

Según un análisis traslacional presentado por GEICAM en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)

LA BIOPSIA LÍQUIDA PERMITE CARACTERIZAR MEJOR EL PERFIL GENÓMICO DE RECAÍDA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL

- Un análisis traslacional sobre la población de pacientes del estudio RegistEM revela que las pacientes con enfermedad luminal avanzada con receptores hormonales positivos (RH+) con recaída tardía responden mejor a los tratamientos y tienen mayor supervivencia en comparación con las que tuvieron una recaída temprana de su enfermedad.
- Otro estudio traslacional del ensayo clínico PEARL avanza en la identificación de biomarcadores predictivos de beneficio a quimioterapia como capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) de tipo HR+/HER2-. Los datos presentados demuestran que las pacientes con expresión de la ciclina E en el citoplasma (en torno a un 15%) tienen peor respuesta a los inhibidores de ciclinas (palbociclib) y, por el contrario, tienen una sensibilidad excepcionalmente alta a capecitabina.
- También se presentaron los resultados del estudio Cometa BREAST que concluyen que la metilación del promotor de los genes BRCA1 y 2 no predice la respuesta a olaparib en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo BRCA no mutado. La identificación de terapias dirigidas en cáncer de mama triple negativo continúa siendo un desafío clínico.

Madrid, 7 de junio de 2023.- Hasta un 30% de las pacientes con cáncer de mama luminal, con receptores hormonales positivos (RH+), desarrollan mecanismos de resistencia a la terapia endocrina y experimentan una recaída metastásica. Esta recaída metastásica puede ocurrir en un amplio periodo de tiempo, que va desde meses hasta décadas después de la cirugía. Las diferencias moleculares que subyacen a las recaídas tempranas y tardías no están claras. Un trabajo del **Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama** presentado en la reunión anual de la **Sociedad Americana de Oncología Clínica** (ASCO por sus siglas en inglés) quiere avanzar en el conocimiento de esos factores. Se trata de un análisis comparativo de la población luminal con RH+ del estudio **GEICAM/2014-03 RegistEM**, basándose en cuándo se produce la recaída de estos pacientes, de forma temprana (<36 meses) o de forma tardía (>120 meses).

“Las pacientes que recaen de manera precoz responden peor a los tratamientos y tienen peor supervivencia comparadas con las pacientes con una recaída tardía, que responden mejor a los tratamientos y tienen una supervivencia mucho más prolongada”, expresa el doctor **Ángel Guerrero**, miembro de **GEICAM**, investigador principal del estudio, miembro del comité ejecutivo de GEICAM y oncólogo en el Instituto Valenciano de Oncología, IVO.

Además de la comparativa de las variables clínico-patológicas específicas de estos pacientes, se realizó también un análisis genético exhaustivo a fin de detectar la presencia de alteraciones oncogénicas en el ADN tumoral circulante (ctDNA por sus siglas en inglés) en el momento de la recaída, en ambos subgrupos de pacientes. En las que tuvieron recidiva precoz hubo mayor

presencia de mutaciones en el gen del receptor estrogénico y en el gen P53, además de un número elevado de amplificaciones del gen HER-2. Tal como apunta el doctor Guerrero, en la actualidad se disponen de terapias dirigidas contra el receptor estrogénico y HER2 que podrían contrarrestar estas recidivas.

Para este especialista, un avance destacado de este estudio es que la biopsia líquida permite caracterizar mejor el perfil genómico de recaída de estas pacientes. *“Encontramos una incidencia de mutaciones del receptor estrogénico en el grupo de recaída precoz mayor de lo reportado hasta la fecha en otros estudios, porque habitualmente son estudios no realizados en primera línea que no tienen en cuenta la biopsia líquida. Estos resultados pueden tener implicaciones en el desarrollo de fármacos como los nuevos SERDs que se están estudiando actualmente como tratamiento preventivo de recidivas en el cáncer de mama luminal”*, afirma.

RegistEM es el registro más completo sobre cáncer de mama metastásico en España, fruto de la colaboración de 38 hospitales de 14 comunidades autónomas, que recogen datos de casi 1.900 pacientes. Su objetivo es contribuir a aumentar el conocimiento sobre las características clínico-patológicas del cáncer de mama metastásico, de los patrones de tratamiento y de la evolución de los pacientes con los distintos tipos de tumor, clave para evaluar las estrategias terapéuticas aplicadas en el contexto de la práctica clínica y complementando la información generada por los ensayos clínicos.

Papel de la proteína ciclina E en la resistencia al tratamiento

Un nuevo análisis traslacional del estudio **GEICAM/2013-02 PEARL** también ha tenido cabida en la reunión anual de **ASCO**, de manera destacada en una sesión dedicada al cáncer de mama metastásico. PEARL es un ensayo clínico Fase III que analiza la eficacia de palbociclib en combinación con hormonoterapia en comparación con la quimioterapia capecitabina en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo (RH+/HER2-). El análisis presentado estudia la expresión y localización (en el núcleo y/o en el citoplasma celular) de la proteína ciclina E, que está implicada en el ciclo celular y cuya hiperactivación conduce a una mayor agresividad tumoral y a resistencia a los inhibidores CDK4/6 como palbociclib.

Muchas pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2- – el subtipo tumoral más común – se benefician del tratamiento con inhibidores de CDK4/6, como palbociclib, en combinación con terapia hormonal; sin embargo, hasta un 10-15% de ellas no responde. *“En este análisis se ha determinado por inmunohistoquímica si la proteína ciclina E distinguiendo si se encuentra en el citoplasma o en el núcleo, lo cual es relevante porque hay datos preclínicos y clínicos que muestran que la ciclina E oncogénica, asociada a un peor pronóstico y a la resistencia hormonal, se localiza en el citoplasma y no en el núcleo”*, apunta el doctor Guerrero.

Los datos demuestran que las pacientes con expresión de la ciclina E en el citoplasma (en torno a un 15%) tienen peor respuesta a los inhibidores de ciclinas (palbociclib) y, por el contrario, tienen una sensibilidad mayor de lo esperado a capecitabina, triplicando las respuestas respecto a los tumores que no expresan la ciclina E citoplasmática

En opinión de este especialista, la importancia radicaría en que la técnica para la realización de este biomarcador es sencilla y de fácil acceso y permitiría una selección de las pacientes que van a ser resistentes a inhibidores de CDK4/6 y que, por tanto pueden, ser candidatas a otros tratamientos como capecitabina o de fármacos dirigidos a inhibir la activación de ciclina E. Según comenta el doctor Guerrero, estos resultados se están validando en estudios actualmente en marcha.

Olaparib no muestra actividad antitumoral en CMTN con metilación del promotor BRCA1/2

Otro de los trabajos presentados por **GEICAM** en la reunión anual de ASCO se refiere al cáncer de mama triple negativo, En la actualidad, el tratamiento habitual de este subtipo tumoral sigue siendo la quimioterapia, al contrario de lo que sucede en otros subtipos de la enfermedad, que cuentan con terapias más específicas para sus características. Por esta razón, la identificación de terapias dirigidas en cáncer de mama triple negativo continúa siendo un desafío clínico.

“El reto en este escenario de enfermedad sigue siendo encontrar dianas específicas frente a las que dirigir tratamientos que resulten eficaces”, señala el doctor **Juan de la Haba**, miembro de GEICAM, investigador principal del estudio **Cometa-BREAST** y director de la Unidad de Mama e Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Cometa BREAST tiene como objetivo demostrar si el análisis del estado de metilación en los genes BRCA1 y/o BRCA2 permite identificar a un subgrupo de pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo (CMTN) que pueden beneficiarse de la terapia con el inhibidor de PARP olaparib, que ya se emplea en el tratamiento del cáncer de mama HER2 negativo con mutación germinal en BRCA1 y/o BRCA2.

La metilación en el promotor de BRCA es una modificación epigenética que disminuye su expresión génica. Concretamente, la metilación en el promotor de BRCA1 es habitual en los cánceres de mama triple negativo. Los tumores de mama con esta metilación, aunque no tienen un componente hereditario como aquellos con los genes mutados, muestran características patológicas y perfiles similares a aquellos que sí presentan una mutación en los genes BRCA. Tal como subraya el doctor De la Haba, *“la principal conclusión del estudio es que la metilación del promotor de los genes BRCA1 y 2, presente en algo menos del 10% de las pacientes incluidas en el ensayo, no predice la respuesta a olaparib en pacientes cáncer de mama metastásico triple negativo BRCA no mutado”*.

Los resultados presentados no respaldan este fármaco como opción de tratamiento para pacientes CMTN, aunque el doctor De la Haba considera que es necesario continuar estudiando nuevas claves para identificar subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de olaparib u otros inhibidores PARP.

Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama

Fundada en 1995, GEICAM es una organización sin ánimo de lucro que lidera la investigación académica del cáncer de mama en España. Ha realizado más de 100 estudios en los que han participado más de 66.000 mujeres y hombres. Actualmente está formada por cerca de 1.000 expertos de más de 200 hospitales españoles. Su misión es promover la investigación clínica, epidemiológica y traslacional independiente en oncología, con un enfoque multidisciplinar y bajo criterios de calidad, para mejorar los resultados en salud, así como la prevención, la educación médica y la difusión del conocimiento de esta enfermedad a los pacientes y a la sociedad en general.

Visita nuestra web geicam.org

y síguenos:



Para más información:

Lucía Gallardo

ALABRA

Tel. 670 255 129

lucia.gallardo@alabra.es

Roser Trilla

Responsable Comunicación GEICAM

Tel. 687 987 944

rtrilla@geicam.org