

Hasta ahora se sabe que un 20% de los cánceres primarios de mama cambia de subtipo molecular cuando evoluciona a metastásico según su inmunohistoquímica, pero se ignora qué sucede en su perfil genómico

## UN ESTUDIO ESPAÑOL ANALIZA LA GENÓMICA DE LOS TUMORES DE MAMA METASTÁSICOS

- La investigación se ha realizado con datos del estudio **ConvertHER** y los resultados ayudarán a saber en pacientes hormonodependientes que recaen con metástasis si el tratamiento inicial debe ser con quimioterapia o terapia hormonal.
- Una investigación con datos del estudio **LEA** muestran que el análisis del subtipo intrínseco en el tumor primario puede proporcionar información útil para la fase metastásica.
- Resultados de un subgrupo reducido de pacientes de este estudio sugieren que las pacientes con HER2 enriquecido y expresión de receptores hormonales responden mejor al tratamiento antiangiogénico.

**Madrid, 28 de enero de 2016.-** El cáncer de mama es muy heterogéneo. Se sabe que un porcentaje amplio de tumores, en torno al 70%, son hormonodependientes (denominados **luminal A y B**). Un 15% sobreexpresa la proteína HER2 (**HER2-positivo**) y el resto, que no expresa receptor de ningún tipo, es el denominado **triple negativo**. También se sabe que un 20% de los tumores primarios que evolucionan a metastásicos cambian de subtipo molecular tras un análisis de inmunohistoquímica y así, por ejemplo, que un tumor que era de inicio HER2-positivo puede acabar siendo negativo y lo contrario, exigiendo en ambos casos una modificación del tratamiento. Sin embargo, no se sabe nada de la evolución genómica de esos tumores cuando hacen metástasis. Para responder a esa cuestión se puso en marcha un estudio español pionero realizado a partir del estudio **ConvertHER** y dos bases de datos adicionales independientes. Esta es una de las investigaciones objeto de análisis en la *Jornada de Conclusiones del Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama sobre el 38 San Antonio Breast Cancer Simposio*, celebrada hoy en Madrid y coordinada por los doctores **Ana Lluch**, del Hospital Clínico de Valencia, y el doctor **Miguel Martín**, del Hospital Gregorio Marañón y presidente de GEICAM.

Una mejor comprensión de los cambios biológicos que suceden durante la progresión metastásica del cáncer de mama es clave para identificar nuevos biomarcadores, dianas y estrategias de

tratamiento. El estudio español presentado en la reunión estadounidense ha comparado el subtipo intrínseco molecular y la expresión de un panel de genes en parejas de tejidos tumorales primarios y metastásicos obtenidas de tres amplias bases de datos independientes. Según el doctor **Aleix Prat**, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínic de Barcelona y principal investigador de este trabajo, *“desgraciadamente, en un porcentaje reducido de pacientes el tumor reaparece haciendo metástasis. Por el estudio de inmunohistoquímica (receptor de estrógenos, progesterona, HER2) coordinado y publicado por los doctores Ana Lluch y Eduardo Martínez de Dueñas, sabemos que es necesario volver a repetir el análisis de estos marcadores ya realizados en el tumor primario, ya que en dos de cada diez casos hay un cambio a nivel de la inmunohistoquímica. El siguiente paso era preguntarnos algo de lo que no sabíamos absolutamente nada: qué sucede con la genómica del tumor metastásico. Y eso es importante porque la genómica aporta una información que no captura la inmunohistoquímica (receptor de estrógeno, progesterona o HER2)”*.

Los investigadores de los hospitales españoles, con la colaboración de dos centros universitarios de Italia (Universidad de Messina) y Estados Unidos (North Carolina, Chapel Hill), estudiaron la expresión de 105 genes relacionados con el cáncer de mama en 246 muestras de tejido tumoral fijado en parafina utilizando la plataforma *nCounter*. Todo ello con el objetivo de analizar la biología intrínseca, es decir, si hay cambios en el subtipo molecular del tumor. *“De forma global”,* explica el doctor Prat, *“observamos que en el 62% de los casos el subtipo no cambia. Después nos focalizamos en cada uno de estos subtipos. Comprobamos que en general no hay cambios en la genómica del tumor de primario a metastásico excepto en los luminales A, donde sí se advierte un cambio muy sustancial: cuando estos tumores reaparecen con metástasis, más de la mitad dejan de ser luminal A y pasan a ser luminal B o HER2-enriquecido”*.

La importancia de este hallazgo radica en que una de las primeras preguntas que surge cuando una paciente recae con metástasis y su tumor expresa el receptor de estrógeno es si se debe empezar con quimioterapia o bien con tratamiento hormonal. *“Es uno de los grandes dilemas que la comunidad médica aún no ha resuelto. Para ello nos basamos en si la paciente es joven, el tiempo que ha pasado desde la finalización del tratamiento adyuvante, si tiene más o menos metástasis, si la enfermedad afecta al hueso o al pulmón, etc., pero no decidimos en función de la biología. Ahora con este estudio sabemos que si el tumor es luminal B seguirá siendo luminal B en la metástasis y que son agresivos y responden a la quimioterapia. Por eso es importante saber si un luminal A se mantiene luminal A o bien si ha pasado a ser luminal B ya que eso podría condicionar el tratamiento, independientemente de la edad o el alcance de la metástasis”,* concluye el doctor Prat.

### **Firmas de expresión multigénica como posibles marcadores de respuesta a la terapia antiangiogénica**

La angiogénesis es el proceso a través del cual un tumor induce la creación de nuevos vasos sanguíneos que le permitan seguir creciendo. Cuando su tamaño supera el milímetro necesita desarrollar su propia red de vasos que le aporten los nutrientes necesarios. Un antiangiogénico como Bevacizumab actúa bloqueando un elemento esencial en este fenómeno: el receptor del

factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), que juega un papel clave en la progresión de diferentes tumores, entre ellos el de mama. El ensayo clínico **LEA**, realizado por GEICAM, fue diseñado para comprobar la eficacia y seguridad del Bevacizumab en combinación con la terapia hormonal como tratamiento inicial en cáncer de mama metastásico pero el beneficio obtenido no fue estadísticamente significativo (Supervivencia Libre de Progresión: 18,4 vs 13,8;  $p=0,14$ ). El del LEA es un caso de estudio cuyos resultados clínicos no fueron los deseados pero cuyos datos pueden seguir aportando información valiosa a través de nuevas investigaciones.

El doctor **Juan de la Haba**, oncólogo del Hospital Reina Sofía de Córdoba, es uno de los autores de un nuevo análisis realizado a partir del LEA presentado el mes pasado en San Antonio y orientado a la búsqueda de posibles perfiles de expresión génica o subtipos tumorales intrínsecos con valor pronóstico de la evolución de la enfermedad metastásica y predictivo del beneficio a la terapia antiangiogénica. *“Concretamente”, explica, “se analizó una firma de expresión multigénica de 110 genes en 103 muestras de tumores de pacientes con cáncer de mama avanzado participantes en el estudio LEA”.*

El investigador de GEICAM subraya que el análisis de los subtipos intrínsecos en el LEA revela una correlación entre dichos subtipos analizados en el tumor primario y la evolución de la enfermedad metastásica. *“Parece”, apunta el doctor De la Haba, “que el subtipo intrínseco no cambia excesivamente a lo largo del curso de la enfermedad. Además esta información la obtenemos no sobre material de biopsia realizado cuando hay metástasis sino analizando el tumor primario. Dicho de otro modo: podemos testar el tumor de inicio desde el punto de vista de subtipos intrínsecos y la información resultante nos va a ser útil durante la fase metastásica”.*

Los resultados presentados demuestran el valor de los subtipos intrínsecos como factor pronóstico de la evolución de la enfermedad y que aquellas pacientes con HER2-enriquecido (conjunto de genes sobreexpresados que habitualmente, no siempre, se asocia con la sobreexpresión de la proteína HER2) y expresión de receptores hormonales tienen una mejor respuesta al tratamiento antiangiogénico. *“Es un hallazgo”, advierte este experto, “sobre una muestra muy reducida de pacientes por lo que debe ser explorado en mayor profundidad en futuros estudios para poder validar el uso estas firmas génicas como herramientas pronósticas y predictivas en el ámbito del cáncer de mama”.*

También con datos del estudio LEA, el año pasado se analizó un posible papel predictivo de la hipertensión arterial durante el tratamiento con Bevacizumab como un posible marcador de respuesta. Una posibilidad sobre la cual GEICAM tiene previsto seguir investigando.

### **Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama**

GEICAM es el grupo líder en investigación en cáncer de mama en España, y cuenta en la actualidad con un reconocido prestigio a nivel internacional. Actualmente está constituido por más

de 780 expertos, que trabajan en 184 hospitales de toda España. Entre sus principales objetivos está promover la investigación, clínica, epidemiológica y traslacional, la formación médica continuada, y la divulgación para facilitar la información a las afectadas acerca de los tratamientos y sus efectos secundarios, y así promover su participación en ensayos clínicos. Desde su constitución en 1995 hasta el momento GEICAM ha realizado más de un centenar de estudios en los que han participado más de 44.000 mujeres. Para más información, puedes visitar la página oficial [www.geicam.org](http://www.geicam.org) o seguirnos en Twitter @GEICAM, @GEICAMujer y en Facebook.com/GEICAM.

**Para más información:**

**Luis Pardo**  
**Planner Media**  
**Tlf. 91 787 03 00**

**Roser Trilla**  
**Responsable Comunicación GEICAM**  
**Tlf. 91 659 28 70**