

El grupo GEICAM lidera investigaciones internacionales presentadas en el 43nd San Antonio Breast Cancer Symposium

GEICAM ARROJA LUZ SOBRE LA ESTRATEGIA PARA REVERTIR LA RESISTENCIA A LA TERAPIA HORMONAL DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO MÁS FRECUENTE

- Añadir sapanisertib a fulvestrant para evitar la proliferación de las células malignas no comporta un beneficio clínico significativo en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con expresión de receptores hormonales resistente a terapia hormonal
- Un subanálisis del RegistEM sobre ADN tumoral circulante en pacientes con enfermedad triple negativa avanzada puede orientar sobre la terapia a pautar
- Fármacos dirigidos contra el gen PLK1 en pacientes con enfermedad avanzada que expresa receptores hormonales podrían ayudar a retrasar o revertir las resistencias a los inhibidores de CDK4/6, según un análisis del estudio PEARL
- El análisis de biomarcadores inmunes en pacientes con cáncer metastásico del estudio PANGEA revela que los niveles de la proteína PD-L1 y de los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) no ayudan a identificar subgrupos de pacientes con mayor beneficio de la quimioinmunoterapia con gemcitabina y pembrolizumab

MADRID, 14 de diciembre de 2020.- Las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con expresión de receptores hormonales en fase metastásica que se ha hecho resistente a la terapia hormonal no obtienen un beneficio clínico significativo al combinar sapanisertib con fulvestrant (un tipo de terapia hormonal), según los resultados finales de un estudio fase II aleatorizado patrocinado por **Takeda** y realizado por el **Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama**, presentado en la gran cita mundial del cáncer de mama, el **43rd San Antonio Breast Cancer Symposium**, que este año se ha celebrado de forma virtual del 8 al 12 de diciembre.

Este estudio, que ha sido aceptado para discusión de póster durante el Simposio, se ha realizado gracias a una colaboración entre el **Grupo Translational Research In Oncology (TRIO)** y **GEICAM**, y se han incluido 141 pacientes en 53 hospitales (30 en Estados Unidos y 23 en España).

Se trata de mujeres con el subtipo de cáncer de mama más frecuente, con receptores hormonales positivos (RH+) y HER2-negativo. Estos tumores, por tanto, responden a la terapia hormonal (son hormonosensibles); sin embargo, el tumor puede generar resistencias a este tipo de tratamiento, sobre todo cuando se encuentra en la fase metastásica de la enfermedad. *“Ante esa situación, antes de iniciar un nuevo tratamiento - habitualmente con quimioterapia -, se intentan revertir dichas resistencias a la terapia hormonal para volver a controlar el tumor. Para ello, investigamos los mecanismos de resistencia a esta terapia, en este caso, una ruta de señalización celular implicada en la proliferación de las células tumorales, la PI3K/AKT/mTOR”*, explica el investigador principal del estudio, el doctor **José Ángel García Sáenz**, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, miembro de la Junta Directiva y coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedad Luminal de GEICAM.

Dicho trabajo ha analizado la eventual sinergia de fulvestrant con un inhibidor dual de mTOR, sapanisertib, con la hipótesis de que, al bloquearlo doblemente, se podría restaurar la sensibilidad a la terapia hormonal, por lo que el beneficio sería mayor, con un aumento de la supervivencia libre de progresión en estas pacientes. *“Sin embargo, la adicción de sapanisertib a fulvestrant en estas mujeres obtuvo un beneficio clínico marginal, a expensas de mayor toxicidad, lo que sugiere que no debemos continuar el desarrollo clínico de sapanisertib en este escenario”*, concluye el doctor **García Sáenz**.

Más información del primer registro nacional de pacientes con cáncer de mama avanzado

Durante el simposio, **GEICAM** presentó cinco comunicaciones en forma de póster sobre el estudio **RegistEM**, el primer registro prospectivo nacional a gran escala con datos de la vida real de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no reseccable o metastásico, que recoge información sobre la evolución y características de esta población y de la eficacia de las intervenciones que se realizan en la práctica clínica. En la investigación participan 38 hospitales españoles de 14 comunidades autónomas, que aportan datos de casi 1.900 pacientes.

En concreto, se presentaron los datos de las pacientes en función de los tres subtipos de cáncer de mama por separado, el grupo luminal (RH+ y HER2 negativo), otro para el grupo HER2 positivo, y un tercero para el de triple negativo. *“Además, se han realizado dos pósters sobre la población HER2-negativo, independientemente de los receptores hormonales, en concreto, aquellas que presentan una baja expresión de HER2 (1+ y 2+ no amplificado), denominado HER2 low. Puede tener interés analizar las características específicas de esta población porque podrían responder a tratamientos dirigidos en determinadas situaciones”*, declara la doctora **Isabel Álvarez, del Hospital Universitario Donostia, en San Sebastián, y miembro de la Junta Directiva de GEICAM**. *“Recoger datos de las pacientes con enfermedad avanzada de forma prospectiva nos permite saber cuáles son los resultados en la población del día a día y nos ayudará a planificar mejor las necesidades de investigación”*, señala esta especialista.

Muestra de ello es el análisis centrado en pacientes con cáncer de mama triple negativo, una enfermedad de muy mal pronóstico, con bajo índice de respuesta y pobre supervivencia, donde la quimioterapia sigue siendo el principal tratamiento. Recientemente han surgido nuevos biomarcadores que permiten clasificarla y orientar la terapia (por ejemplo, inmunoterapia en pacientes con tumores PD-L1+, e inhibidores de PARP y platinos en pacientes con mutaciones de *BRCA*). La biopsia líquida puede ayudar a evaluar la heterogeneidad tumoral de este subtipo de cáncer e identificar alteraciones genéticas susceptibles de ser dianas de tratamientos dirigidos, explica el doctor **Ángel Guerrero, del Instituto Valenciano de Oncología (IVO) y miembro de la Junta Directiva de GEICAM**. Con este fin, se ha analizado el estado mutacional de 77 genes implicados en cáncer, sobre el ADN tumoral circulante (ctDNA) de 32 pacientes.

De este análisis se desprende que el perfil mutacional del ctDNA del cáncer de mama triple negativo metastásico es diverso, encontrándose alteraciones en genes *driver* con mayor frecuencia de lo esperado. Existen fármacos dirigidos contra estas alteraciones que podrían estudiarse en cáncer de mama, opina este especialista. Otro hallazgo de valor es que los pacientes con tumores que tienen mutaciones en la vía de PI3K/AKT/mTOR (40%) responden

peor a la quimioterapia y tienen un peor pronóstico, por lo que podrían beneficiarse de inhibidores de AKT en combinación con quimioterapia. *“El sub-análisis del estudio RegistEM en esta población también revela que los tumores triple negativo metastásicos que provienen de un tumor no triple negativo en el diagnóstico de la enfermedad inicial localizada, tienen un mejor pronóstico y están enriquecidos en mutaciones de la vía MAPK-ERK”*, subraya el doctor **Guerrero**.

A la búsqueda de genes asociados a la resistencia a los tratamientos

La resistencia a los fármacos centra otra de las investigaciones de **GEICAM** presentadas durante el simposio. Se ha demostrado que los inhibidores de CDK4/6, como palbociclib, en combinación con terapia hormonal, mejoran la respuesta y supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico con RH+ y HER2-negativo. Sin embargo, todos los pacientes desarrollan resistencias a estos fármacos y dejan de responder a los mismos en algún momento, y hasta un tercio nunca responden. Con el objetivo de identificar genes de respuesta a palbociclib y potenciales dianas terapéuticas asociadas a la resistencia a estos tratamientos, **GEICAM** analizó el perfil de expresión génica de 455 pacientes que habían participado en el ensayo clínico **PEARL (GEICAM/2013 02_CECOG/BC.1.3.006)**, donde se comparaba el tratamiento con palbociclib más terapia hormonal frente a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico con RH+ y HER2-negativo que habían progresado a tratamiento con inhibidores de aromatasa.

“Observamos que los pacientes que no respondían a palbociclib tenían niveles elevados del gen PLK1. En modelos de líneas celulares, hemos confirmado que las células de cáncer de mama con sobreexpresión de este gen responden peor a palbociclib, pero sí responden a la inhibición de PLK1. Esto nos hace pensar que los fármacos actuales dirigidos contra PLK1, ya aprobados para el tratamiento de leucemias agudas, podrían ayudar a retrasar o revertir las resistencias a los inhibidores de CDK4/6”, señala el autor principal de este análisis del estudio PEARL, el doctor **Ángel Guerrero**.

Identificar a las pacientes potencialmente candidatas a quimioinmunoterapia

Las aportaciones de **GEICAM** en el simposio también han permitido aumentar el conocimiento sobre la relación entre el tumor y las células inmunes, mediante nuevos resultados del estudio **PANGAEA-Breast (GEICAM/2015-04)**. *“Esta interacción tiene una importancia capital en cáncer de mama, como se ha puesto de manifiesto en la última reunión de consenso de Sant Gallen en la que se reconoció, de manera definitiva, a los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL, por sus siglas en inglés), como factores pronósticos de supervivencia y predictivos de remisión completa patológica. La composición específica del microambiente tumoral puede condicionar de manera determinante la evolución clínica de las pacientes con cáncer de mama”*, asegura el coordinador médico de este trabajo, el doctor **Luis de la Cruz, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y miembro de la Junta Directiva de GEICAM**.

El estudio PANGAEA-Breast se diseñó para examinar el eventual efecto que una combinación de quimioinmunoterapia con gemcitabina y pembrolizumab pudiera tener en cáncer de mama avanzado, en los subtipos triple negativo y luminal, sin preseleccionar en función a la positividad a PD-L1, para el que además se elaboró un ambicioso plan de análisis traslacionales. El objetivo principal era obtener la tasa de respuestas objetivas (completas y

parciales), aunque también la supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tasa de beneficio clínico y tolerabilidad de la combinación.

Los datos presentados en SABCS20 muestran unos resultados clínicos muy modestos, con un 15,2% de respuestas parciales, expresa el doctor **De la Cruz**. *“Desafortunadamente no obtuvimos casos de largas supervivientes en la población de pacientes incluidas en el ensayo, que en su mayor parte eran pacientes muy pretratadas y que no disponían de otras opciones mejores de tratamiento. Con el análisis de biomarcadores inmunes que comunicamos ahora llegamos a la conclusión de que, al menos en la población de pacientes incluida en nuestro estudio, ni la proteína PD-L1 ni los TILs pueden subclasificar algún subgrupo que obtenga mayor beneficio de esta combinación de quimioinmunoterapia”*, afirma este experto.

Sobre el 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 800 expertos, que trabajan en 200 centros de toda España. Entre sus principales objetivos está promover la investigación, tanto clínica como 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, para mejorar la información de las pacientes y sus familias. Desde su constitución en 1995 hasta el momento GEICAM ha realizado más de un centenar de estudios de investigación de todo tipo y en todos los escenarios de la enfermedad, y en los que han participado más de 60.000 mujeres.

Para más información, puedes visitar la página oficial www.geicam.org o seguirnos en Twitter @GEICAM, @GeicaMujer en Facebook.com/GEICAM y en Instagram/@GEICAM_.

Más información:

Planner Media

Lucía Gallardo
Tel. 670 255 129
Irene Sanz
Tel. 670 425 733

Comunicación GEICAM

Roser Trilla
Responsable de Comunicación
Tel. 687 987 944