivo en pacientes con lesiones preneoplásicas, proyecto elaborado por la Dra. Vernet. El Dr. Alés participa en el desarrollo de un ensayo clínico internacional de quimioprevención que ha sido evaluado por el grupo PHEPI y que se realiza en colaboración con el grupo BIG (Breast International Group). Además, la continua mejora en la adquisición de mayor conocimiento relativo a la susceptibilidad genética del cáncer de mama, ha llevado al desarrollo de un proyecto por parte del Dr. De la Hoya y de la Dra. Osorio que pretende mejorar la evaluación del riesgo en las Unidades de Consejo Genético, mediante la incorporación del estudio del riesgo poligénico y de la densidad mamaria.

> El Grupo PHEPI pone el foco de interés en el campo de la prevención, en los aspectos heredofamiliares y en la epidemiología.

Además, el Grupo PHEPI está trabajando sobre una **nueva propuesta que explora las barreras y facilitadores de la incorporación al mundo laboral de las personas que han sido diagnosticadas de un cáncer de mama**, tratando con ello de dar respuesta a un área que genera importantes controversias e incertidumbre como es el ámbito laboral. Esta nueva línea de trabajo tiene entre sus objetivos futuros explorar distintos tipos de intervención en el área de la rehabilitación física y psíquica y ayudar a desarrollar instrumentos que faciliten la vuelta al trabajo de las personas con cáncer de mama.

Entre las labores del Grupo PHEPI se incluye también la **revisión en detalle desde el punto de vista científico de propuestas de estudios externas al grupo**. Entre las **últimas** evaluaciones realizadas destacaría la propuesta de un estudio fase I/IIa, multicéntrico para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia preliminar de un nueva clase

de fármaco en pacientes con cáncer de mama metastásico asociado a mutaciones en BRCA1/2. Esta propuesta la desarrolla el grupo internacional TRIO (Translational Research in Oncology) y se prevé que varios centros de GEICAM participarán en el mismo. También se ha llevado a cabo la evaluación de un estudio del grupo de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) que explora la eficacia de una terapia dirigida en combinación con inmunoterapia para cáncer de mama triple negativo asociado a mutaciones en BRCA1/2.

El Grupo PHEPI realiza una importante labor de docencia a través de diferentes Jornadas y charlas. GEICAM dedica siempre un espacio en sus eventos formativos al área de la prevención, el cáncer heredofamiliar y la epidemiología. En el **15º Simposio Internacional de GEICAM** que se celebró en Sevilla en marzo de este año 2023, la Dra. Marina Pollán habló sobre el papel de GEICAM en el estudio de la epidemiología del cáncer de mama y la Dra. Raquel Andrés sobre el cáncer de mama familiar y hereditario. En la última edición de RAGMA (Revisión Anual de GEICAM de Avances en Cáncer de Mama) coordinada por el Dr. José Enrique Ales, miembro del Grupo PHEPI, se reservó como en anteriores ediciones un espacio para hablar sobre avances en cáncer de mama hereditario por parte de la Dra. Elena Aguirre Ortega. En esta misma edición se invitó al Dr. Brandy Heckman-Stoddard, Jefe de la Unidad de Investigación de Cáncer de Mama y Ginecológico de la NCI Division of Cancer Prevention, (Bethesda, Maryland, United States) a dar la Sesión Magistral titulada: "Breast cancer (chemo) prevention: the way forward". Pero la principal actividad formativa del Grupo PHEPI consiste en la organización de una Jornada anual específica de cáncer de mama hereditario y que se realiza en colaboración con SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) y SOLTI.

Y es que el **cáncer de mama hereditario** afecta habitualmente a mujeres jóvenes y se calcula que, aproximadamente, 1 de cada 400/500 personas es portadora de una mutación en los genes *BRCA1 o BRCA2*. Sin embargo, tener esta mutación hereditaria no es sinónimo de que la persona vaya a desarrollar un tumor, sino que tiene más probabilidades de desarrollarlo a lo largo de su vida. Además de *BRCA1 y BRCA2* existen otros genes implicados como, entre otros, *PALB2, PTEN, CDH1, TP53, CHEK2* **o ATM.** La Jornada anual de Cáncer de Mama hereditario es reflejo del abordaje multidisciplinar de esta patología y reúne a oncólogos médicos, ginecólogos, genetistas, enfermeras, cirujanos y otros profesionales sanitarios y mejora los circuitos de atención a las pacientes. Estas Jornadas reservan un espacio muy importante para la interacción de los profesionales con las asociaciones de pacientes, que siempre nos inspiran y nos animan a seguir adelante.

El 13 de abril de 2023 se celebró en Madrid la **"IX Jornada en Cáncer de Mama Hereditario",** que tuvo como objetivo actualizar el estado de los tratamientos dirigidos en cáncer de mama precoz en mujeres portadoras de alteración genética en BRCA1/2, revisar el papel de la cirugía reductora de riesgo, explorar los retos de los estudios genéticos germinales y practicar técnicas de comunicación de riesgo de desarrollar cáncer en personas sanas. En la primera mesa se abordó el tema de cómo integrar los fármacos en enfermedad precoz en base a la autorización de la EMA de olaparib en pacientes portadoras de mutación en BRCA 1/2, junto con otros fármacos ya autorizados como la inmunoterapia o los inhibidores de ciclinas en cáncer de mama triple negativo y luminales respectivamente. Así mismo se hizo una revisión de las estrategias de desescalada en pacientes portadoras de mutación. La segunda mesa, multidisciplinar, tuvo dos puntos de vista: el manejo de las cirugías reductoras de riesgo en portadoras de mutación tanto del riesgo de mama como de ovario; y el impacto y el desarrollo de nuevas calculadoras y modelos de predicción de riesgo en la práctica clínica. El Dr. Mateo Lamberttini, en la ponencia magistral, nos mostró el estado del arte en técnicas de preservación de fertilidad y manejo de todas las cuestiones relevantes en cuanto a infertilidad en pacientes jóvenes portadoras. Se seleccionaron para taller dos temas muy diferentes y con alto valor en práctica clínica. Uno por su complejidad el manejo de la identificación de una mutación en TP53 en sangre periférica y las habilidades para diferenciar una mutación germinal (originada en una célula reproductora) de un mosaicismo (originada en el embrión), y la segunda sobre técnicas y habilidades de comunicación del riesgo. Ambos talleres fueron muy bien valorados por los asistentes.

En el momento actual se está trabajando para organizar la **"X Jornada en Cáncer de Mama Hereditario"** que se celebrará en Barcelona en 2024.

El Grupo PHEPI se plantea grandes **retos para el futuro**, de la mano de los avances en los distintos campos de interés. En la prevención primaria, es necesario examinar nuevas oportunidades de modificación de factores que influyen en el riesgo como son la dieta y el ejercicio físico, además de la utilización de determinados agentes como la hormonoterapia u otros. En el cáncer hereditario y familiar, el interés se centra en ofrecer mejores medidas de detección precoz y de reducción de riesgo, así como mejoras en el diagnóstico genético y en entender la susceptibilidad genética. La optimización de los programas de screening mediante la incorporación de herramientas genéticas y de evaluación de riesgo individualizado es otro reto en la actualidad. Y por último, la incorporación de nuevos agentes terapéuticos y las terapias de combinación requiere de un gran esfuerzo de investigación que debe contar con el respaldo y el trabajo de equipos multidisciplinares como el grupo PHEPI.

Maria Alonso Dueñas
Lic. en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (CAFYD). Coordinadora del Programa de Ejercicio Físico en Oncología de GEICAM

¿Por qué es importante el ejercicio para los pacientes con cáncer?

El título de este artículo puede ser la pregunta inicial que podría hacerse cualquier lector, por lo que vamos a empezar a resolver esta duda y aportar algunos datos que refuerzan la importancia de ser "físicamente activos" tras el diagnóstico.

A través de todos estos años de investigación, y tal y como se recoge en distintas guías internacionales para pacientes y supervivientes de cáncer (1-3), sabemos que el ejercicio físico es seguro y efectivo, y que actúa de forma integral tanto durante como después de los tratamientos. Entre los efectos beneficiosos se encuentra la mejora de la calidad de vida, la reducción de la fatiga relacionada con el cáncer y de los dolores articulares y musculares, o una reducción de los niveles de depresión y ansiedad; además la práctica de ejercicio mejora la capacidad cardiovascular, la capacidad funcional, la salud ósea y la fuerza muscular (1).

Teniendo en cuenta el carácter multifactorial del cáncer de mama, no existe una evidencia definitiva y una comprensión exacta en cuanto a los mecanismos fisiológicos específicos por los que la actividad física reduce el riesgo de cáncer de mama y mejora los resultados una vez se ha diagnosticado. Sin embargo, los investigadores plantean la hipótesis de que la actividad física tiene un efecto positivo sobre la adiposidad (acumulación de tejido graso), la resistencia a la insulina (disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo) y la producción de hormonas sexuales, adipocinas[1] y marcadores inflamatorios[2]. Por otro lado, mediante el ejercicio físico podemos aumentar las proteínas que transportan hormonas sexuales circulantes en sangre, y de esta manera disminuir los niveles de estrógenos que estimulan el cáncer de mama con receptores de hormonas positivos, y por tanto reducimos nuestra exposición a estos estrógenos, lo que podría ayudar a evitar recaídas. (4)

Lo que sí conocemos con exactitud es que, después del diagnóstico de cáncer de mama, entre el 50% y el 96% de las mujeres experimentan un aumento de peso significativo durante y después del tratamiento (5). Por eso es tan importante concienciar a la sociedad de los beneficios de mantenerse físicamente activos después de un diagnóstico.

¿En qué momento de la enfermedad es más recomendable comenzar a hacer ejercicio?

Desde el momento en el que se nos diagnostica un cáncer de mama debemos tener en cuenta que vamos a someternos a distintos tratamientos que tendrán unos efectos secundarios para nuestro cuerpo, por lo que si no se era activo antes, es el momento de empezar a serlo, aumentando progresivamente el tiempo de actividad y posteriormente la intensidad. Si somos capaces de que nuestra forma física no descienda mucho, podremos tolerar mejor los tratamientos (6) y ayudar a que nuestra calidad de vida no se vea mermada. Por lo tanto, y si es posible, desde el primer momento hay que concienciarse, dentro de la medida que se pueda, de que hay que empezar a moverse o continuar siendo físicamente activos.

Esta recomendación viene reforzada por el posicionamiento de varias sociedades de oncología médica como el de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) o la Sociedad de Oncología Clínica de Australia (COSA, por sus siglas en inglés), de donde podemos extraer frases tan contundentes como las siguientes: *"todas las personas con cáncer deben evitar la inactividad y retomar sus actividades cotidianas lo antes posible tras el diagnóstico (es decir, ser tan físicamente activos como lo permitan sus capacidades y condiciones actuales)"*, o *"todos los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de las personas con cáncer tienen un papel importante en la promoción de estas recomendaciones"* (7).

¿Por dónde empiezo si me acaban de diagnosticar cáncer de mama?

Como comentábamos antes, si nunca has hecho ejercicio o has sido insuficientemente activo, lo más importante es empezar planificando un ejemplo de semana para saber qué tienes que hacer y cuándo; de esta manera te podrás organizar para introducir en tu día a día el ejercicio físico. Las últimas recomendaciones internacionales para pacientes con cáncer indican que se debe realizar al menos 3 días por semana, 30 minutos como mínimo de ejercicio cardiovascular de intensidad moderada, como por ejemplo caminar o pedalear sobre una bicicleta. También se añade a esta recomendación realizar entrenamiento de fuerza 2 días por semana, en donde se realizarán 8-10 ejercicios de distintos grupos musculares (por ejemplo, piernas, brazos y espalda) con 2 series de entre 8 y 15 repeticiones por ejercicio. El entrenamiento de fuerza puede realizarse con el propio peso del cuerpo (por ejemplo, sentadillas), o venciendo un peso externo con mancuernas, bandas elásticas o máquinas.

Es importante que se aumente progresivamente el tiempo del ejercicio o los pesos que se manejen durante el entrenamiento de fuerza; si es por ejemplo simplemente caminando, y una vez que ya se llegue a 30 minutos, se debería jugar con la intensidad y el tiempo para que el cuerpo no se acomode, aumentando la velocidad y reduciendo el tiempo de la actividad para poder tolerar mejor ese aumento de la intensidad. Otro día y con una intensidad menor, intentar hacer más tiempo de actividad. Si hablamos de entrenamiento de fuerza moviendo nuestro propio peso del cuerpo o con material externo: en este caso se debería empezar con pesos ligeros y para aumentarlos progresivamente variando el número de repeticiones, ya que cuanto más peso levantemos, menos repeticiones se podrán hacer, pero el objetivo sería estar entorno a las 8-15 repeticiones por ejercicio.

¿Dónde y con qué material puedo entrenar?

Existe una gran variedad de modalidades de ejercicio que se pueden practicar. Lo importante es encontrar lo que más guste y motive para ser constante. Se puede llevar a cabo el ejercicio en casa, con o sin material, en un gimnasio o a través de distintas asociaciones y

Se debe realizar al menos 3 días por semana, 30 minutos como mínimo de ejercicio cardiovascular de intensidad moderada.

fundaciones que facilitan el acceso a profesionales cualificados, en un parque, o actividades como la marcha nórdica o el remo, en este caso, siempre que se sea apto para ello. En cuanto a material podemos encontrar desde las típicas mancuernas y máquinas de gimnasio, a *kettlebells*, entrenamiento en suspensión con correas, gomas o bandas elásticas con distintas resistencias que equivaldrían a un peso determinado, etc. La recomendación y lo ideal es que, sobre todo al principio, haya una supervisión por parte de un profesional del ejercicio especializado en cáncer, pero en muchas ocasiones esto no es posible, por eso desde GEICAM realizamos estas acciones junto con videos, podcast o infografías en redes sociales para dar unas mínimas recomendaciones a los pacientes y que encuentren información fiable y segura al respecto.

Actualmente contamos con evidencia científica que respalda que el ejercicio físico no aumenta el riesgo ni exacerba el linfedema. Una vez se diagnostique, se puede y se debe realizar entrenamiento de fuerza.

¿Son diferentes las recomendaciones dependiendo del tratamiento que esté recibiendo cada paciente?

Lo más importante a la hora de realizar ejercicio físico es individualizar el tipo de ejercicio y la carga de trabajo, teniendo en cuenta posibles patologías previas, lesiones y el momento y tipo de tratamiento que se esté recibiendo. Cada tratamiento va a tener unos efectos secundarios que hay que manejar a la hora de entrenar. Podemos citar como ejemplos las antraciclinas; sabemos que tendrán una cardiotoxicidad asociada a este tratamiento, por lo que habrá que tener en cuenta la intensidad de las sesiones de entrenamiento, o los inhibidores de la aromatasa en donde entre otros efectos secundarios aparecerán dolores articulares; en este caso tendremos que adaptar los rangos de movimiento de las articulaciones y la intensidad del ejercicio para poder tolerar y mantener en el tiempo la rutina de entrenamiento, consiguiendo así los beneficios esperados. Por otro lado, dependiendo del tipo de cirugía habrá unas limitaciones y unos pasos a seguir para que el brazo del lado afectado consiga el mejor rango de movimiento posible y recupere su funcionalidad. Podemos encontrar información más detallada en el Nº 30 de GEisalus *(ver)*.

Las personas con linfedema, ¿deben seguir alguna pauta especial?

Actualmente contamos con evidencia científica que respalda que el ejercicio físico no aumenta el riesgo ni exacerba el linfedema. Una vez se diagnostique, se puede y se debe realizar entrenamiento de fuerza y cardiovascular. Se remarca la importancia de estar bajo la supervisión de un fisioterapeuta especialista que advierta y controle la situación de la extremidad afectada así como que tenga en cuenta si aparecen cambios en el diámetro de alguna de sus partes o si se observa una sensación de pesadez en la extremidad que no desaparece. Deberemos trabajar la musculatura del brazo aumentando progresivamente los pesos y teniendo en cuenta la colocación del brazo, evitando posiciones mantenidas en el tiempo que no sean facilitadoras del retorno linfático, es decir, posiciones en donde el brazo esté mucho tiempo hacia abajo y con la axila muy cerrada, o con el codo flexionado durante mucho tiempo. (8)

¿Qué precauciones deben tener los pacientes con metástasis?

En este caso, tendrán que llevarse a cabo unas adaptaciones en función de la zona en la que se localice la metástasis. Si la afectación es ósea, tras el tratamiento específico podremos volver a realizar ejercicio, teniendo en cuenta que

sean actividades de bajo impacto y pesos muy ligeros ya que existe mayor riesgo de fractura. Es muy recomendable la supervisión de un especialista que vaya adaptando la carga de trabajo, la intensidad y las posiciones o movimientos para así evitar complicaciones y que el ejercicio sea lo más seguro y efectivo posible, ya que el tipo de ejercicios también dependerá de la zona afectada (columna, cadera, brazos, etc.). (9)

Cuando existe una afectación pulmonar debemos tener en cuenta que puede ocasionar una disminución de la capacidad pulmonar, por lo que se recomienda adaptar las intensidades y tiempos de recuperación. (10)

Si se ha diseminado a otras partes como el hígado u otros órganos, sigue siendo muy importante adaptar los ejercicios al tipo de tratamiento recibido o cirugías y prestar especial atención al dolor y/o inflamación. (11)

Mensaje final

Al igual que existen ciertos medicamentos que tenemos que tomar con una frecuencia y una dosis determinada mantenida a lo largo del tiempo para que haga efecto, podríamos hacer un símil con el ejercicio, siendo necesaria la constancia para que el efecto sea a largo plazo y pensar, no solo en los cambios físicos, sino también en los cambios que se producen internamente.

Por último, siempre que sea posible y sobre todo al principio, es siempre recomendable estar bajo la supervisión de un profesional del ejercicio especializado en cáncer para que pueda enseñarnos la técnica, intensidad y tipo de entrenamiento más adecuado según nuestras circunstancias y tratamientos.

[1.] Las adipocinas son proteínas secretadas por el tejido adiposo que modulan el metabolismo energético, además de la respuesta inmune y que están relacionadas con la respuesta inflamatoria. Un ejemplo de ellas son: la leptina, IL-6, TNFα (factor de necrosis tumoral alfa) o adiponectina entre otros.

[2.] La inflamación crónica contribuye al desarrollo y la progresión del cáncer de mama, por lo que el estado inflamatorio puede ser un factor pronóstico de la enfermedad. También se sugiere que causa fatiga persistente, reduce la calidad de vida y es un factor determinante de las enfermedades metabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. Med Sci Sports Exerc. 2019;51(11):2375-90.
2. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(22):2491-507.3.
3. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment[†]. Annals of Oncology. 2020;31(6):713-23.
4. Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. Obesity Reviews. 2015;16(6):473-87.
5. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. Obes Rev. 2011;12(4):282-94.
6. Bland KA, Zadravec K, Landry T, Weller S, Meyers L, Campbell KL. Impact of exercise on chemotherapy completion rate: A systematic review of the evidence and recommendations for future exercise oncology research. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;136:79-85.
7. Cormie P, Atkinson M, Bucci L, Cust A, Eakin E, Hayes S, et al. Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. Med J Aust. 2018;209(4):184-7.
8. The diagnosis and the treatment of lymphedema. Position statement of the national lymphedema network [Internet]. 2011. Available from: https://www.lymphnet.org/position-papers.
9. Sheill G, Guinan EM, Peat N, Hussey J. Considerations for Exercise Prescription in Patients With Bone Metastases: A Comprehensive Narrative Review. Pm r. 2018;10(8):843-64.
10. Romero-Ruiz L, Da Cuña-Carrera I, Alonso-Calvete A, González-González Y. Effects of therapeutic exercises in patients with lung cancer. A scoping review. Journal of Bodywork and Movement Therapies. 2022;31:22-9.
11. Beaton R, Pagdin-Friesen W, Robertson C, Vigar C, Watson H, Harris SR. Effects of exercise intervention on persons with metastatic cancer: a systematic review. Physiother Can. 2009;61(3):141-53.

Dra. Maite Martínez Martínez
Departamento de Oncología Médica y Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria - INCLIVA

Entrevista a Sara Dux

Paciente con cáncer de mama metastásico

El cáncer de mama metastásico sigue siendo a día de hoy una enfermedad incurable. Aproximadamente el 30% de las mujeres con cáncer de mama desarrollarán metástasis a lo largo de su vida, y entre el 5% y el 6% de los casos nuevos presentan metástasis al diagnóstico.

En España, 35.001 mujeres serán diagnosticadas de cáncer de mama en 2023. Además, el cáncer de mama es la principal causa de muerte en nuestro país en mujeres de entre 35 y 50 años. En 2021, el número anual de muertes por cáncer de mama en España (en su mayoría mujeres, pero también un pequeño porcentaje de hombres) ascendió a 6.614 casos.

La mayor esperanza para estas pacientes es la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos.

Sara es una de estas pacientes con cáncer de mama metastásico, una joven muy activa en redes sociales y que nos muestra el día a día con esta enfermedad.

Le hemos pedido que nos cuente su experiencia en primera persona.

Sara, muchas gracias por colaborar con nosotros. Queremos que nos cuentes tu experiencia para poder dar más visibilidad al cáncer de mama metastásico en mujeres jóvenes.

Cuéntanos tu experiencia con el cáncer de mama desde el momento del diagnóstico, ¿cómo te diste cuenta de que algo pasaba?

Pues todo empezó con un bulto en la mama izquierda. No le di mucha importancia, ya que en ese momento estaba con la menstruación, pero al no desaparecer fui al médico de cabecera. Desde ese momento, me hicieron varias pruebas para poder averiguar qué estaba pasando. En el transcurso de las pruebas el bulto se fue haciendo más grande, pero por la edad que tenía en ese momento, 29 años, tan joven... no pensaba que me podía tocar a mí.

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

Fue como si en ese momento no estuvieran hablando conmigo. No me podía creer que tenía cáncer, ya que durante todas las pruebas no había nada claro. Incluso en una biopsia salió un falso negativo. Por este motivo, cuando acudí a la consulta no era capaz de procesar ese diagnóstico. Me operaron haciéndome una tumorectomía (creyendo según las pruebas que era un tumor benigno). Después de 40 días no esperas recibir este diagnóstico. Fue un cambio radical en mi vida.

El diagnóstico y todo el proceso posterior, ¿cambió tu vida de alguna manera? Tus metas, tu trabajo, tu relación con los demás...

Estuve dos años de baja. Empecé con tratamiento de quimioterapia. Volví a pasar por quirófano, ya que en la primera operación al creer que era un tumor benigno no limpiaron la zona bien y crecieron algunos pequeños tumores de nuevo en la mama. En esta segunda operación me hicieron una mastectomía porque estos tumores estaban muy cerca del músculo pectoral. También pasé por radioterapia. Mi vida durante estos dos años se paró por completo para dedicarlo al proceso de recuperación.

Tu primer pensamiento tras decirte que tenías metástasis fue...

Que me iba a morir. Si el primer diagnóstico fue duro, asimilar que tienes metástasis es algo que no terminas de aceptar. A día de hoy es una enfermedad que no tiene cura. Afortunadamente hay tratamientos que controlan la enfermedad, pero no curan.

Mucha fuerza la que hay que tener, sobre todo mental, para soportar todos estos acontecimientos. ¿De dónde has sacado fuerzas para afrontarlo todo?

Pues si me pongo a reflexionar no sabría decirte de dónde saco las fuerzas. Cuando tienes metástasis y tienes que enfrentarte de nuevo a la quimioterapia, malas noticias porque los tratamientos fallan… en ese momento estás como en la cresta de la ola y no te dejas caer. Cuando menos te lo esperas y tienes algún tiempo/meses de algo más de tranquilidad te vienen bajones y te flaquean las fuerzas. En mi caso mi pareja está siendo fundamental. Sin su apoyo no sería tan fuerte… Me ayuda también el deporte de fuerza, para vencer la pereza y luchar contra el "tumbing", que también es un punto muy importante para poder llevar mejor los días.

Aparte de la familia y los amigos, ¿de qué manera pueden ayudar las administraciones y la sociedad a una paciente de cáncer de mama metastásico a mejorar su vida?

Tener apoyo psicológico y que te den pautas para poder hacer ejercicio y mantener una buena calidad de vida creo que es muy importante. Cuando tienes cáncer te surgen muchas dudas y empiezas a buscar información. Está claro que los tratamientos son lo más importante, pero hay otros ámbitos como la alimentación, que se debería de informar o tener mejor acceso a esta información, porque la alimentación y el deporte es parte del tratamiento. Sin olvidar como he comentado al principio la salud mental.

¿Y la investigación? ¿Consideras que es importante en esta enfermedad?

Súper importante. Sin investigación no hay vida. Yo gracias a la investigación aún sigo viva, sigo aquí. Es imprescindible que se siga investigando, pero se destina muy poco dinero. Y cuando se tienen buenos fármacos, se tarda muchísimo en financiarlos. Es un tema que me enfada bastante, porque los pacientes no tenemos tiempo y mucho tiempo es lo que se tarda en poder tener acceso a los tratamientos.

> "Lo más importante es ir sumando recuerdos, y sobre todo, que valoren a las personas que están a su lado".

Para finalizar Sara, ¿qué les puedes decir a las pacientes jóvenes que se encuentren en una situación como la tuya?

Que es muy duro lo que nos ha tocado vivir, pero que cuando tengan días en los que se encuentren "bien", o momentos buenos, que disfruten y valoren cada ratito. Que lo más importante es ir sumando recuerdos, y sobre todo, que valoren a las personas que están a su lado.

> "Súper importante. Sin investigación no hay vida. Yo gracias a la investigación aún sigo viva".

Dr. Javier Pascual
Oncólogo médico e investigador en Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)

Nuevas técnicas de diagnóstico: secuenciación masiva NGS. ¿Qué es? Utilidad en el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama

El tratamiento del cáncer en general, y del cáncer de mama en particular, está evolucionando positivamente gracias fundamentalmente a dos factores: la introducción de terapias cada vez más eficaces y la irrupción de la "medicina de precisión" en la práctica clínica.

La medicina de precisión se podría definir como la toma de decisiones clínicas en base a factores genómicos que ayudan a seleccionar cada vez mejor a los pacientes candidatos a tratamientos dirigidos específicamente a estos factores genómicos. En realidad, la medicina, la oncología, y más en concreto la oncología del cáncer de mama siempre ha tratado de seleccionar a los pacientes candidatos a determinados tratamientos potencialmente beneficiosos en base a distintos criterios que tradicionalmente han consistido en factores clínicos o patológicos, es decir, características de los pacientes (como la edad, el ser pre o postmenopáusica, o la extensión de la enfermedad) o características del propio tumor (como la expresión de determinados receptores celulares como el receptor de estrógenos, la proteína HER2, o la afectación o no de ganglios linfáticos axilares). Esta forma de trabajar ha permitido establecer algunos factores pronósticos y predictivos de respuesta a familias de fármacos que hoy en día sirven como base para el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, ofrecen una información sobre la enfermedad que no deja de ser limitada.

A finales del siglo pasado se puso en marcha un proyecto de

colaboración a nivel internacional que ha supuesto uno de los mayores logros científicos recientes, conocido como Proyecto Genoma Humano. Este proyecto ha permitido conocer cómo es exactamente la secuencia genética de los seres humanos, y al servir de referencia "normal" de forma directa nos permite conocer también cuando hay alteraciones genéticas que no son normales. En el cáncer se producen comúnmente alteraciones genéticas (conocidas en su mayoría como mutaciones) y en las últimas décadas se han ido definiendo cada vez con mayor precisión cuáles son estas alteraciones genéticas que surgen para los distintos tipos de cáncer.

Para detectar estas alteraciones genéticas del tumor necesitamos "leer" la secuencia de ADN del tumor, enfrentarlo a la secuencia de ADN normal conocida, y ver qué hay de diferente entre ambas secuencias. Esto es lo que comúnmente conocemos como "secuenciación", y precisa de una tecnología compleja y que en muchas ocasiones requiere laboratorios dedicados de biología molecular, y con los que contamos por fortuna cada vez con mayor frecuencia en los servicios de oncología.

En algunos tipos de cáncer, algunas de estas alteraciones genéticas son muy homogéneas y características del tumor, y generalmente intervienen directamente en el crecimiento de sus células, por lo que poder inhibirlas con fármacos diana se hace muy importante. Sin embargo, en el cáncer de mama, son varias las alteraciones genéticas que podrían estar interviniendo en el crecimiento del tumor, muchas veces actuando de forma simultánea, y por tanto cada vez más precisamos investigar varias de estas alteraciones a la vez y en distintos momentos de la evolución de la enfermedad, pues puede ser importante para decidir el mejor tratamiento en cada momento. Para poder investigar a la vez varias alteraciones genéticas con una sola muestra de tumor necesitamos de una tecnología conocida como secuenciación masiva o *next-generation sequencing*, normalmente abreviado como NGS. Mediante una serie de procesos químicos y usando unos instrumentos de laboratorio específicos conseguimos investigar en un tiempo que varía entre unos días y algunas semanas las alteraciones de interés para un tumor en particular. Hace no muchos años realizar esto en un servicio de oncología parecía imposible, sobre todo por el alto coste que suponía realizar estas técnicas, pero el abaratamiento progresivo de la tecnología hace que hoy en día comience a ser una realidad cada vez más común en la práctica habitual.

Esta explosión de conocimiento está permitiendo desarrollar a ritmo acelerado fármacos específicos para estas alteraciones genéticas, y en el caso del cáncer de mama son varios los ejemplos con los que contamos actualmente.

Una de las mutaciones más frecuentes en cáncer de mama se produce en el gen *PIK3CA*, un gen implicado en múltiples procesos celulares y que está frecuentemente mutado en cáncer de mama. Los pacientes con enfermedad avanzada que presenten esta mutación pueden ser tratados en algunos casos con fármacos inhibidores selectivos de esta alteración como el alpelisib, y otros inhibidores similares están en desarrollo clínico, alguno de ellos con datos positivos recientemente comunicados y que podrían ser de uso habitual en el futuro inmediato.

Otras alteraciones que comparten la misma vía dentro de la célula tumoral, aunque mucho más infrecuentes, son las mutaciones en el gen *AKT1* y las alteraciones en *PTEN*. Algunos fármacos inhibidores de esta vía, como el capivasertib, ya tienen indicación para su uso en pacientes con cáncer avanzado que presenten estos hallazgos, y esperamos poder contar con su aprobación en nuestro medio en poco tiempo.

Esta explosión de conocimiento está permitiendo desarrollar a ritmo acelerado fármacos específicos para estas alteraciones genéticas, y en el caso del cáncer de mama son varios los ejemplos.

Las mutaciones en *ESR1*, el gen que codifica el receptor de estrógenos implicado en la mayoría de los casos de cáncer de mama aparece también con relativa frecuencia a lo largo de la evolución de la enfermedad. En este caso nos dan una doble información: por una parte, nos indica un posible mecanismo de resistencia para algunos tipos de tratamientos hormonales y por otra nos abren la posibilidad de tratar con fármacos hormonales más novedosos como el elacestrant, un fármaco oral que funciona mejor en los pacientes que presentan esta mutación. Otros fármacos de esta misma familia están en desarrollo

y podrían también incorporarse a las opciones de tratamiento en los próximos años.

Otros genes frecuentemente implicados en el cáncer de mama hereditario, aunque algunas veces pueden aparecer mutados en cáncer de mama esporádico (o lo que es lo mismo, no hereditario), como los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y otros menos frecuentes como el *PALB2*, pueden también identificarse usando tecnología de NGS en muestras de sangre o tumor. En este caso contamos también con tratamientos orales conocidos como inhibidores de PARP que funcionan particularmente bien en estos pacientes, como el olaparib o el talazoparib.

Otras alteraciones conocidas como fusiones, para las cuales contamos con terapias efectivas, son extremadamente infrecuentes en cáncer de mama, como las fusiones en *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, aunque en caso de identificarse podrían tratarse con fármacos como el entrectinib o larotrectinib.

Hay otras mutaciones, algunas más y otras menos frecuentes en cáncer de mama, que sabemos al menos que tienen un valor pronóstico importante, como por ejemplo las mutaciones en *TP53*, *BRAF*, *RAS* o *NF1*. Actualmente no tenemos fármacos diana contra las mismas disponibles para su uso en consulta, pero se está trabajando en ello a nivel internacional.

Independientemente de las alteraciones que nos posibilitan el seleccionar tratamientos dirigidos directamente contra ellas, la introducción de la NGS ha supuesto un salto cualitativo y cuantitativo importante en el avance del conocimiento del cáncer de mama, permitiéndonos identificar el perfil genético de la enfermedad en múltiples momentos de la misma con mayor facilidad y en menos tiempo. Hoy en día, casi todos los ensayos clínicos donde se testan nuevos fármacos prometedores en pacientes conllevan la recolección de muestras tanto de tumor como de sangre, con el objetivo de aplicar este tipo de tecnología y poder definir con mayor precisión a posteriori qué pacientes se han beneficiado más o menos del tratamiento, ayudando de esta forma a ir refinando cada vez mejor la selección de los pacientes en futuros ensayos.

La incorporación rutinaria de las tecnologías NGS en la medicina nos está permitiendo conocer mucho mejor la maquinaria genética de la que depende el comportamiento anómalo de las células cancerígenas.

Por tanto, vemos como es importante desde un punto de vista médico conocer cada vez más estas alteraciones y por ello, se hace necesario cada vez con mayor frecuencia tener acceso a plataformas de NGS. Ello nos ayuda a incorporar esta información al tratamiento rutinario del cáncer de mama, idealmente a través de comités moleculares donde haya una representación multidisciplinar que incluya perfiles clínicos, pero también otros orientados a la genética o biología molecular, para la correcta interpretación de los datos genéticos y con ello poder tomar la mejor decisión de tratamiento para los pacientes.

La incorporación rutinaria de las tecnologías de secuenciación masiva (o NGS) en la medicina sin duda nos está permitiendo conocer mucho mejor la maquinaria genética de la que depende el comportamiento anómalo de las células cancerígenas, indicándonos donde podrían radicar por tanto los puntos débiles de estas células y haciendo que el enfoque del desarrollo de nuevas terapias esté mucho más focalizado a estos puntos débiles. Esperamos que ello nos permita llegar a buenos resultados en un mayor número de pacientes y potencialmente en menos tiempo.

ENSAYOS CLÍNICOS EN ACTIVO

en fase de reclutamiento de pacientes

Enfermedad luminal

Adyuvancia tras recidiva locorregional aislada	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.
Adyuvancia	GEICAM/2022-02 (D8531C00002_CAMBRIA-1) Promotor: AstraZeneca Fase III Nº pacientes = 4.300	Estudio en fase III, abierto, aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento prolongado con camizestrant (AZD9833, un degradador selectivo del receptor de estrógenos oral y de nueva generación) frente al tratamiento endocrino estándar (inhibidor de la aromatasa o tamoxifeno) en pacientes con cáncer de mama temprano ER+/HER2- y un riesgo intermedio o alto de recaída que han completado tratamiento locorregional definitivo y al menos 2 años de tratamiento endocrino adyuvante estándar sin recaída de la enfermedad. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.

Enfermedad triple negativa

Metastásico	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

Metastásico	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.
Metastásico	GEICAM/2014-03 (RegistEM) Promotor: GEICAM Estudio prospectivo de registro	Estudio prospectivo de registro de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable o metastásico (CMM).
Neoadyuvancia, adyuvancia y metastásico	GEICAM/2017-07 (EMBARCAM) Promotor: GEICAM Estudio observacional Nº pacientes = 1.000	Estudio observacional ambispectivo de registro de embarazo y cáncer de mama.

Enfermedad HER2

Adyuvancia	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. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.
Metastásico	GEICAM/2020-08 (TrasTUCAN) Promotor: GEICAM Fase II Nº pacientes = 49	Estudio fase II de un solo brazo sobre la eficacia y la seguridad de la combinación de trastuzumab, tucatinib y vinorelbina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable o metastásico HER2 positivo. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.
Metastásico	GEICAM/2021-08 (TRANSCENDER) Promotor: GEICAM Fase II Nº pacientes = 41	Estudio fase II de trastuzumab deruxtecan en el tratamiento en primera línea de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico (CMM) HER2 positivo considerados resistentes a trastuzumab + pertuzumab + taxano debido a una recaída temprana. Estudio abierto al reclutamiento de pacientes varones.

GEICAM
investigación en
cáncer de mama
Únete a la investigación
en cáncer de mama
Envía GEICAM al 28014
Coste 1,2 euros (donación integra para la ONG). Servicio de SMS para recaudación de fondos en campaña de tipo solidario operado por Altiria TIC, www.altiria.com, y la Asociación Española de Fundraising, www.aefundraising.org, nº. atn. clte. 913311198, Av. General Perón, 6 – 28020 Madrid. Colaboran Movistar, Vodafone, Orange, Yoigo, Euskaltel y Telecable