25 años GEICAM investigación en cáncer de mama
1995 - 2020

GEisalus

www.geicam.org

Nº 30 • 2020

Editorial

¿QUÉ HA HABIDO DE NUEVO EN 2019 EN EL CONGRESO ANUAL DE CÁNCER DE MAMA?

Una vida más sana

EJERCICIO FÍSICO ONCOLÓGICO ADAPTADO A CADA ETAPA DEL TRATAMIENTO

Investigación y cáncer de mama

LA BIOPSIA LÍQUIDA EN EL CÁNCER DE MAMA

GEIsalus
mujer y salud
www.geicam.org

Comité Editorial

Dra. Mireia Margelí Vila
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

Dra. María Lomas Garrido
Complejo Hospitalario de Jaén

Dr. Miguel Ángel Seguí Palmer
Corporació Sanitària Parc Taulí

Dra. María Teresa Martínez
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Dr. Iván Márquez Rodas
Hospital Universitario Gregorio Marañón

Dra. Elena Oliete
Instituto Valenciano de Oncología

Dra. Catalina Falo Zamora
Instituto Catalán de Oncología

Dra. Vanesa Quiroga
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

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

Distribución

Patrocinada por

NACEX

Diseño y producción gráfica:

Comuniland, S.L.

D.L.: M-7045-2005

GEICAM
investigación en cáncer de mama

© Copyright 2020, 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.

Consejo Ejecutivo

Dr. Miguel Martín Jiménez
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Agustí Barnadas i Molins
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Dr. Álvaro Rodríguez Lescure
Hospital General Universitario de Elche. Alicante

Dr. José Ignacio Chacón López Muñiz
Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Dra. María Purificación Martínez del Prado
Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Dra. Ana Santaballa Bertrán
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Dr. Antonio Antón Torres
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Dra. Josefina Cruz Jurado
Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Dra. Begoña Bermejo de las Heras
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Dr. Ander Urruticoechea Ribate
Onkologikoa. San Sebastián

Dr. Uriel Bohn Sarmiento
Centro Hospitalario Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Gran Canaria

Dr. Manuel Ruiz Borrego
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Dra. Vanesa Quiroga
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Barcelona

Dra. Lourdes Calvo Martínez
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña

Dr. Miguel Gil Gil
Instituto Catalán de Oncología. Barcelona

Dra. Noelia Martínez Jáñez
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Carlos Jara Sánchez
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón

Dr. José Enrique Alés Martínez
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila

Dr. Luis de la Cruz Merino
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dra. Marta Santisteban Eslava
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Dr. Miguel Ángel Seguí Palmer
Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell

Dr. José Ángel García Sáenz
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Dra. Isabel Álvarez López
Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

Dra. Sara López-Tarruella
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Alberto Ocaña Fernández
Hospital General Universitario de Albacete. Albacete

Dr. Ángel Guerrero Zotano
Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia

Dra. Marina Pollán Santamaría
Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII. Madrid

Dra. Teresa Ramón y Cajal Asensio
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Dr. Federico Rojo Todo
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Dra. Julia Giménez Climent
Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Valencia

Dr. Manel Algara López
Hospital del Mar. Barcelona

Dra. Ana Mª Rodríguez Arana
Hospital del Mar. Barcelona

Dra. Eva Carrasco Carrascal
Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama

@geicam @GEICAM @GeicaMujer @geicam_ youtube

ÍNDICE

Editorial

SAN ANTONIO, TEXAS, ¿QUÉ HA HABIDO DE NUEVO EN 2019 EN EL CONGRESO ANUAL DE CÁNCER DE MAMA? 4

Columna abierta

INVERSIÓN EN INVESTIGACIÓN ACADÉMICA PARA AVANZAR EN EL CONOCIMIENTO DEL CÁNCER 7

Consejos

HABLANDO CON TU ENFERMERO

BUSCANDO APOYO

VIDA SANA 10

Información a las pacientes

MUTACIÓN GENÉTICA FAMILIAR: LA EXPERIENCIA DE JACINTA

ASOCIACIÓN AMOH 20

Investigación y cáncer de mama

LA BIOPSIA LÍQUIDA EN EL CÁNCER DE MAMA

ESTUDIOS ABIERTOS 24

Entrevista

DRA. TERESA RAMÓN Y CAJAL Y SU PACIENTE ALICIA 30

Dr. Ander Urruticoechea
Director Científico-Gerente de Onkologikoa. San Sebastián

EDITORIAL

EDITORIAL

San Antonio, Texas, ¿qué ha habido de nuevo en 2019 en el congreso anual de cáncer de mama?

Algo especial tiene que tener este congreso anual de cáncer de mama que reúne en cada edición a más de 7.000 personas para que algunos nos quedemos año tras año sin el puente de diciembre y hagamos más de 24 horas de viaje para venir al centro de Texas. Médicos, científicos, industria farmacéutica y, cada vez más pacientes, nos juntamos para compartir, escuchar, criticar, admirarnos y hacer un complejo ejercicio de separación de esa ciencia con mayúsculas que impacta o impactará en breve sobre las pacientes de aquella ciencia con minúsculas que, por más que vistamos con grandilocuencia, luces de neón o nombres comerciales glamurosos, poco va a cambiar en la vida de las enfermas. Y hay de las dos cosas pero, sobre todo, lo que hay es un ejercicio muy humano de encontrarnos, de compartir ilusión, inquietudes, angustias, proyectos, ideas…, eso que los anglosajones llamarán *networking* y que, a los que lidiamos cada día con esta enfermedad a un lado o a otro de la mesa de la consulta, nos llena de ganas de seguir.

Tras el congreso, llegan las preguntas ¿Qué hay de nuevo? ¿Qué va a llegar? ¿Por dónde avanzamos?

Dejadme señalar alguno de los resultados de ensayos clínicos y proyectos de investigación presentados durante el evento. No os quiero aburrir con los nombres, datos numéricos y citas de los estudios, o sea, que iré a las ideas. En cualquier caso, quien quiera datos detallados no tiene más que ir a la página web del congreso: www.sabcs.org.

Para sorpresa de muchos, en el cáncer de mama HER2 positivo, área de la patología en la que parecía más difícil mostrar resultados contundentes, habida cuenta de lo eficaz de las actuales terapias, es donde han llegado los avances más llamativos. Estudiadas las situaciones de las pacientes con este tipo de enfermedad en la que actualmente nos quedamos sin tratamiento "estándar", en el caso de la enfermedad metastásica cuando ni pertuzumab ni TDM-1 son ya útiles, dos nuevas moléculas, tucatinib, un inhibidor de la señalización celular y trastuzumab deruxtecan, una molécula que, al estilo de TDM-1, combina trastuzumab con un agente de quimioterapia, han demostrado eficacia y capacidad de detener sustancialmente la enfermedad mucho más allá de las actuales alternativas. Como dato importante, tucatinib se ha demostrado particularmente eficaz en pacientes con metástasis cerebrales. Así, y pendientes de resultados definitivos y aprobación por las respectivas agencias del medicamento, se abren nuevas ventanas a la esperanza para prolongar aún más el tiempo de control de la enfermedad de estas pacientes. Ciertamente, si en

Si en algún área comenzamos a rozar con la punta de los dedos el ansiado sueño de "curar" la enfermedad metastásica, es en el cáncer de mama HER2 positivo.

algún área comenzamos a rozar con la punta de los dedos el ansiado sueño de "curar" la enfermedad metastásica, es en el cáncer de mama HER2 positivo.

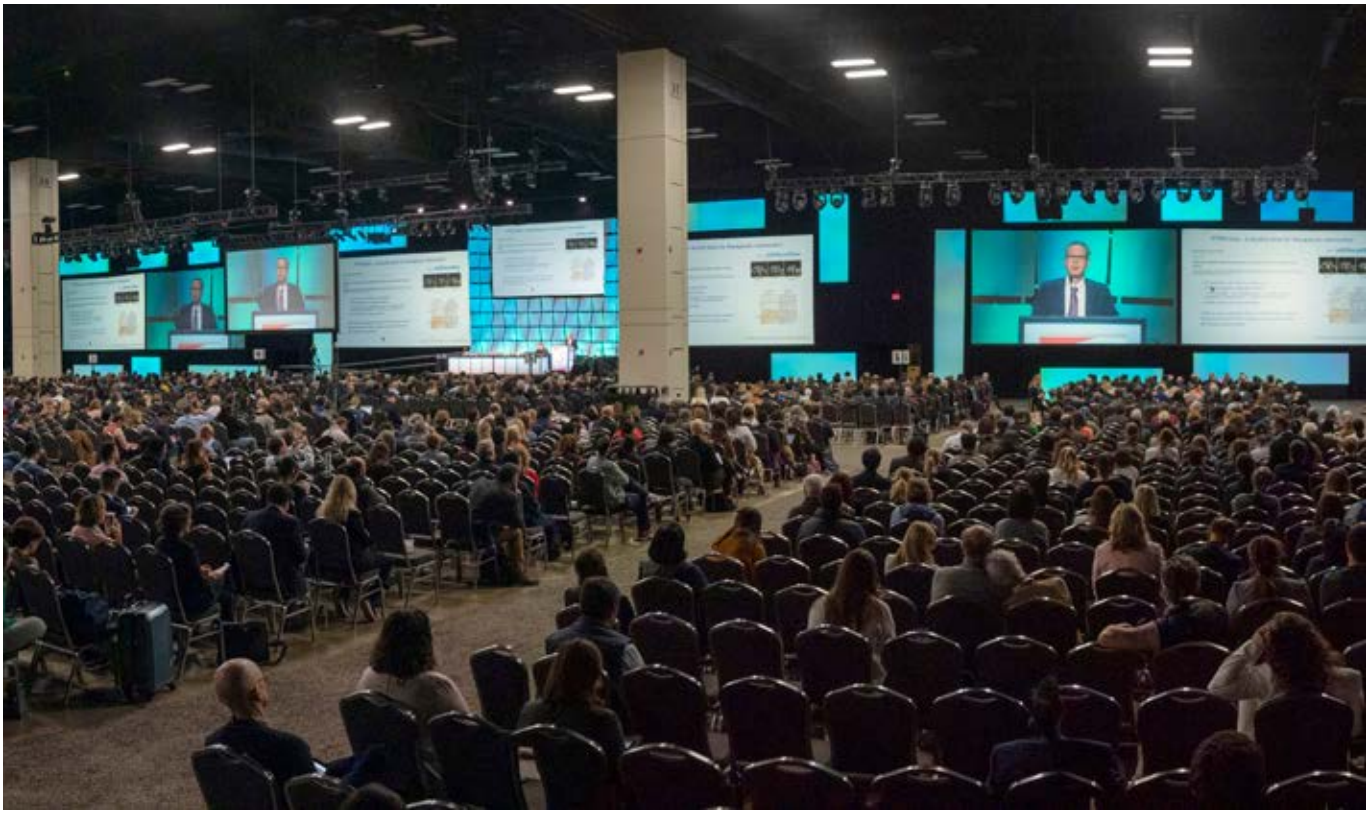
También fueron llamativos los resultados presentados por la doctora Tolaney en relación al cáncer de mama HER2 positivo en los estadios precoces de la enfermedad y para enfermas de bajo riesgo de recaída. Su grupo presentó un encomiable esfuerzo dentro de la filosofía que hemos llamado de de-escalado de tratamiento y que nos lleva a investigar cómo mantener las elevadísimas tasas de curación de estas pacientes (superiores en muchos estudios al 95% de curación) minimizando la toxicidad del tratamiento. En estas pacientes se comparó la terapia habitual que combina una quimioterapia (paclitaxel) con trastuzumab frente al uso de TDM-1 tras la cirugía y por un año. Aunque la hipótesis es que TDM-1 debería conseguir el mismo efecto con menos toxicidad, este último extremo no se pudo comprobar y no existían, tal y como se recogió, diferencias sustanciales. Es posible que no se recogieran adecuadamente algunos aspectos de los efectos secundarios que hubieran favorecido a TDM-1 pero, ciertamente, a día de hoy el estándar sigue siendo cuatro meses de paclitaxel y un año de trastuzumab.

Cambiando de tercio y centrándonos en los llamados tumores "triple negativo" (aquellos que no tiene expresión de receptores hormonales ni amplificación de HER2) también hemos aprendido cosas nuevas. Por un lado, un extenso meta-análisis ha combinado todos los datos disponibles sobre el uso de la capecitabina (una quimioterapia oral) en los estadios precoces de la enfermedad. Este es un área particularmente interesante para los que, cada día, hemos de decidir junto con las pacientes si añadir esta quimioterapia o no tras la cirugía, sobre todo cuando la quimioterapia endovenosa (que suele contener fármacos de tres familias: antraciclinas, taxanos y sales de platino) que solemos dar antes de operar no ha conseguido hacer desaparecer el tumor. Pues bien, este meta-análisis parece confirmar que en aquellas pacientes con algo más de riesgo de recaída, como las que menciono aquí (si no hay "respuesta completa" a la quimioterapia preoperatoria) sí se benefician de administrar capecitabina. Para lo que no parece útil la capecitabina es como quimioterapia única de modo alternativo a los tratamientos endovenosos.

Pero, más allá, y también para tumores "triple negativo", la puerta se ha abierto de manera clara a las nuevas inmunoterapias. Se presentaron los resultados de dos ensayos que estudiaban la combinación de dos nuevos fármacos que modulan la inmunidad (anti PDL-1 /Anti PD1) en combinación con quimioterapia preoperatoria en tumores "triple negativo". Los resultados eran distintos, uno de ellos, pembrolizumab, claramente aumenta el porcentaje de pacientes que ven su tumor desaparecer. No es el caso con atezolizumab. Sin embargo, el diseño del ensayo de este último, con menor duración del tratamiento y una quimioterapia asociada que tal vez no sea la óptima, genera dudas sobre la interpretación de sus resultados. En cualquier caso, no tardaremos en ver estos nuevos fármacos entre las opciones terapéuticas disponibles en los estadios precoces de esta enfermedad. Sin duda, van a ayudar a conseguir aumentar las tasas de curación en un área de la patología tan esquiva a los nuevos tratamientos más allá de la quimioterapia.

Respecto a la enfermedad "luminal", aquella en que las células expresan receptores hormonales, merece la pena señalar los resultados de dos importantes ensayos liderados por grupos españoles. Por un lado, el estudio PEARL liderado por GEICAM y presentado brillantemente por el doctor Miguel Martín (sí, es pasión de grupo, pero también es verdad) ha ayudado a definir con claridad cuál es el lugar de los nuevos fármacos inhibidores de las ciclinas en cáncer de mama luminal metastásico. Este estudio perseguía saber si, para pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, cuando ya se han hecho resistentes a otros tratamientos, la combinación de tratamiento hormonal con inhibidores de ciclinas (palbociclib en este caso), puede ser mejor que una quimioterapia (capecitabina); no es así, los resultados son similares. Lejos de ser un resultado "negativo", el estudio nos ayuda enormemente a definir de manera clara que el lugar de uso de estos inhibidores de ciclinas ha de ser en los primeros estadios de evolución de la enfermedad, donde sus resultados son claramente positivos.

Estudiando la misma estrategia (la comparación de tratamiento hormonal junto con inhibidores de



ciclinas frente a quimioterapia), un estudio presentado por el doctor Joaquín Gavilá en representación del grupo SOLTI, llamado CORALEEN, ha mostrado resultados muy interesantes.
Lejos de cambiar el estándar de tratamiento porque el ensayo tenía un objetivo biológico exploratorio (no estudiaba primariamente cuál es el resultado clínico de las pacientes) sí que establece como hipótesis de trabajo a explorar si el uso de esta combinación de fármacos podría llegar a sustituir a la quimioterapia en el tratamiento curativo de estas pacientes. Ciertamente la oncología española ha brillado al máximo nivel en este congreso que es el mundial en cáncer de mama.

Un estudio de los llamados "de prevención", el estudio IBIS-2, investigó la utilidad de un fármaco hormonal, anastrozol, administrado durante cinco años a mujeres que no han tenido cáncer de mama pero tienen un riesgo más elevado de desarrollarlo con el interés de prevenir su aparición. Aunque los resultados son positivos, ya que se consigue disminuir el riesgo a largo plazo del 4.4 al 3.5 %, el número de mujeres que han de ser tratadas para que una se beneficie, 29, y una manera muy inadecuada de considerar los efectos secundarios que este fármaco tiene sobre la calidad de vida de las mujeres, alejan a este abordaje de ser considerado estándar.

Para los que nos dedicamos a tratar esta enfermedad ha sido particularmente ilusionante comenzar a ver resultados de un ensayo en la situación de metástasis, en la que los tratamientos se decidían según la presencia en ADN tumoral circulante (extraído con un simple análisis de sangre) de unas u otras mutaciones. El ensayo PlasmaMATCH liderado por el doctor Nick Turner es un auténtico ejercicio de medicina personalizada en la que, a la paciente, cuando su tratamiento habitual dejaba de ser útil, se le extraía sangre y, según si el ADN de su tumor presentaba o no una serie de mutaciones, se le ofrecía un tratamiento u otro. Más allá de la eficacia de cada uno de los tratamientos, lo que sí es verdad es que, por primera vez, vemos hecha realidad un ejercicio de individualización del tratamiento.

Esto es el futuro del que tanto estábamos hablando y ya está aquí.

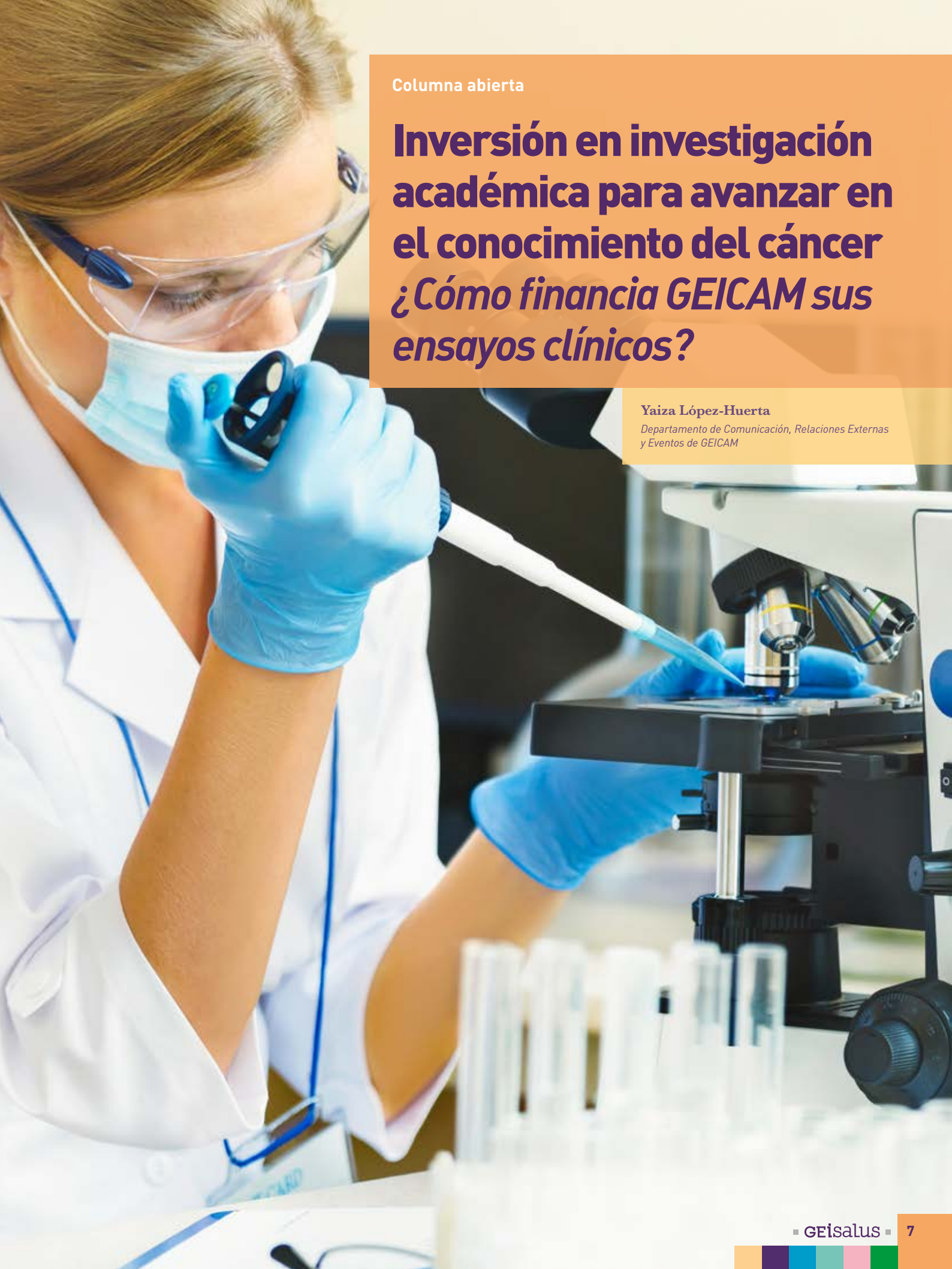
Acabaré mi "reportaje" dando noticia de cuatro estudios que exploraban la posibilidad de omitir la cirugía en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz que, tras quimioterapia primaria, demostraban ausencia de enfermedad en las imágenes pre-quirúrgicas. Aunque la eficacia de una biopsia para determinar si queda o no enfermedad residual es aún baja, ciertamente la comunidad científica ha emprendido un camino decidido hacia evitar la intervención quirúrgica en un porcentaje no desdeñable de las pacientes. Llegará.

Ciertamente ha sido un congreso interesante el de este año y, a pesar del largo viaje de regreso y como todos, me plantee si semejante esfuerzo merece la pena, no tengo duda de que "recaeré" en el 2020. Al fin y al cabo, San Antonio es nuestro punto de encuentro, el lugar donde nos conminamos, un año más, a acabar con esta enfermedad.
Es nuestra lucha.

Columna abierta

Inversión en investigación académica para avanzar en el conocimiento del cáncer *¿Cómo financia GEICAM sus ensayos clínicos?*

Yaiza López-Huerta
Departamento de Comunicación, Relaciones Externas y Eventos de GEICAM



En España, cada año se diagnostican 33.000 nuevos casos de cáncer de mama, primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres. En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de cáncer de mama, pero se ha reducido su mortalidad, gracias a los avances en investigación y el acceso a mejores tratamientos, además de la concienciación de la sociedad sobre la importancia del fomento de hábitos de vida saludables para conseguir reducir su incidencia y el diagnóstico temprano. En la actualidad, gracias a la investigación, 8 de cada 10 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama superan la enfermedad a los cinco años del diagnóstico.

Pese a estas cifras esperanzadoras, es necesario resaltar que a día de hoy el cáncer de mama metastásico sigue siendo una enfermedad incurable con manifestaciones clínicas muy variables y que, por lo tanto, constituye uno de los grandes retos en investigación y práctica clínica en oncología. De los 33.000 nuevos casos de cáncer de mama que se detectan en nuestro país, entre un 5 y un 6% presentan metástasis en el momento del diagnóstico. A este grupo de pacientes se unen aquellas previamente tratadas que recaen en la enfermedad: hasta un 30% de las mujeres con un diagnóstico temprano tendrán una recaída con metástasis que puede manifestarse hasta diez años después. Por otro lado, es conocido el impacto especial que el cáncer de mama -frente a otros tipos de cáncer no tan marcadamente femeninos- tiene no solamente en la mujer que lo padece, sino en todas las personas de su entorno. Como habitualmente recuerda nuestro presidente, el Dr. Miguel Martín, cuando una mujer enferma de cáncer de mama, "enferma" también toda la familia.

Estos datos implican que el cáncer de mama, lejos de ser una enfermedad resuelta, debe considerarse un objetivo sanitario de primer nivel del que todavía hay muchas necesidades no cubiertas y sobre las que se debe trabajar para alcanzar su superación.

Aunque este tipo de estudios promovidos por la industria permiten descubrir nuevos tratamientos que mejoran el abordaje del cáncer de mama, hay preguntas que quedan sin contestar y que son relevantes para los enfermos.

Investigación académica

La investigación oncológica y, dentro de ella, los ensayos clínicos es la herramienta que nos permite seguir avanzando en el conocimiento de la biología del tumor de mama para conseguir tratamientos más eficaces con una menor toxicidad que permitan aumentar la supervivencia y calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. Dependiendo de quién sea el promotor de un ensayo clínico, podemos distinguir tres tipos de estas investigaciones: aquellas que son promovidas por la industria farmacéutica, propuestas al investigador y aceptadas por éste; aquellas promovidas y diseñadas por el investigador y aceptadas por la industria; y aquellas que son promovidas y diseñadas por el investigador sin apoyo por parte de la industria. Este último tipo se corresponde con la investigación académica.

Según datos de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés), el 40% de los estudios que han cambiado la práctica médica en los últimos quince años pertenecen a la investigación académica. Por otro lado, la mayoría de los ensayos clínicos actuales son promovidos por la industria farmacéutica con el objetivo de poder comercializar el tratamiento que se investiga: en el período de 2005-2017, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó 9.267 ensayos clínicos, de los cuales cerca del 78% fueron autorizados a laboratorios farmacéuticos.

Aunque este tipo de estudios promovidos por la industria permiten descubrir nuevos tratamientos que mejoran el abordaje del cáncer de mama, hay preguntas que quedan sin contestar y

que son relevantes para los enfermos. Algunos ejemplos de preguntas que no son contestadas solamente con los ensayos promovidos por la industria incluyen comparaciones de la efectividad de distintos fármacos que tienen un mismo fin terapéutico o investigaciones relacionadas con el de-escalado de las terapias (como la disminución de las dosis o la suspensión o acortamiento de tratamientos). Asimismo, estos estudios tampoco investigan factores relacionados con la prevención del cáncer, ya sea a través de hábitos saludables (principalmente, alimentación y ejercicio físico) o de medicamentos (llamada quimioprevención). La importancia de la investigación académica en oncología radica precisamente en su capacidad para responder preguntas sobre el cáncer que no se formulan habitualmente en el diseño de estudios promovidos por la industria y que son tan relevantes o más para las personas enfermas y los oncólogos médicos.

Grupos cooperativos de investigación

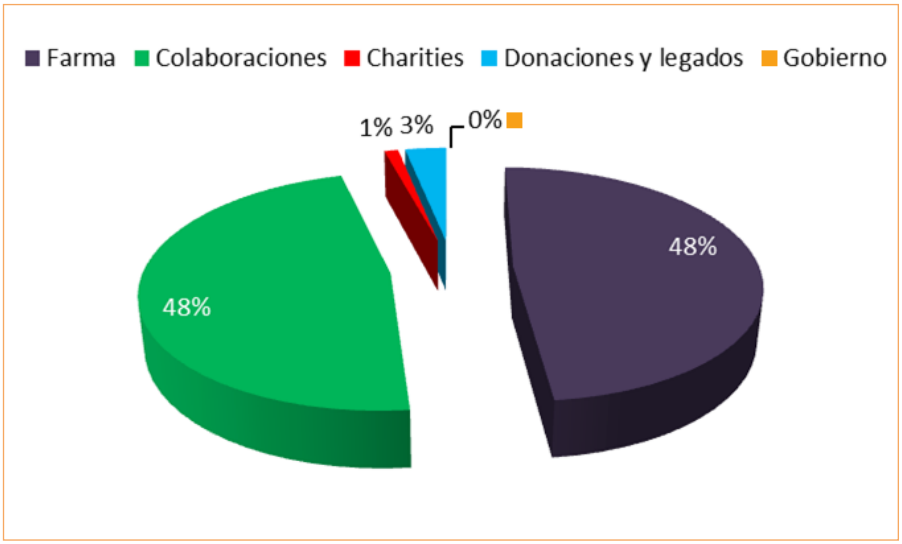
Los grupos cooperativos surgen al comprender los investigadores la necesidad de agrupar recursos para desarrollar una investigación de calidad y optimizar la financiación. El primer grupo cooperativo, nacido en Estados Unidos, fue el Grupo de Cáncer y Leucemia tipo B (CALGB, por sus siglas en inglés). En el caso de España, actualmente coexisten en el país 17 grupos cooperativos, entre los que se encuentra GEICAM, que trabajan en la investigación en oncología, focalizado cada uno de ellos en un tipo de cáncer.

El objetivo principal de estos grupos consiste en promover la investigación académica independiente en este campo para su aplicación a uno o varios tipos de tumores, siempre con el fin de traducir esta investigación en beneficios para los pacientes. Otros objetivos incluyen la difusión del conocimiento y los resultados de los estudios entre la comunidad científica, la contribución a la educación médica continuada de los especialistas y la divulgación a los pacientes y sociedad en su conjunto.

Entre sus potenciales fuentes de financiación se encuentran la industria farmacéutica, el gobierno, las empresas que dedican parte de sus beneficios a causas sociales y la captación de fondos (o *fundraising*) dirigida a empresas y personas particulares. En el caso concreto de GEICAM, el 48% de nuestra financiación corresponde a la industria farmacéutica, lo que nos permite realizar ensayos clínicos de los primeros dos tipos anteriormente citados, teniendo en cuenta siempre los intereses del propio Grupo y de los pacientes para continuar siendo independientes, mientras que otro 48% proviene de colaboraciones con otros grupos académicos internacionales dedicados a la investigación oncológica. La minoría restante proviene de ONGs y actividades de *fundraising*, y en la actualidad no contamos con financiación por parte del gobierno.

En este sentido, urge dotar de una mayor financiación a la investigación académica y sus actores para seguir avanzando en el conocimiento y abordaje del cáncer, más concretamente del cáncer de mama. Por esta razón, desde GEICAM creemos que la Administración pública debe jugar un papel fundamental como coordinadora del Sistema Nacional de Salud, facilitando la investigación clínica y desempeñando una función de intermediación con las comunidades autónomas. La mayor parte de la inversión en investigación por parte del gobierno en estos momentos se dedica a la investigación básica, y necesitamos un mayor apoyo a la investigación clínica para traducir sus resultados en mejoras directas para los pacientes. Pedimos asimismo un reconocimiento a nivel estatal de los grupos cooperativos que no existe en este momento en España, que permita su regulación y vinculación con las redes de investigación ya establecidas por la administración para facilitar su acceso a financiación pública.

Como complemento a estas medidas, consideramos que sería positiva una actualización de la Ley de Mecenazgo española de 2002 que permita un acercamiento al modelo de mecenazgo de países anglosajones que elimine las limitaciones legales existentes en la actualidad que representan barreras a los donantes y a las entidades sin fines de lucro. En España, algo más del 10% de los contribuyentes realizan donaciones. Esta cifra muestra el recorrido que queda por hacer.Un impulso legislativo ayudaría a incrementar la participación de la sociedad y a reconocer el valor del compromiso social en causas tan relevantes como es la investigación oncológica. El camino hacia la superación del cáncer y, en concreto, del cáncer de mama necesita de la concienciación y el compromiso de todos.



Silvia Caminero[1], Anais Hernández[2] y José Antonio Antón[3]
[1]Fisioterapeuta suelo pélvico y fisiosexología
[2]Unidad Funcional de Ginecología
[3]Unidad Funcional de Mama
Instituto Catalán de Oncología (ICO)

Sexualidad en el cáncer de mama: Silencio, duda y necesidad de información

Diferentes caras de un mismo problema.

Es conocido que los diferentes tratamientos empleados en el cáncer de mama, como son la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia o la hormonoterapia, producen cambios físicos y psicológicos que impactan tanto en el estado de ánimo como en las relaciones de las personas que lo padecen.

La manera individual de entender y vivir la sexualidad viene condicionada por valores y creencias personales, influenciados además por el entorno social y cultural en el que vivimos.

Es fácil encontrar consenso tanto entre los profesionales como entre las propias pacientes de la importancia de la sexualidad como uno de los indicadores de la calidad de vida. Más difícil es saber encontrar el momento y la manera, dentro del proceso oncológico, en que se debe afrontar este tema.

Abordaremos la cuestión desde la experiencia personal y profesional de Silvia: fisioterapeuta, educadora en aspectos de sexualidad y paciente que ha vivido la experiencia de un cáncer de mama; Anais y José Antonio, enfermeros de las unidades de ginecología y mama, respectivamente. Ellos intentarán dar respuesta a qué problemas se presentan y qué posibles opciones hay para mejorar los síntomas y la calidad de la vida sexual.

¿Qué problemas son los más habituales?

Los tratamientos oncológicos no están exentos de efectos secundarios que provocan **malestar físico**. Por mencionar algunos, podemos encontrar molestias digestivas, alteración del gusto y del apetito, alteraciones en la sensibilidad, también dolor en relación a la cirugía, limitación de la movilidad del lado afectado o inflamación del brazo.

Es importante compartir con la pareja, persona de confianza o con los propios profesionales los problemas en relación a la sexualidad.

La imagen corporal es especialmente importante a la hora de abordar las relaciones sociales, también las sexuales. Así, la alteración de esta, con aspectos como la caída del cabello, alteraciones cutáneas o tratamientos quirúrgicos más agresivos tienen un importante impacto en la persona que los sufre.

La fatiga es conocida e inherente a muchos de los tratamientos oncológicos, sin que se conozca con certeza el mecanismo que la produce. Muchas veces se identifica como un cansancio extremo que interfiere las actividades habituales y que no se recupera tras periodos de descanso.

Más específicos en relación al tema que nos ocupa, son los **cambios en la mucosa vaginal** que se manifiestan con pérdida de la elasticidad, sequedad y picor junto con un mayor riesgo de adquirir infecciones oportunistas.

Entre las causas de estos cambios se encuentran los tratamientos oncológicos (quimioterapia y hormonoterapia) o la propia menopausia que produce una disminución de los niveles de estrógenos, aunque también pueden influir otros factores como algunos medicamentos o incluso los hábitos higiénicos (uso de jabones irritantes o perfumados). Todo ello comporta cambios en la lubricación vaginal que puede conllevar a la **dispareunia**, es decir, a las relaciones sexuales con dolor en el momento de la penetración.

La alteración de la autoimagen, los propios tratamientos oncológicos como la hormonoterapia o la propia disminución de la satisfacción sexual producen un **descenso o ausencia de libido** (falta de deseo) que pueden entorpecer o deteriorar las relaciones de pareja; consecuentemente aparece un **sentimiento de culpa** añadido.

¿Qué puedo hacer?

El **factor psicológico** es primordial. Es importante **compartir** con la pareja, persona de confianza o con los propios profesionales los problemas en relación a la sexualidad, con el fin de buscar ayuda y huir del sentimiento de culpa. En el caso de nuevas relaciones hay que plantear el tema de la sexualidad con la mayor naturalidad.

Los profesionales sanitarios siempre pueden aconsejarnos o bien dirigirnos a algún otro **profesional más especializado** (ginecólogo, psicólogo, fisioterapeuta especializado en suelo pélvico y fisiosexología), que nos pueda asesorar y ayudar sobre la mejor manera de afrontar este tema. También existen talleres sobre sexualidad en algunos centros sanitarios y asociaciones que nos pueden apoyar.

Desde el campo de la fisioterapia de suelo pélvico y fisiosexología se pueden ofrecer tratamientos de masaje perineal, trabajo sobre cicatrices y reconocimiento de la nueva imagen corporal. Esto, en ocasiones, puede conllevar un nuevo aprendizaje de la sexualidad que evite generar más preocupación y estrés en todo el proceso del tratamiento del cáncer de mama. Es importante que el profesional tenga una formación específica en el paciente oncológico.

Para mejorar la hidratación, elasticidad y prevenir infecciones de la mucosa vaginal es aconsejable utilizar de forma regular **hidratantes vaginales**. Hay que distinguir este tipo de hidratantes de **los lubricantes,** cuyo uso está indicado durante las relaciones sexuales con el objetivo de reducir la fricción causante del dolor. En todos los casos hay que vigilar los componentes de los productos que utilicemos evitando que puedan contener elementos irritantes, alcohol, perfumes o altas concentraciones de estrógenos. Se recomiendan que estos lubricantes sean de base acuosa. La correcta hidratación también favorece una correcta flora vaginal, sin cambios en el pH, que **previenen las infecciones**.

La atrofia o pérdida de elasticidad de la mucosa vaginal puede mejorarse aplicando **dilatadores vaginales** de silicona que se introducen con un masaje cuidadoso.

Otras alternativas, como el **láser ginecológico o tratamientos con radiofrecuencia**, ofrecen una opción de mejora en la elasticidad y reducen la atrofia de la mucosa vaginal, pero no hay suficiente evidencia científica para su uso en pacientes oncológicos.

REFERENCIAS

1. **National Cancer Institut (NCI)** https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/sexualidad-mujeres
2. **American Cancer Society** https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/efectos-secundarios-fisicos/efectos-secundarios-sobre-la-fertilidad-y-la-sexualidad/como-el-cancer-afecta-la-sexualidad.html
3. **Asociación Española contra el cáncer (AECC)** https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/viviendo-con-cancer/durante-tratamiento/comunicacion-apoyo

CONCLUSIONES

- Es importante abordar la sexualidad desde el primer momento del diagnóstico e ir proporcionando información de manera progresiva conforme la relación profesional - paciente va aumentando.
- Una vez acabado el tratamiento activo de cáncer de mama, comienza el proceso de incorporación a la vida cotidiana anterior al diagnóstico y es cuando se hacen preferentes los aspectos relacionados con la sexualidad. Las circunstancias personales, valores y creencias deben ser evaluados de manera individual.
- Se hace necesaria la formación específica tanto para los profesionales como recursos para ofrecer a las pacientes que tienen interés y demandan más información respecto a este tema.

Fátima Castaño Ferrero
Psicooncóloga
Quálita Psicología
Fundación Tejerina

Papel de la psicología en el momento del primer diagnóstico

Cáncer, esa palabra de 6 letras con la que todo cambia.

Primero llegan las sospechas, notas un bultito, resultados dudosos en la revisión rutinaria… y pronto comienza una nueva etapa en tu vida en la que las pruebas médicas, las esperas, el hospital, los tratamientos, la incertidumbre y el miedo empiezan a ser tus compañeros de viaje.

Multitud de pensamientos y dudas te abordarán en las primeras semanas. No puede haberme tocado a mí, no a nosotros, no ahora… ¿Cómo lo llevaré? ¿Se me caerá el pelo? ¿Cómo quedará mi pecho? ¿Cómo me afectarán los tratamientos?

También inicias una etapa en la que tomarás importantes decisiones. ¿Dónde llevaré el tratamiento? ¿Cómo nos organizaremos en casa, quién podrá ayudarnos? ¿Cómo se lo comunicaremos a nuestros familiares? ¿Cómo se lo tomarán en el trabajo?

El inicio de una nueva etapa en tu vida con el cáncer de mama no es tarea fácil, y es posible que tus familiares y tú os hayáis sentido desbordados.

Es en estos primeros momentos cuando puedes comenzar a beneficiarte del asesoramiento de un psicooncólogo.

La psicooncología es el área de la psicología que está especializada en el estudio y manejo de los aspectos emocionales y conductuales relacionados con el cáncer, desde la prevención y la incorporación de hábitos de vida saludables

hasta el soporte en la etapa de diagnóstico, tratamientos y cirugías, supervivencia o incluso final de la vida.

En todo momento tu psicooncólogo valorará vuestra situación y os asesorará, tanto a ti como a tu familia, para facilitar que puedas adaptarte mejor a esta etapa que inicias y afrontar con mayor calidad de vida los cambios que trae consigo el cáncer en función de tu diagnóstico, los tratamientos y de tus necesidades personales.

Emociones como la ansiedad, la tristeza o el miedo pueden ser difíciles de manejar. En muchas ocasiones estas emociones se viven de forma tan intensa que pueden suponer un problema añadido al dificultarte la toma decisiones, el afrontamiento de los tratamientos o la gestión de la vida familiar.

Del mismo modo, es posible que con el diagnóstico toda tu concentración se vuelque en la enfermedad y en lograr los mejores resultados. Es una época muy intensa y es posible que tanto tu vida de pareja como tu sexualidad se vean afectadas. Ante estas situaciones el psicooncólogo puede ayudarte ofreciéndote herramientas para disminuir la intensidad de las emociones e identificando tus propias fortalezas, y puede asesorarte a retomar el bienestar en estas áreas tan importantes de tu vida.

Podemos llegar a pensar que recibir ayuda de un psicólogo implica que "estás peor de lo que deberías", que tienes "un problema psicológico" o que "no estás pudiendo sola con la situación". Todas estas afirmaciones no son más que mitos que no están fundamentados en todo que puede ofrecerte el profesional de la psicología y que ahondarán en tu malestar. La realidad es que acudir al psicooncólogo implica tomar las riendas y asumir la responsabilidad de tu autocuidado. El psicólogo no afrontará por ti las dificultades pero te dará soporte para que te sientas más eficaz manejándolas.

La principal función del psicooncólogo será asesorarte y ofrecerte herramientas ante esta nueva y difícil situación, así como, prevenir que las dificultades para la gestión de emociones o la comunicación se intensifiquen tanto que supongan un problema mayor.

El ámbito sanitario es un mundo desconocido y poco confortable para la mayoría, y tras un diagnóstico de cáncer de repente el hospital se convierte en el lugar en el que pasas gran parte de tu tiempo.

En las primeras consultas en oncología recibiréis mucha información, es muy recomendable que acudas acompañada de personas que puedan ofrecerte soporte y que dediques un tiempo en casa para reflexionar sobre lo ocurrido y sobre la información recibida. De esta forma podrás ir procesando la información y generando dudas. Mantener una comunicación fluida con tu equipo médico y buscar tus propios recursos te ayudará a disminuir tu incertidumbre, a sentirte más autónoma y a reforzar la confianza con los sanitarios.

Si la comunicación se torna complicada o sientes dificultades para plantearla con alguno de tus allegados, tu psicooncólogo puede ser un buen aliado para ayudarte a manejarlo.

Los profesionales médicos se esforzarán por darte las mejores opciones de tratamiento, pero no olvides que tú eres quien toma las decisiones. Conocer tu enfermedad, las opciones terapéuticas y las consecuencias de los tratamientos te ayudará tomar el control de la situación y a sentirte menos vulnerable.

Todos hemos oído hablar del cáncer de mama, pero pocos nos imaginamos las dificultades que trae consigo. Es posible que tuvieras ideas erróneas o incluso mitos que los profesionales del equipo médico te ayudarán a disipar. Ten en cuenta que tu proceso y tus necesidades son únicos y que, por tanto, también lo serán las medidas que se tomen para afrontarlo. Evita comparar procesos: cada paciente, cada familia son únicos, y personales son sus herramientas para afrontarlo. Lo ideal es buscar las herramientas idóneas para ti.

Tus familiares más cercanos, incluidos los niños, también vivirán cambios en sus vidas y compartirán contigo el miedo, la incertidumbre, la tristeza o el cansancio. Ellos también requerirán de un tiempo para adaptarse a la nueva situación, para asimilar los cambios y para ofrecerte su mejor apoyo. Recuerda que la mejor herramienta de la que disponéis para facilitaros la adaptación es la comunicación.

Comunicándoos lograréis apoyaros mutuamente de forma mucho más eficaz y sentiros más unidos.

Una buena manera de gestionar los apoyos en casa es identificar las capacidades de cada uno para, de esta forma, sacarle el mejor partido a la ayuda que podáis ofreceros entre todos. La mejor manera de llevar esta etapa es en equipo, todos vivís cambios y siempre habrá maneras en las que apoyaros mutuamente.

Si la comunicación se torna complicada o sientes dificultades para plantearla con alguno de tus allegados, tu psicooncólogo puede ser un buen aliado para ayudarte a manejarlo.

Recuerda que la información sobre tu proceso médico es exclusivamente tuya, por tanto, tú eres quien decidirás como compartir la información con tus amigos y familiares.

Compartir información facilitará que tus familiares se acerquen y puedan ofrecerte su apoyo, eso sí, reflexiona sobre con quién compartirla de forma que siempre suponga una ayuda y te dirija a sumar apoyos y a disminuir tu soledad.

Los pequeños de la casa también pueden beneficiarse de tener información. Dosifica y adapta la información a su capacidad de comprensión y a sus necesidades, así, comprenderán mejor los cambios y les ayudaréis a no sentirse aislados. Si os sentís inseguros en este punto, vuestro psiooncólogo os podrá ofrecer estrategias para compartir la información de forma progresiva y ayudar a los pequeños y jóvenes de la casa a comprender la situación y a disminuir el impacto negativo en sus vidas. De esta forma, ellos también podrán aprender de la situación que se vive en casa.

Lamentablemente la presencia de especialistas en psicooncología es deficitaria en nuestro país. No obstante, numerosas unidades de oncología ofrecen este soporte profesional. En el caso de que tu servicio de oncología no cuente con psicooncólogos o este servicio no pueda ofrecerte una atención a corto plazo, siempre puedes contar con la ayuda que se ofrece desde las diferentes organizaciones y asociaciones de pacientes. Muchas instituciones cuentan con profesionales de la psicooncología para ofrecer apoyo emocional y atención a los pacientes y familiares que lo soliciten. Del mismo modo, podrás contar con psicólogos especialistas en psicooncología que de forma privada ofrecen soporte.

Contar con el asesoramiento de un psicooncólogo puede ayudarte a caminar hacia tus objetivos, a sentirte más capaz para hablar temas difíciles, a frenar tus miedos, a organizar tus prioridades y deseos…en definitiva, a afrontar el cáncer con una mayor calidad de vida y con mayor sensación de control sobre las circunstancias que te rodean.

Recuerda que no solo es importante cuidar tu salud física, una buena salud emocional es imprescindible para afrontar el cáncer de mama de forma eficaz. Atender a tus emociones te ayudará a seguir caminando con mayor seguridad en esta etapa de tu vida que se inicia con el diagnóstico y la psicooncología será una disciplina sanitaria más que te ayudará en este sentido.

No se trata de que la vida sea aquello que ocurre entre cita médica y cita médica, o que sea aquello que retomarás cuando todo mejore, sino que la vida sea aquello que vives ahora, a pesar del cáncer, y no con su permiso.

El objetivo no es sobrevivir al cáncer de cualquier manera, sino hacerlo con la mayor calidad de vida física, emocional y social.

María Alonso Dueñas
Licenciada en CC de la Actividad Física y del Deporte (CCAFYDE)
Coordinadora del Programa de Ejercicio Físico en Oncología de GEICAM

Ejercicio Físico Oncológico adaptado a cada etapa del tratamiento

Desde hace tiempo se sabe que el estilo de vida es un factor que influye claramente en nuestra salud. Actualmente existe una creciente evidencia científica de los beneficios del ejercicio físico en los pacientes oncológicos a lo largo de las distintas etapas de su enfermedad, mejorando su calidad de vida (como la fatiga y el estado de ánimo) y el pronóstico, ya que puede disminuir el riesgo de recaída.

En 2018, se convocó la última Mesa Redonda Multidisciplinar Internacional del Colegio Americano de Medicina Deportiva (ACSM de sus siglas en inglés) sobre Actividad Física, Prevención y Control del Cáncer, que reunió a un grupo internacional de profesionales y organizaciones de ejercicio físico y rehabilitación, con el objetivo de actualizar las recomendaciones basadas en la evidencia actual. Como resumen, podemos decir que concluyeron, después de todas las revisiones de los estudios publicados hasta la fecha, que "en general, el entrenamiento es una actividad segura para los pacientes con cáncer y que los pacientes deberían evitar la inactividad". Se dispone de evidencia suficiente para concluir que las dosis específicas de entrenamiento aeróbico, entrenamiento de fuerza o una combinación de ambos puede mejorar aspectos habituales de salud relacionados con el cáncer, como ansiedad, síntomas depresivos, fatiga, capacidad física y calidad de vida".

Antes de nada, me gustaría diferenciar dos conceptos que muchas veces se confunden entre ellos, el ejercicio físico y la actividad física. El **ejercicio físico** se define como una actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene como objetivo mejorar la forma física. Podemos dividirlo en ejercicio cardiovascular (o aeróbico), ejercicio de fuerza y ejercicios de movilidad/flexibilidad. En cambio, se considera **actividad física** a cualquier movimiento

corporal producido por los músculos esqueléticos (como los músculos de los brazos y las piernas, de la espalda o del abdomen) que exija gasto de energía; dentro de esta definición se incluye una variedad de actividades y movimientos cotidianos, tales como caminar, bailar, subir y bajar escaleras o realizar tareas domésticas.

Tenemos ahora clara la diferencia entre salir a caminar cuando nos apetece con un ritmo muy suave, y salir a caminar con un mínimo de días e intensidad determinada previamente. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda 150 minutos/semana de ejercicio de intensidad moderada (me cuesta hablar mientras la realizo) o 75 minutos/semana de alta intensidad (la respiración no me permite hablar mientras la realizo).

Me gustaría remarcar que es muy importante trabajar el tren inferior (de cintura para abajo) lo antes posible después de la cirugía de la mama y/o de axila, ya que de esta manera podrás ejercitarte para empezar a mejorar tu capacidad cardiovascular, ¡recuerda que de cintura para abajo puedes estar activa! Pregúntale a tu médico en qué momento puedes comenzar a salir a caminar o a realizar ejercicios de fuerza como por ejemplo, sentadillas, zancadas hacia atrás o subir y bajar un escalón.

Por supuesto, hay que tener en cuenta que cada paciente es diferente, no solo por el tipo de cirugía, si tiene o no una reconstrucción mamaria y los tratamientos que ha recibido o que todavía está recibiendo, sino también por su historial médico previo; pero ¿qué problemas a nivel estructural pueden aparecer después de pasar por una mastectomía, una cirugía axilar y/o por un tratamiento de radioterapia? Los **problemas más comunes** que afectan a las pacientes son el síndrome cruzado superior y las limitaciones del rango de movimiento en el hombro afectado.

El **síndrome cruzado superior** es la combinación de cabeza adelantada, lordosis cervical (aumento de la curvatura de la columna vertebral cervical "en forma de C invertida"), hombros en protracción (hacia adelante, "redondeados"), cifosis torácica (aumento de la curvatura de la columna vertebral torácica "en forma de C") y escápula alada. Este síndrome viene provocado por un **acortamiento** de los músculos trapecio superior, elevadores de la escápula y pectorales mayor y menor, y por una **inhibición o disminución de la actividad** de los músculos flexores profundos del cuello, trapecios inferior y medio, romboides y serrato anterior. Esto no solo provoca desviaciones posturales, sino que puede limitar la capacidad para mover el brazo/hombro para separarlo del cuerpo, flexionarlo, extenderlo y rotarlo. Este problema se agrava si la mujer se somete a una cirugía reconstructiva en donde se utiliza el procedimiento con un colgajo **TRAM** o un **colgajo del músculo dorsal ancho**, ya que modificará la función de los músculos implicados.

Cuando empecemos a entrenar el tren superior (de la cintura para arriba), debemos tener en cuenta lo expuesto anteriormente, ya que hay que saber qué músculos tenemos que estirar y cuáles fortalecer. Por ejemplo, si realizamos ejercicios para fortalecer el músculo pectoral mayor, podría hacer que el síndrome se pronuncie más al hacer que este músculo se tense y se acorte.

Así que, antes de realizar cualquier ejercicio de fuerza **se debe tener un rango de movimiento de la articulación del hombro cercano al rango completo**. Para mejorar la movilidad del hombro, podemos, por ejemplo, tumbarnos en el suelo con las rodillas flexionadas y la planta de los pies apoyadas en el suelo, llevamos con los codos estirados las manos por encima de la cabeza para intentar tocar el suelo con el dedo gordo; estiramientos en el marco de la puerta para estirar el músculo pectoral; escalar de frente la pared con los dedos acercándonos poco a poco a la pared con el cuerpo; escalar de lado la pared con los dedos acercándonos poco a poco a la pared con el cuerpo. Todos estos ejercicios deben hacerse de forma progresiva, y día a día se irá ganando amplitud en el movimiento.

Recuerda que el peso/resistencia también se debe aumentar gradualmente y debes prestar atención a cualquier posible "inflamación" o aumento de la circunferencia de la extremidad.

Una vez que tengamos un buen rango de movimiento en la articulación del hombro, podemos empezar a trabajar la fuerza en el tren superior. Esto no solo ayudará a corregir las desviaciones posturales, sino que también ayudará a aumentar la masa muscular y la densidad ósea.

La última parte a tener en cuenta es el **riesgo de linfedema** del brazo/hombro afectado. Después de la cirugía y/o radioterapia de la axila, el sistema linfático se ve alterado y no funciona con la misma eficacia que antes. Se ha visto que el entrenamiento de fuerza es eficaz y seguro para reducir el riesgo de linfedema, ya que el sistema linfático carece de una bomba central (como el corazón en el sistema cardiovascular), por lo que la contracción del músculo ayuda a mover la linfa a través de los vasos. Después de realizar cualquier ejercicio de fuerza con los brazos, recomiendo realizar ejercicios de bombeo para favorecer la circulación linfática; para ello, coloca las manos a la altura de la cara, y abre y cierra las manos 10 veces.

Es muy importante comenzar y progresar lentamente al mover pesos o resistencias con gomas. También hay que prestar atención a la posición de nuestros brazos cuando estamos entrenando, busquemos siempre posiciones facilitadoras del retorno linfático. Si es posible, evita ejercicios donde tengas que soportar el peso de tu cuerpo con los brazos apoyados en el suelo (posiciones que se mantengan más de 3 segundos, por ejemplo), ya que estás sumando una posición que no facilita el retorno y que la linfa vaya a favor de gravedad, por lo que de esta manera se acumulará más en tus brazos. Puede haber algo de pesadez en el brazo después del entrenamiento, pero a las 24 h tiene que desaparecer esa sensación. Si en algún momento notas inflamación en la mano o brazo del lado afectado, deja de hacer ejercicio y consulta a tu médico lo antes posible para determinar si, de hecho, se ha producido un linfedema.

Una sesión de entrenamiento, por lo general, debe comenzar con ejercicio cardiovascular (caminar, trotar, elíptica,…), incrementando gradualmente el ritmo con el que te sientas cómoda. Después del calentamiento, realiza una serie de ejercicios de drenaje linfático para abrir las vías linfáticas y preparar el cuerpo para el ejercicio, como por ejemplo, de pie con los brazos estirados por delante de las piernas, eleva los brazos por encima de la cabeza con las palmas de las manos mirando la una a la otra como si quisieras aplaudir (4-5 repeticiones); de pie con los brazos por delante del cuerpo, las palmas enfrentadas a la altura de los hombros teniendo los codos flexionados, eleva alternativamente los brazos por encima de la cabeza (4-5 repeticiones con cada brazo); choca las manos por delante del cuerpo y por detrás a la altura de la cadera.

Una vez realizados los ejercicios de calentamiento y drenaje linfático recuerda comenzar con **ejercicios de estiramiento y rango de movimiento** hasta que tengas un rango cercano al normal. Después de todo esto, el objetivo se orienta al **entrenamiento de fuerza**; elige ejercicios para fortalecer los músculos de la espalda como el remo y los *reverse flyes* con tubo elástico de resistencia (sentada en el suelo, la espalda recta y el abdomen tenso, con las piernas extendidas pero sin estirar del todo las rodillas y los talones apoyados en el suelo, la parte media de la banda elástica se apoya en la planta de los pies, sujetamos cada extremo con ambas manos y con los codos ligeramente flexionados, sin mover nunca las muñecas, llevamos las manos hacia atrás hasta la altura de los hombros). Recomiendo utilizar siempre tubos elásticos de resistencia ya que tienen asas para agarrar. Si se utiliza una banda elástica, tendrás que rodear las manos con cada extremo para agarrarla, lo que no favorecerá la circulación y aumentará el riesgo de linfedema. Recuerda que el peso/resistencia también se debe aumentar gradualmente y debes prestar atención a cualquier posible "inflamación" o aumento de la circunferencia de la extremidad. Al finalizar las sesiones de entrenamiento, no olvides estirar bien la musculatura que hayas trabajado.

Si dentro de los problemas estructurales que hemos comentado anteriormente, aparece la **escápula alada**, deberías prestar atención a fortalecer el músculo serrato anterior. Un ejemplo de ejercicio sería: tumbada boca arriba con las rodillas flexionadas y los pies apoyados en el suelo, los brazos estirados hacia el techo, llevar los hombros hacia adelante como si quisiéramos tocar el techo notando que las escápulas se separan y luego volver a bajar los hombros notando que las escápulas se juntan.

En conclusión, vamos a intentar trabajar los músculos de las piernas lo antes posible, recuerda la importancia de ganar movilidad en el hombro del lado afectado antes de empezar con ejercicios de fuerza, céntrate en trabajar la musculatura de la espalda y el músculo serrato anterior si observas escápula alada y, para prevenir el linfedema, recuerda adoptar posiciones facilitadoras del retorno linfático y comienza con pesos muy ligeros y progresa lentamente para aumentarlos.

Ante cualquier duda, acude siempre a un profesional cualificado para que pueda ayudarte en cada etapa, ya sea el Fisioterapeuta en la etapa de rehabilitación, como el Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte una vez superada esa fase.

ÚNETE A LA LUCHA CONTRA EL Cáncer de mama

Hazte amigo de GEICAM

y forma parte activa de la investigación.

DONA

Juntos conseguiremos un mundo libre de la amenaza del cáncer de mama

Entra en www.geicam.org/colabora y hazte Amig@ de GEICAM

GEicam
investigación en cáncer de mama

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

Mutación genética familiar: la experiencia de Jacinta

Jacinta tiene 44 años y presenta una mutación familiar en el gen BRCA2.

Las mutaciones genéticas en los genes BRCA1 y BRCA2 se detectan en un 15-25% de las mujeres que cumplen los criterios de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

Una vez detectada la mutación, es necesario hacer un estudio a los familiares en riesgo con la finalidad de realizar diferentes estrategias preventivas adecuadas para cada miembro de la familia.

Jacinta es una mujer sana que sigue los controles recomendados desde la Unidad de Consejo Genético en cáncer del Hospital Clínico de Valencia.

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

Jacinta, muchas gracias por colaborar con nosotros. Queremos que nos cuentes tu experiencia para poder dar más visibilidad a aquellas mujeres portadoras de una mutación en los genes BRCA1/2, por ello te agradecemos enormemente tu colaboración.

Muchas gracias a vosotras y vosotros por esta oportunidad, por vuestra amabilidad, por vuestro trabajo y por acompañarnos en cada momento.

Nos gustaría que nos contaras por qué te hiciste el estudio genético, ¿Alguien de tu familia tenía una mutación en BRCA2 conocida?

Hace dos años a mi hermana le diagnosticaron un cáncer de mama y el equipo que la está tratando le aconsejó que se realizara el estudio genético. El resultado fue una mutación familiar del gen BRCA2. A partir de este momento, la enfermedad con la que habíamos convivido desde pequeñas pasó a tener otro significado, o al menos en el sentido de que las preguntas y las respuestas fueran otras.

Mi hermana tuvo la suerte de conocer lo que esto significaba, de poder tener un tratamiento adecuado y específico para su tipo de cáncer con la mutación BRCA2 y de aprender.

Este resultado llevó a un estudio genético familiar. Tanto mi padre como yo dimos positivo en dicha mutación.

¿Qué sentiste cuando te dijeron que el resultado era positivo? ¿Te disgustaste o, por el contrario, te sentiste aliviada?

Sinceramente me esperaba el resultado. No me sorprendió. Tampoco puedo decir que me sintiera ni bien ni mal.

¿Cuál fue tu primera reacción? ¿Qué pensaste en el primer momento?

Mi reacción inmediata fue la de llamar a mi familia y comunicarles el resultado. En ese primer momento pensé que llevaba toda mi vida con esa mutación genética y que no sabía si prefería conocer el resultado o hubiese sido mejor no saberlo, vivir sin saber que tenía la mutación de gen BRCA2.

¿Cómo te sentiste durante el proceso de asesoramiento genético? ¿Tuviste claro en qué consistían todas las medidas preventivas?

Solo tengo palabras de agradecimiento para el equipo de la Unidad de Consejo Genético en cáncer del Hospital Clínico de Valencia. Me han acompañado en cada momento y sobre todo me han aportado mucha tranquilidad. Desde el principio me explicaron en qué consistía mi situación y las medidas preventivas que se podían tomar. Fueron muy claras y contundentes conmigo y se pusieron encima de la mesa los pros y los contras de las distintas posibilidades.

¿Te sentiste apoyada por tu familia?

Por suerte tengo una familia que me ha apoyado en cada momento y en cada decisión de mi vida, y por supuesto también en este.

¿En algún momento te ha resultado difícil tomar decisiones sobre las diferentes formas de detección o prevención del cáncer? (por ejemplo, someterte a una operación preventiva o hacerte pruebas médicas)

No voy a negar que ha sido difícil desde el principio. Sobre todo porque mi hermana estaba enferma y en ese momento mi familia estaba pasando por una situación muy dura y complicada. Con el tiempo tuve que tomar una determinación y esta ha sido someterme a una cirugía preventiva. Una decisión como esta no es fácil de tomar, te vienen a la cabeza muchas cosas y muchos miedos.

> "Una decisión como esta no es fácil de tomar, te vienen a la cabeza muchas cosas y muchos miedos"

¿A nivel psicológico te ha influido de alguna manera saber que tienes una mutación en el gen BRCA2?

Saber que tenía la mutación no ha repercutido psicológicamente de una forma negativa, sino que ha influido de una manera más importante el tener que tomar la decisión de las medidas preventivas.

¿Cómo te encuentras ahora y qué revisiones estás llevando a cabo?

En este momento me siento tranquila por la decisión tomada y siguiendo las recomendaciones y pautas sugeridas por el equipo médico, como son mamografías, ecografías, resonancias…

¿Qué les aconsejarías a otras mujeres que hayan sido diagnosticadas recientemente de una mutación genética?

Mi consejo a las mujeres que hayan sido diagnosticadas con una mutación genética es que el miedo no las paralice, que tengan claro que no ha cambiado nada dentro de nosotras. Simplemente, ahora que conocemos la mutación disponemos de un abanico más amplio de posibilidades para prevenir o incluso tratar una posible enfermedad. Lo que considero realmente importante es dejarse aconsejar por un equipo de expertos que conozca tu situación personal, un equipo que te asesore y te acompañe para tomar la mejor decisión.

Marisa Cots
Presidenta de AMOH

Conoce la asociación AMOH de cáncer de Mama, Ovario y Hereditario

AMOH

Asociación cáncer de Mama, Ovario y Hereditario es una asociación sin ánimo de lucro constituida para **prevenir y contribuir en el desarrollo de la investigación** del cáncer de mama y ovario en general, y el hereditario en particular.

También es una asociación creada para **asesorar a las pacientes de cáncer de mama y ovario**, así como a las **portadoras de la mutación** del gen hereditario. Queremos decirles que no están solas: estructuramos la información que necesitan y damos respuestas profesionales a sus preguntas, ofrecemos directrices sobre cómo afrontar los nuevos retos que se les presentan, y sobre todo, les hacemos reflexionar sobre su entorno y aspectos relacionados con la familia, pareja, sexo, alimentación, ejercicio, en definitiva, intentamos ofrecerles una motivación para vivir intensamente.

Pretendemos llenar de luz la oscuridad que genera la noticia de padecer cáncer o ser una portadora, **creemos en la fuerza de la vida.**

OBJETIVOS

1. Ser un REFERENTE

Ofrecer información planteada por pacientes, pero estructurada y contrastada con profesionales para ser una fuente de consulta y punto de referencia para pacientes y portadores.

2. Contribuir a la INVESTIGACIÓN

Los datos de superación del cáncer están estrechamente ligados a la inversión en investigación. Todos los recursos captados a través de nuestra asociación irán destinados a proyectos de investigación.

NUESTRO ENFOQUE

AMOH es totalmente colaborativa con todos los actores implicados para ofrecer a las pacientes y portadoras de la mutación genética todos aquellos elementos que ayuden a gestionar su situación.

El cáncer forma parte del ser humano y, como tal, tenemos que entenderlo. No pretendemos "luchar contra el cáncer", sino:

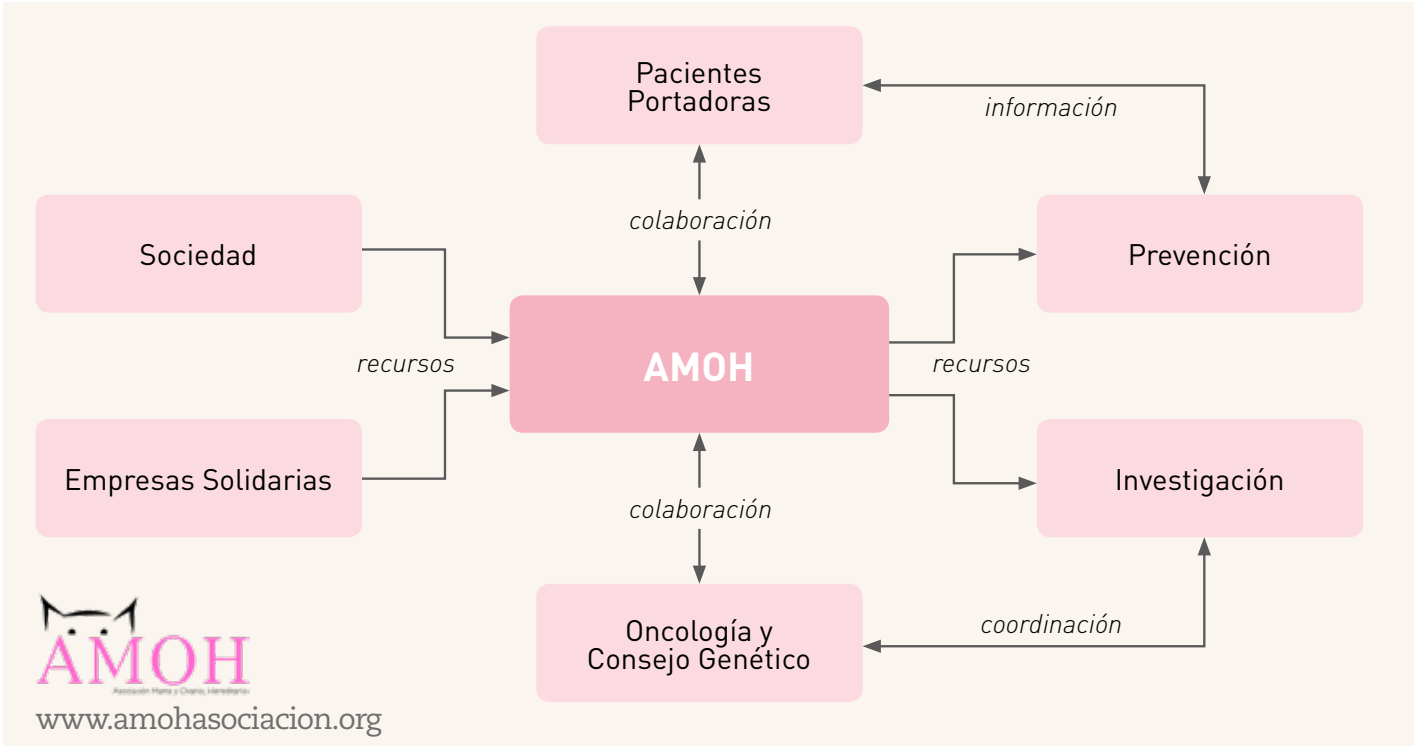
- Entender la situación para que la paciente o portadora tenga todos los elementos para superarlo.
- Fomentar la investigación a través de aportaciones, colaboraciones o cualquier tipo de implicación que nos propongan, para avanzar en la cura de cáncer de mama, de ovario y hereditario.

En AMOH intentamos tener una visión transversal y disruptiva, por ello nuestra asociación está formada tanto por profesionales como por pacientes, aplicando las nuevas tecnologías para estar cerca de quién realmente nos necesita.

2020 es un año importante para AMOH, pues gracias al apoyo de empresas, instituciones y socios privados, pondremos en marcha un plan dinamizador de la asociación para llegar a todo el mundo que necesite ayuda.

MISIÓN

"Ser un referente para superar la situación y contribuir en la investigación para curar el cáncer de mama, ovario y hereditario"



AMOH
Asociación Mama y Ovario, Hereditario

www.amohasociacion.org

Dra. Anna Martínez Cardús
Coordinadora Científica Servicio Médico Oncológico
Instituto Catalán de Oncología (ICO)
Instituto Germans Trias i Pujol (IGTP)

La biopsia líquida en el cáncer de mama

Introducción

El cáncer de mama es el más prevalente de los cánceres en mujeres a nivel mundial[1]. Su incidencia aumenta con la edad, principalmente debido a la acumulación de errores en las células que forman las glándulas mamarias, que llevan a una proliferación celular descontrolada[2]. Todas las células de un individuo contienen su material genético, la molécula de ADN, que es idéntico en todas ellas. Por diferentes motivos (edad, exposición continua a carcinógenos, características genéticas) se producen errores en dicha molécula, dando lugar a alteraciones (mutaciones), que provocan el desarrollo de la masa tumoral. Cuando hablamos de cáncer de mama, se tiene que tener en cuenta que este término engloba un conjunto de enfermedades muy heterogeneas, provocadas por diferentes errores (alteraciones moleculares), que han dado lugar a la clasificación de esta en diferentes subtipos de cáncer de mama en la clínica, según el estado de expresión de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, o de la proteína HER-2[3]. Además, el estadio en que la enfermedad es diagnosticada es clave en su desarrollo, siendo la cirugía un tratamiento curable para los estadios tempranos. En las últimas décadas, y a pesar de los grandes avances en el tratamiento del cáncer de mama, encontrar terapias antitumorales efectivas sigue siendo un reto, debido a la compleja naturaleza de esta enfermedad. Las masas tumorales no son homogéneas, presentando diferentes tipos celulares (células del sistema inmune y del estroma, que forman el microambiente intratumoral) y, dentro de las células tumorales, no todas tienen exactamente las mismas alteraciones moleculares[4,5]. En este escenario, los métodos de diagnóstico tradicionales, como la biopsia del tejido guiada por ecografía, tienen dificultad para abarcar esta heterogeneidad, ya que la muestra es extraída de una zona concreta del tumor, que puede no ser totalmente representativa de la naturaleza de éste. La aproximación ideal para detectar la heterogeneidad intratumoral sería encontrar un método no invasivo que fuera capaz de capturar el mapa molecular completo de las células tumorales que forman la masa tumoral, así como las metástasis ganglionares, o metástasis a distancia. Entonces, la

biopsia líquida aparece como una nueva estrategia, teniendo un gran potencial en la mejora del manejo del cáncer, incluyendo el diagnóstico, la detección de recaídas de la enfermedad de forma temprana, o permitiendo la monitorización del estado de la enfermedad a lo largo del tratamiento para ver su evolución[6].

La biopsia líquida: componentes y utilidades

Cuando hablamos de biopsia líquida nos referimos a una muestra de cualquier fluido biológico del cuerpo, obtenida por técnicas no invasivas, con el fin de buscar células cancerosas o fracciones de material genético, como el ADN de las células tumorales, que están circulando en este fluido[6]. Normalmente, el fluido biológico más usado es la sangre, pero se pueden emplear también otros fluidos como la orina, la saliva, el líquido pleural asociado con afecciones pulmonares, o el líquido cefalorraquídeo cuando hay enfermedad en el cerebro. En estado normal, existen mecanismos por los cuales las células humanas sanas se desprenden en el corriente sanguíneo, cuando están en estado de muerte celular, y liberan diferentes compuestos celulares, entre ellos fracciones de ADN, denominado ADN celular libre (cfDNA). En el contexto del cáncer, durante el curso de la formación y crecimiento del tumor también se produce este fenómeno, dando lugar a la presencia de células tumorales circulantes (CTC), y fracciones de ADN tumoral libre (ctDNA), que pasa a formar parte del cfDNA que normalmente ya está en sangre, aumentando su cantidad, así como la cantidad de otros compuestos asociados con el proceso tumoral[7]. Actualmente, la biopsia del tejido tumoral permite realizar el diagnóstico y clasificación del subtipo de cáncer de mama de forma más precisa, así como identificar biomarcadores asociados a la selección de tratamiento. No obstante, es un método invasivo, hecho que dificulta la monitorización de la evolución de la enfermedad, y es incapaz de reproducir la heterogeneidad tumoral. Así que, si bien por el momento la biopsia líquida no puede sustituir a la biopsia de tejido tumoral, muestra un gran potencial de aplicabilidad para guiar el control personalizado de la enfermedad *(Figura 1)*.

En este contexto, vamos a comentar los principales compuestos asociados con las células cancerosas que podemos encontrar en una biopsia líquida, y su potencial utilidad en el manejo del cáncer de mama:

Células tumorales circulantes (CTC)

Las CTCs son células cancerosas que se desprenden de la masa tumoral mediante mecanismos activos o de forma pasiva[8]. En estudios previos, se observó que era posible la detección de CTCs en sangre de pacientes con cáncer de mama, y que existía una asociación entre unos niveles más elevados de estas y un peor pronóstico de la enfermedad[9]. No obstante, una de sus limitaciones es la difícil detección, ya que tienen un tiempo de vida muy corto en el torrente sanguíneo. Además, encontrar las técnicas adecuadas para su enumeración aún es un reto, ya que tienen que permitir diferenciar CTCs de otros tipos celulares presentes de forma corriente en la sangre, como los leucocitos (glóbulos blancos)[10,11]. En cáncer de mama, se ha utilizado la detección de un marcador (EpCAM), que expresan las células tumorales en su superficie, mediante una plataforma denominada *CellSearch*[12,13]. No obstante, y debido a la heterogeneidad de los tumores, no todas las CTCs expresan este marcador y esto significa un problema para ser aplicada como técnica fiable en la práctica clínica del cáncer de mama. Por tanto, el beneficio que puede aportar el contaje de CTCs en el manejo actual del cáncer de mama no está demostrado, aunque se conoce su gran potencial como factor de mal pronóstico.

Fracciones de ADN tumoral libres (ctDNA)

El ctDNA es una subpoblación del total de cfDNA que el paciente tiene circulando en sangre. La mayoría de cfDNA procede de células normales, y el ctDNA supone una pequeña proporción de este[14]. El uso de ctDNA como biomarcador en biopsia líquida es superior que el de CTCs, ya que se detecta más fácilmente por estar en mayor concentración en sangre[15]. Sin embargo, una de las principales limitaciones es diferenciarlo del cfDNA y la variación de su concentración según varios factores, como el estadio de la enfermedad o la localización de la masa tumoral[16]. La detección del ctDNA como biomarcador consiste en estudios tanto cuantitativos como cualitativos. Los análisis cuantitativos

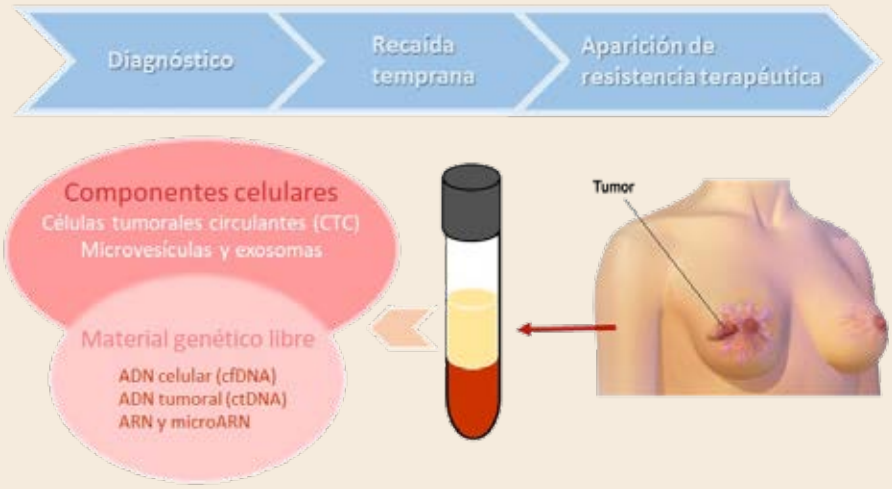


Figura 1: Diferentes componentes tumorales presentes en la biopsia líquida y sus aplicaciones en el manejo clínico del cáncer de mama

La administración personalizada de las terapias contra el cáncer de mama requiere de una mayor comprensión de la heterogeneidad del tumor. La biopsia líquida se presenta como una nueva estrategia con esta finalidad.

se basan en la asociación entre la cantidad de ctDNA detectada y el estadio de la enfermedad, con un seguimiento longitudinal[17]. El estudio cualitativo se basa en la detección de alteraciones moleculares del tumor en el ctDNA, para poderlo monitorizar a lo largo del tiempo y predecir su evolución[18]. El incremento de la cantidad de ctDNA podría servir como herramienta diagnóstica en cáncer de mama, así como la detección de alteraciones específicas en este, podría proporcionar información valiosa para el pronóstico y la predicción de la efectividad de la terapia[19,20].

En el laboratorio, el análisis del ctDNA se lleva a cabo principalmente en una fracción de la sangre denominada plasma, que es también el principal fluido usado en el estudio de ctDNA en cáncer de mama, mientras que otros fluidos son especialmente usados en otros tipos de cáncer, como el líquido cefalorraquídeo en tumores cerebrales, o la orina en cánceres renales[21]. En cáncer de mama, se ha detectado en plasma la presencia de ctDNA principalmente en estadios avanzados de la enfermedad, cuando el tumor ya se ha diseminado a otros órganos. En un estudio reciente, los autores demostraron que pacientes con cáncer de mama avanzado del subtipo HER-2 positivo, con enfermedad metastásica cerebral, presentaban ctDNA tanto en plasma como en el líquido cefalorraquídeo. Curiosamente, las alteraciones presentes en el ctDNA eran distintas entre ambos fluidos. Esto nos indica que hay heterogeneidad entre el tumor primario y las metástasis cerebrales, dando información útil sobre la manera de tratar las metástasis de estos pacientes y demostrándose el potencial del ctDNA como biomarcador en el tratamiento personalizado del cáncer de mama[22].

Biopsia líquida en la práctica clínica del cáncer de mama

La administración personalizada de las terapias contra el cáncer de mama requiere de una mayor comprensión de la heterogeneidad del tumor. La biopsia líquida se presenta como una nueva estrategia con esta finalidad, con el potencial de ser utilizada para optimizar el manejo clínico del cáncer de mama en diferentes aspectos: predicción temprana de recaída tumoral y pronóstico, así como monitorización del tratamiento para la detección de la aparición de resistencias a las terapias.

Predicción de recaída y pronóstico

Uno de los retos en el diagnóstico del cáncer de mama es poder identificar aquellos casos, en estadios tempranos de la enfermedad, que van a tener una mala evolución después de la cirugía. En este escenario, la biopsia líquida puede tener un papel importante. Aunque en el cáncer de mama localizado, la cuantificación del ctDNA en plasma es insignificante para el diagnóstico, su análisis cualitativo puede aportar información valiosa para el pronóstico y la predicción de recaídas. Podemos poner como ejemplo, un estudio realizado en una serie de casos de cáncer de mama en estadio temprano, con la presencia de una mutación (en el gen PIK3CA) tanto en el tejido tumoral como en el plasma extraído antes de la cirugía. Se examinó después el plasma en estado post-quirúrgico y en algunos de los casos se detectó dicha mutación, aunque la masa tumoral ya había sido eliminada, indicando que existía enfermedad residual asociada con un mayor riesgo de recaída[23]. En este escenario, se ha evaluado también la utilidad clínica de las CTCs[9]. Con el método *CellSearch*, el único aprobado por la agencia reguladora FDA para su uso en diagnóstico clínico, se ha demostrado la utilidad de su cuantificación en el pronóstico en cáncer de mama en fases avanzadas[24]. Es importante destacar la necesidad de desarrollar nuevas técnicas de análisis en biopsia líquida más precisas, para poder tener mayor sensibilidad en la detección, y más especificidad para evitar la identificación de casos falsos positivos (aquellos que se determinan como negativos, pero que realmente son positivos).

Heterogeneidad tumoral y monitorización del tratamiento en cáncer de mama

La caracterización de las alteraciones moleculares tumorales en el ctDNA ha permitido ilustrar el alto nivel de heterogeneidad inter- e intratumoral existente en los tumores de la mama[25]. La biopsia de tejido no es capaz de reflejar esta heterogeneidad, ni su evolución en el tiempo, ya que se trata de una técnica invasiva que sólo se puede hacer al diagnóstico y a la progresión de la enfermedad[25]. La importancia de poder monitorizar la enfermedad a lo largo de la terapia queda patente, debido a la necesidad de identificar los cambios que se producen en las células tumorales bajo la presión selectiva del tratamiento, para evitar así la aparición de resistencias que se traducen en que la terapia deja de funcionar. En varios estudios, se ha demostrado la utilidad de la biopsia líquida en este contexto[24,25]. En un estudio realizado en pacientes con tumores mamarios que contenían una mutación en el gen BRCA2, se utilizó la detección de esta mutación en el ctDNA plasmático para monitorizar la evolución terapéutica de la paciente. En una primera fase, se observó una disminución en la detección de la mutación, que se traducía en una disminución del tumor ante el tratamiento con el

fármaco *talazoparib*. A lo largo del tratamiento, los niveles de BRCA2 empezaron a aumentar en plasma, de forma temprana a la aparición de progresión de la enfermedad por técnicas de imagen. Esta predicción de la adquisición de resistencia se repitió en una consecutiva línea de tratamiento con el fármaco capecitabina, demostrando así la utilidad de la biopsia líquida en la predicción temprana de progresión tumoral por aparición de resistencia a la terapia[26].

Conclusiones y trayectorias futuras

Múltiples estudios han mostrado las ventajas de usar la biopsia líquida en el manejo clínico del cáncer de mama, como método de detección de recaída temprana, en la monitorización de la evolución del tumor a lo largo del tratamiento, así como en la representación de la heterogeneidad tumoral. Esta última puede causar dificultades importantes en la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente, aumentando la necesidad de aplicar estrategias personalizadas, que permitan conocer el estado del tumor en tiempo real como es el caso de la biopsia líquida. Sin embargo, quedan muchos desafíos por resolver antes de su uso en la práctica clínica de forma rutinaria. Un ejemplo es la falta de sensibilidad y especificidad para la cuantificación del ctDNA, que hace evidente la necesidad de desarrollar técnicas más precisas y eficientes. En conclusión, la biopsia líquida tiene un gran potencial para crear nuevos horizontes para el manejo clínico del cáncer de mama. No obstante, a día de hoy la biopsia líquida podría ser adecuada para ser usada como herramienta diagnóstica secundaria, que puede complementar a la biopsia del tejido tumoral en casos seleccionados. Futuras líneas de investigación son necesarias para superar las carencias actuales de esta metodología y para establecer protocolos estandarizados para su uso en la práctica clínica habitual.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBO-CAN 2012.Int J Cancer. 2015;136(5): E359-E386.
2. Fendt L, Niederstätter H, Huber G, et al. Accumulation of mutations over the entire mitochondrial genome of breast cancer cells obtainedby tissue microdissection. Breast Cancer Res Treat. 2011;128(2):327-336.
3. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. Lancet. 2011;378(9805):1812-1823.
4. Beca F, Polyak K. Intratumor heterogeneity in breast cancer BT. In: Stearns V, ed. Novel Biomarkers in the Continuum of Breast Cancer. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2016:169-189.
5. Davalos V, Martinez-Cardus A, Esteller M. The Epigenomic Revolution in Breast Cancer: From Single-Gene to Genome-Wide Next-Generation Approaches. Am J Pathol. 2017;187(10):2163-2174.
6. Husain H, Phallen J, Parpart-Li S, et al. A non-invasive liquid biopsy approach for therapeutic stratification of lung cancer patients. J ClinOncol. 2015;33(15): e19082-e19082
7. Jahr S, Hentze H, Englisch S, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. Cancer Res. 2001;61(4):1659-1665.
8. Bystricky B, Mego M. Circulating tumor cells in breast cancer patients. Neoplasma. 2015;63:18-29.
9. Bidard F-C, Peeters DJ, Fehm T, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2017;15(4):406-414.
10. Kowalik A, Kowalewska M, GóĐdĐS. Current approaches for avoiding the limitations of circulating tumor cells detection methods-implications for diagnosis and treatment of patients with solid tumors. Transl Res. 2017;185 (Supplement C):58-84.e15.
11. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14:531-548.
12. Millner LM, Linder MW, Valdes R. Circulating tumor cells: A review of present methods and the need to identify heterogeneous phenotypes. Ann Clin Lab Sci. 2013;43(3):295-304.
13. Schneck H, Gierke B, Uppenkamp F, et al. EpCAM-independent enrichment of circulating tumor cells in metastatic breast cancer. PLoS One. 2015;10(12): e0144535.
14. Kidess E, Jeffrey SS. Circulating tumor cells versus tumor-derived cell-free DNA: rivals or partners in cancer care in the era of single-cell analysis? Genome Med. 2013;5(8):70.
15. Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. Cancer Discov. 2014;4(6):650-661.
16. Payne R. The clinical and prognostic use of circulating tumor cells inbreastcancer.2011.https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/6957.
17. Van Ginkel JH, Huibers MMH, van Es RJJ, de Bree R, Willems SM. Droplet digital PCR for detection and quantification of circulating tumor DNA in plasma of head and neck cancer patients. BMC Cancer.2017;17:428.
18. Lee J, Cho S-M, Kim MS, Lee SH, Chung Y-J, Jung S-H. Circulating tumor DNA in a breast cancer patient's plasma represents driver alterations in the tumor tissue. Genomics Inform. 2017;15(1):48-50.
19. Salvi S, Gurioli G, De Giorgi U, et al. Cell-free DNA as a diagnostic marker for cancer: current insights. Onco Targets Ther. 2016;9:6549-6559.
20. Chen Y-H, Hancock BA, Solzak JP, et al. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA to predict recurrence in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. NPJ Breast Cancer. 2017;3(1):24.
21. Ballester L, Douse D, Lan C, et al. Evaluating circulating tumor DNA from cerebrospinal fluid. Cancer Genet. 2017;34(Suppl C):214-215.
22. Siravegna G, Geuna E, Mussolin B, et al. Genotyping tumour DNA in cerebrospinal fluid and plasma of a HER2-positive breast cancer patient with brain metastases. ESMO Open. 2017;2(4):e000253.
23. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, et al. Detection of cancer DNA in plasma of early stage breast cancer patients. Clin Cancer Res.2014;20(10):2643-2650.
24. Rossi G, Mu Z, Rademaker AW, et al. Cell-free DNA and circulating tumor cells: comprehensive liquid biopsy analysis in advanced breast cancer. Clin Cancer Res. 2018;24(3):560-568.
25. Senft D, Leiserson MDM, Ruppin E, Ronai ZA. Precision oncology: the road ahead. Trends Mol Med. 2017;23(10):874-898.
26. Weigelt B, Comino-Méndez I, de Bruijn I, et al. Diverse BRCA1 and BRCA2 Reversion Mutations in Circulating Cell-Free DNA of Therapy Resistant Breast or Ovarian Cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(21):6708-6720.

ESTUDIOS ACTIVOS

en fase de reclutamiento de pacientes

Enfermedad luminal

Adyuvancia	GEICAM/2014-09 (EFiK) Promotor: GEICAM. Nº pacientes = 142	Efecto del ejercicio físico en los niveles de Ki67 en mujeres con cáncer de mama precoz con receptor hormonal positivo y HER2 negativo.
Adyuvancia	GEICAM/2018-04 (TRIO033_NATALEE) Promotor: Novartis Fase III, Nº pacientes = 4.000	Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de ribociclib con terapia endocrina, como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz, receptores hormonales positivos, HER2 negativo (nuevo ensayo clínico en adyuvancia con ribociclib-LEE011: NATALEE).
Adyuvancia tras recidiva locorregional aislada	GEICAM/2018-05 (IBCSG 59-19/BIG 18-02_POLAR) Promotor: IBCSG Fase III, Nº pacientes = 400	Estudio de fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado de palbociclib como tratamiento adyuvante combinado con hormonoterapia en comparación con hormonoterapia sola en pacientes con recidiva locorregional aislada de cáncer de mama extirpado con receptor hormonal positivo y HER2 negativo.

Enfermedad triple negativa

Metastásico	GEICAM/2015-06 (COMETA-Breast) Promotor: GEICAM Fase II, Nº pacientes = 34, ausencia de mutación BRCA1/2 y presencia de metilación BRCA1/2.	Ensayo clínico fase II para analizar la respuesta a olaparib de pacientes con metilación del promotor de BRCA1 y/o 2 diagnosticadas de cáncer de mama avanzado (Estudio COMETA-Breast).
Adyuvancia	GEICAM/2017-06 (BIG 16-05_IMPASSION 030) Promotor: F. Hoffmann-La Roche Ltd. Fase III, Nº pacientes = 2.300	Estudio de 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.
Neoadyuvancia	GEICAM/2019-06 (NSABP B-59/ GBG 96_GEPARDOUZE) Promotor: GBG Fase III, Nº pacientes = 1.520	Ensayo clínico fase III, Aleatorizado, Doble Ciego, sobre Quimioterapia Neoadyuvante con Atezolizumab o Placebo en Pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo, seguida de Adyuvancia con Atezolizumab o Placebo.

Población mixta

Metastásico	GEICAM/2014-11 (AURORA) Promotor: BIG Traslacional, Nº pacientes = 1.000, análisis de alteraciones moleculares	Estudio para evaluar las alteraciones moleculares en cáncer de mama metastásico.

Enfermedad HER2

Neoadyuvancia	GEICAM/2017-05 (APTNeo) Promotor: Fundación Michelangelo Fase III, Nº pacientes = 650	Atezolizumab, pertuzumab y trastuzumab con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz y localmente avanzado HER2 positivo de alto riesgo (APTneo).
Metastásico	GEICAM/2017-04 (KATIA) Promotor: GEICAM. Nº pacientes = 50	Identificación de mecanismos de resistencia a Kadcyla (trastuzumab emtansina; T-DM1) en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-positivo.
Metastásico	GEICAM/2018-07 (SOLTI-1303_PATRICIA) Promotor: SOLTI Fase II, Nº pacientes = 232	Ensayo clínico 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.

Estudios obsevacionales		
Todos los estadios	GEICAM/2016-04 (Registro de cáncer de mama en el varón) Promotor: GEICAM. Nº pacientes = 1.000	Estudio observacional retrospectivo en pacientes varones con cáncer de mama.
Metastásico	GEICAM/2014-03 (RegistEM) Promotor: GEICAM. Nº pacientes aproximado = 1.867	Estudio prospectivo de registro de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable o metastásico (CMM).
Neoadyuvancia y Adyuvancia	GEICAM/2016-03 (LARGO SEGUIMIENTO) Promotor: GEICAM Nº pacientes aproximado = 8.000. Recogida de datos de seguimiento de aquellos pacientes que fueron ya incluidos en ensayos clínicos de neoadyuvancia y adyuvancia realizados por GEICAM.	Estudio de largo seguimiento de pacientes con cáncer de mama incluidos en estudios en estadios precoces del Grupo GEICAM.
Programa de excepcionales respondedores al tratamiento	GEICAM/2017-02 (BIG Programm) Promotor: BIG Nº pacientes = 10	Búsqueda global de respondedores excepcionales en la red del Breast International Group.
Registro de embarazo y Cáncer de mama	GEICAM/2017-07 (EMBARCAM) Promotor: GEICAM Nº pacientes anuales aproximadamente = 80	Estudio Observacional Ambispectivo de Registro de Embarazo y Cáncer de Mama.

En el momento de la edición de este número de GEisalus comenzó la crisis sanitaria por el coronavirus SARS-CoV-2 en España. Si eres paciente o familiar de pacientes, en **nuestra página web** encontrarás información de interés sobre la relación entre el virus y el cáncer.

Dra. Mireia Margelí
Coordinadora de la Unidad de Mama del Instituto Catalán de Oncología (ICO)

ENTREVISTA

Aunque la mayoría de diagnósticos de cáncer de mama carecen de un factor hereditario, se estima que en un 5-10% de estos tumores la herencia juega un papel fundamental.

Dra. Teresa Ramón y Cajal y su paciente Alicia

En estos casos, el cáncer es propiciado por alteraciones genéticas que se transmiten de generación en generación y que aumentan el riesgo de desarrollar tanto cáncer de mama como de ovario en personas de la misma familia. Actualmente, conocemos diferentes mutaciones que aumentan las posibilidades de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. Las más estudiadas son las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, aunque existen otras.

Los avances en investigación científica han permitido el desarrollo de fármacos específicos para las pacientes con mutaciones que desarrollan cáncer de mama y/u ovario hereditarios que reciben el nombre de inhibidores de PARP.

En los últimos años, GEICAM, junto a otros grupos de investigación internacionales, ha participado en el desarrollo y reclutamiento del estudio OLYMPIA, dedicado a investigar el impacto de añadir un tratamiento con **inhibidor de PARP** a la terapia habitual en pacientes con mutaciones BRCA1 y/o BRCA2 que hubieran desarrollado un cáncer de mama de riesgo

Hoy conversamos con la doctora Teresa Ramón y Cajal, responsable de la Consulta de Cáncer Familiar del Servicio de Oncología Médica del Hospital de Sant Pau, y con Alicia, paciente que participó en el estudio OLYMPIA.

Teresa, ¿qué significa ser portador de una mutación de BRCA1 o BRCA2? ¿Qué otras alteraciones se conocen dentro del cáncer de mama familiar?
Heredar una mutación en los genes BRCA1 y/o 2 supone tener mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario que la población general del mismo rango de edad, con estimaciones de riesgo a los 80 años en torno al 70%. Además de estos dos genes cuyas mutaciones explican el 40% de los casos confirmados, en los últimos años se han identificado otros genes como PALB2, ATM o CHEK2, también asociados a riesgo alto y moderado de cáncer de mama que amplían la información genética y mejoran la estimación de riesgo de cáncer en las pacientes portadoras.

Es importante destacar que la persona que sabe que tiene esta susceptibilidad no tiene la certeza de padecer cáncer de mama, sino una información más precisa sobre su riesgo y la posibilidad de optimizar su manejo preventivo.

Alicia, ¿cómo supiste que tenías esta mutación?
Durante años estuvimos observando que en nuestra familia había demasiados casos de cáncer de mama y de ovario. Por esta razón, una prima hermana de mi madre se realizó el estudio genético y, una vez identificado el gen, nos trasladó la importancia de realizarnos el estudio también los demás. Así se fue creando nuestro árbol genealógico de BRCA1 mutado.

En los últimos años se han ido implantando en nuestro país las Unidades de Consejo Genético, para poder identificar y tratar aquellos familiares portadores de estas alteraciones. Teresa, ¿qué son las Unidades de Consejo Genético?, ¿Cómo se debe acceder a ellas? ¿Cuándo debemos sospechar y qué debemos consultar?

Las Unidades de Consejo o Asesoramiento Genético o Consultas Monográficas de Cáncer Familiar o Hereditario se crean para la atención de la población con percepción de riesgo a padecer cáncer en base a sus antecedentes familiares. Las forman profesionales, enfermeras, asesores genéticos y especialistas (oncólogos y genetistas) especialmente formados para seleccionar familias con sospecha de predisposición hereditaria, asesorarles previa realización del estudio, interpretar el resultado y establecer recomendaciones de manejo preventivo. Su acceso habitual es a partir del oncólogo, en el caso de la afectada por cáncer, o a través del médico de familia, en los individuos sanos con historia familiar.

Una historia familiar de dos o más casos de cáncer de mama entre familiares de parentesco cercano (hermana, madre, tía, abuela), edad de diagnóstico antes de la menopausia, historia de cáncer bilateral, cáncer de mama en varón o cáncer de mama y ovario en la misma persona o entre familiares cercanos son criterios de sospecha que justificarían una consulta en estas unidades.

Alicia, ¿Cómo fue la experiencia de ser atendida en una Unidad de Consejo Genético? ¿Qué te ha aportado ser valorada en una Unidad específica para estas familias que presentáis este tipo de mutaciones?

La verdad da miedo, y cuando te dicen que es positivo es duro. Yo tuve la suerte de tener a Teresa, que además de ser una gran profesional, es una persona maravillosa y supo calmar mis miedos y me explicó al detalle cuáles eran las precauciones y los controles que debía realizarme para una detección precoz en caso de desarrollorar la enfermedad.

Gracias a eso, al palpar mi bulto en el pecho le di la importancia que merecía y de inmediato me realizaron una biopsia urgente para determinar si era o no un tumor maligno.

En ocasiones, al hablar de cáncer de mama hereditario existe mucha alarma, aunque los datos nos indican que en realidad es poco frecuente. Teresa, ¿cómo se estudia a una familia? ¿Cómo se decide a quién hay que estudiar y cómo se comunica un resultado de una mutación? ¿Qué implicaciones tiene tener una mutación para alguien que no ha desarrollado un cáncer de mama?

> Durante años estuvimos observando que en nuestra familia había demasiados casos de cáncer de mama y de ovario. Por esta razón, [...] se realizó el estudio genético.

Tras la recogida del árbol genealógico, seleccionamos la persona con mayor número de características clínicas típicas de una persona con susceptibilidad (edad, varón afectado por cáncer de mama, cáncer de mama y ovario…) y le proponemos el estudio. En caso de identificarse una mutación y, por tanto, haberse confirmado una predisposición en la familia, , plantearemos el asesoramiento y estudio dirigido en otros familiares que también podrían haber heredado esa misma mutación.

Comunicar que el laboratorio ha identificado una mutación en el ADN de una persona supone justificar su diagnóstico de cáncer y los riesgos de desarrollar nuevas neoplasias en tejido mamario residual, mama contralateral, trompas y ovarios con lo que deberemos mejorar el seguimiento mamario con mejores pruebas diagnósticas como la resonancia mamaria complementaria y plantear la cirugía preventiva ginecológica o reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral.

En el caso de que la mutación se detecte en una afectada por cáncer, esta información también es útil para el oncólogo para conocer mejor cómo se desarrolla el tumor y plantear tratamientos más específicos.

Alicia, ¿cómo ha condicionado a nivel familiar el hecho de presentar esta mutación? ¿Cómo habéis ido gestionando y asimilando esta información?

A nivel familiar nos ha condicionado, porque desarrolles o no la enfermedad es recomendable realizar cirugía preventiva de pecho y ovario antes de los 40 años.

En mi caso no tuve tiempo de tomar medidas. Estaba a punto de quedar embarazada de mi segunda hija cuando me dijeron que era BRCA1, en ese momento me realicé todas las pruebas y todo estaba bien. Al mes quedé embarazada y a los 3 meses de nacer la niña ya tenía el tumor. Así que me tuve que dejar llevar por la situación del momento...al año de terminar el tratamiento me realicé la cirugía de ovario a nivel preventivo. Es duro tener la menopausia a los 36 años, pero al final , lo asimilas y te alegras de estar bien, de que todo lo malo haya pasado.

Teresa, desde tu punto de vista ¿qué necesidades crees que no están cubiertas por el consejo genético? ¿Tenemos margen de mejora?

El asesoramiento genético implica una dedicación importante en tiempo que no se ajusta al normal funcionamiento de las consultas de Oncología y una buena medida a proponer sería aumentar los recursos humanos y de espacio físico para que este tipo de atención se pudiera facilitar en un tiempo razonable y siguiendo el procedimiento recomendado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

La información genética heredada tiene implicaciones terapéuticas cada vez más importantes a la hora de valorar el abordaje quirúrgico más razonable del tumor o el tratamiento oncológico dirigido, lo que justifica

la necesidad de estudios genéticos realizados en el laboratorio en períodos de tiempo lo más corto posible por una dotación adecuada de técnicos y genetistas.

Por tu parte, Alicia, ¿has echado algo en falta en todo este proceso?
¡Para nada! Todo el proceso ha estado muy bien gestionado desde mi punto de vista como paciente. Se han adaptado a mis necesidades personales en todo momento y han estado cerca para cualquier cosa que he podido necesitar.

Alicia, como participante en la investigación, ¿qué pensaste cuando la doctora te ofreció entrar en un ensayo clínico?
Al principio pensé "Sí, claro, es una oportunidad maravillosa". Luego me leí toda la documentación, posibles efectos adversos y me asusté un poco. Me hice una listita de dudas, que una vez resueltas con Teresa me decantaron definitivamente por el SÍ.

En cuanto al tratamiento, Teresa, ¿cómo era el abordaje de las pacientes que entraron en este estudio?
El tratamiento se administraba por vía oral con comprimidos de olaparib o placebo cada 12 horas durante un año y se realizaban controles de analítica, exploración clínica periódica y seguimiento de potenciales efectos secundarios.

Alicia, ¿cómo fue tu experiencia en el tratamiento de tu enfermedad? ¿Cómo viviste los diferentes tratamientos? ¿Cómo fue tu experiencia en el estudio?
La primera parte de mi tratamiento fue la cirugía: mastectomía bilateral y colocación de implantes (reconstrucción mamaria). La verdad es que fisicamente fue menos doloroso de lo esperado, lo peor las 3 semanas de convivir con drenajes. Lo más duro tal vez sea a nivel emocional, de golpe tienes que asimilar que te van a quitar los pechos y no sabes si podrás salir de la operación con o sin pecho...

Después comencé el tratamiento con quimioterapia. Las primeras 4 sesiones cada 3 semanas fueron más durillas por los efectos secundarios, y las siguientes 12, esta vez semanales, mucho mejor, simplemente con cansancio. Lo peor, verte sin pelo, te sientes más enferma...

Para terminar, un año de olaparib, tal y como ha descrito Teresa. Fue bastante bien, tuve algo de anemia y cansancio asociado, el estómago algo revuelto, pero bastante leve en general. Me sentí muy arropada por Teresa.

Teresa, ¿piensas que en un futuro las pacientes con cáncer de mama con mutaciones de BRCA1/BRCA2 deberán requerir un tratamiento distinto del resto? ¿Cuál crees que puede ser el futuro del cáncer de mama hereditario?
Las pacientes con predisposición a cáncer de mama desarrollan tumores que se comportan de una forma especial ante el tratamiento y es muy importante el desarrollo de estudios que confirmen el mejor esquema de quimioterapia o la utilidad de su combinación con otro tipo de fármacos implicados en vías de reparación adicionales (como los **inhibidores de PARP**). La noticia esperanzadora es que, a pesar de la dificultad que supone la reunión de este tipo de pacientes tan poco frecuentes (5-10%), ya se están realizando estos estudios y, hasta la fecha, los resultados validan el tratamiento convencional como eficaz.

Alicia, ¿cómo ves el futuro?
Veo muchos años por delante para disfrutar de mi familia y sobre todo de mis hijos. Seguir viviendo cada día con ilusión y con la fuerza necesaria para afrontar lo que venga, ¡que esperemos que sea todo bueno!

¿Queréis añadir un mensaje más para nuestros lectores?
Teresa: Los avances en la oncología de precisión trasladados a la clínica diaria y el cuidado de la comunicación de estas mejoras permiten individualizar el plan de tratamiento al nivel de la biología y adecuar el programa de prevención en los individuos con mayor riesgo. A pesar de no ser tarea sencilla, ¡es nuestro compromiso!

Estudio OLYMPIA

OLYMPIA es un estudio aleatorizado que compara el tratamiento de mantenimiento por 1 año con un inhibidor de PARP (proteína implicada en reparación del ADN), olaparib a dosis de 300mg/12 horas, frente a placebo después de finalizada la quimioterapia adyuvante (con antraciclinas y taxanos) en pacientes portadoras de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 con tumores HER2 negativo con alto riesgo de recaída con el objetivo de demostrar si esta estrategia mejora la supervivencia libre de enfermedad invasiva, la supervivencia libre de enfermedad a distancia, la supervivencia global o se reduce la aparición de un nuevo cáncer de mama o de ovario.

¿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, en www.geicam.org o llamando al 916 592 870

testamenta
testamentos en un click

GEicam
investigación en cáncer de mama

CADA DÍA EL CÁNCER DE MAMA PUEDE CONVERTIRSE EN

el cáncer de mamá

O EN EL DE ALGUIEN QUE TIENES MUY CERCA

El cáncer de mama sigue siendo una amenaza: cada año se diagnostican más de 32.500 nuevos casos y se producen 6.500 fallecimientos.[1] Gracias a la investigación, 8 de cada 10 mujeres consiguen superar la enfermedad a los 5 años del diagnóstico.[1] Pero aún queda mucho por avanzar.

PONER EL ACENTO EN LA INVESTIGACIÓN PUEDE CAMBIARLO TODO.
ÚNETE A GEICAM Y AYÚDANOS A INVESTIGAR.

VER EL VÍDEO

fecma
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE CÁNCER DE MAMA

GEICAM
investigación en cáncer de mama

Con la colaboración de:
NOVARTIS

1. GEICAM [Internet]. GEICAM [agosto 2019]. Disponible en: https://www.geicam.org/