

Participación de GEICAM en el San Antonio Breast Cancer Symposium

LA IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES ASOCIADAS CON LA RESISTENCIA A LA TERAPIA ENDOCRINA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO AYUDA A DESARROLLAR MEJORES ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- Un 20% de los pacientes en tratamiento hormonal que recaen tienen mutaciones en el receptor estrogénico, especialmente si han sido tratadas con inhibidores de la aromatasa, según un análisis del estudio AURORA.
- Se presentan nuevos datos de biomarcadores para la identificación de pacientes con cáncer de mama metastásico RE+ y HER2- que puedan beneficiarse de palbociclib con terapia endocrina, en el marco del estudio PEARL.
- Las mutaciones de los genes BRCA son más frecuentes en pacientes jóvenes, lo que podría hacerlas candidatas a terapias guiadas por este biomarcador o a plantear su posible participación en ensayos clínicos con tratamientos dirigidos a esta diana, según un nuevo análisis del estudio RegistEM.
- El cáncer de mama asociado al embarazo puede considerarse potencialmente una entidad clínica y molecular diferente, con predominio del subtipo *basal-like* y la presencia de un fenotipo clínicamente más agresivo y con una mayor inestabilidad genética, tal y como reflejan los primeros datos del estudio EMBARCAM.

Madrid, 11 de diciembre de 2023. - El 20% de las pacientes con cáncer de mama metastásico RE+ y HER2- que tienen una recaída (reaparición del tumor), siendo resistentes a la terapia endocrina, presentan mutaciones en el receptor estrogénico al diagnóstico de la enfermedad metastásica, especialmente si han sido tratadas con inhibidores de la aromatasa (un tipo de terapia endocrina). Las pacientes con estas mutaciones tienen, además, peor supervivencia, según se desprende de un análisis del estudio **AURORA**, con destacada participación del **Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama** y cuyos resultados se han presentado durante una nueva edición del **San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)**, la cita científica mundial más destacada sobre los avances en cáncer de mama, celebrada del 5 al 9 de diciembre en Texas (Estados Unidos).

Este hallazgo es relevante porque puede ayudar a diseñar mejores estrategias de terapia endocrina adyuvante que eviten el desarrollo de estas mutaciones. *“El análisis de más de 600 pacientes nos ha permitido detectar que las mutaciones en el receptor estrogénico son más frecuentes de lo esperado. Actualmente estamos estudiando fármacos que quizás podrían evitar la aparición de estas mutaciones, que se asocian con un comportamiento biológico muy agresivo”*, expresa el doctor **Ángel Guerrero-Zotano**, uno de los investigadores principales del estudio, miembro del comité ejecutivo de **GEICAM** y oncólogo en el Instituto Valenciano de Oncología, IVO. AURORA es una investigación paneuropea liderada por el **Grupo BIG (Breast International Group)** y financiada por la **BCRF (Breast Cancer Research Foundation)**, con la inclusión de más de 1.100 pacientes y la participación de 51 hospitales de 11 países. En el

estudio AURORA se analizan las características moleculares del tumor primario y de las lesiones metastásicas y su evolución durante el curso de la enfermedad avanzada.

El análisis presentado en SABCS también ha permitido conocer que en las pacientes que presentan una recaída de manera precoz, siendo resistentes a la terapia endocrina, el tumor metastásico difiere mucho del primario en términos de supresión génica; sin embargo, en las pacientes que recaen de manera tardía o son diagnosticadas con metástasis de inicio, el tumor primario y el metastásico son muy similares. *“Otro hallazgo destacado que puede ayudar a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas es que hasta un 10% de los tumores cambian su perfil de expresión génica, de modo que, aunque siguen expresando el receptor estrogénico, pasan de ser luminales a no luminales y se comportan peor en términos de supervivencia en respuesta a las terapias endocrinas”*, explica el doctor **Guerrero-Zotano**.

Identificación de pacientes que se pueden beneficiar de palbociclib

La participación de **GEICAM** en SABCS también ha destacado por el proyecto **PEARL RNAseq**, liderado por el **profesor Miguel Martín**, presidente de **GEICAM**, en colaboración con el **profesor Charles Perou** (Universidad de Carolina del Norte, EE. UU.). Se trata de un subestudio traslacional del ensayo **GEICAM/2013-02 (PEARL)**, desarrollado por **GEICAM** en colaboración con el **Grupo Cooperativo de Europa Central, CECOG**. Los resultados preliminares de este subestudio revelan que aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico RE+ y HER2- cuyo tumor presenta un subtipo tumoral intrínseco Luminal A obtienen un mayor beneficio con el tratamiento basado en la combinación del inhibidor de CDK4/6 palbociclib y terapia endocrina que aquellas pacientes con tumores Luminales B o No-Luminales. Por otro lado, en las pacientes que recibieron palbociclib, la baja expresión de firmas génicas asociadas a células B (un tipo de célula inmune) en sus tumores se correlaciona con una mejor supervivencia global en comparación con las pacientes tratadas con quimioterapia (capecitabina), e independientemente del subtipo intrínseco de estas pacientes.

Por tanto, los resultados sugieren que la actividad inmune del tumor en el cáncer de mama RE+/HER2- podría ser un predictor negativo de supervivencia en el tratamiento con inhibidores de CDK4/6 en combinación con terapia endocrina. *“La relevancia en la clínica es que, según estos resultados, mediante un análisis del perfil de expresión génica del tumor podríamos anticipar la identificación de aquellas pacientes que podrían beneficiarse de este tipo de terapia. Asimismo, estos resultados aumentan el conocimiento sobre la relevancia del sistema inmune en el desarrollo y tratamiento del cáncer de mama metastásico”*, subraya el doctor **Miguel Martín**.

Sin diferencias sustanciales entre jóvenes y mayores en el primer diagnóstico

Conocer las diferentes características entre pacientes jóvenes y de mayor edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad avanzada era el objetivo de un nuevo análisis del estudio **RegistEM** presentado durante el SABCS. En este trabajo se ha puesto de manifiesto la ausencia de diferencias relevantes entre los distintos grupos de edad.

Se han observado algunas diferencias estadísticamente significativas en función del subtipo tumoral, tal y como comenta la **doctora Sara López-Tarruella**, autora principal del estudio, miembro de la **Junta Directiva de GEICAM** y oncóloga del **Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid**: *“Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de afectación visceral en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo y en cuanto a la presencia de más de dos localizaciones metastásicas en*

pacientes con cáncer de mama HER2+, siendo en ambos casos mayor el porcentaje de pacientes en el grupo de mayor edad”, afirma.

Por otro lado, la especialista recalca la importancia de tener en cuenta las mutaciones de los genes BRCA, más frecuentes en jóvenes, de cara a personalizar las terapias de este grupo: *“Las pacientes jóvenes son en mayor proporción portadoras de mutación germinal en BRCA, lo que podría hacerlas candidatas a terapias guiadas por este biomarcador o a plantear su potencial participación en ensayos clínicos que evalúen tratamientos dirigidos a esta diana”,* concluye la doctora.

RegistEM es el registro más completo sobre cáncer de mama avanzado 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.

Estudio molecular del cáncer de mama asociado al embarazo

El cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE) también ha estado en el foco de las investigaciones presentadas por **GEICAM** en este SABCS. Un análisis del estudio **EMBARCAM** sobre el perfil molecular de estos tumores concluye que esta enfermedad puede considerarse potencialmente una entidad clínica y molecular diferente, con predominio del subtipo basal-like. Asimismo, se ha identificado que las pacientes con CMAE pueden presentar un fenotipo clínicamente más agresivo y con una mayor inestabilidad genética.

Uno de los investigadores principales de este estudio, el doctor **Juan de la Haba**, miembro de **GEICAM** y director de la Unidad de Mama e Investigación Clínica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, subraya la importancia de conocer el perfil molecular de este tipo de cáncer para la mejora de su tratamiento: *“Los resultados de este subestudio genético abren el camino a entender el perfil clínico y biológico del CMAE y, en consecuencia, a mejorar su manejo clínico y sus posibilidades terapéuticas”.*

Corroborada la efectividad de los criterios estandarizados

Otro de los pósteres presentados durante el SABCS ha sido el de ‘Validación de los criterios **STEEP v2.0**’, que tiene por objetivo evaluar el rendimiento de las diferentes definiciones de criterios de valoración e identificar el mejor criterio subrogado para la predicción de la supervivencia global en el entorno adyuvante en pacientes de los estudios **GEICAM** y **TRIO**, y que ha corroborado la efectividad de las reglas actuales.

*“Podemos concluir que todos los criterios de evaluación definidos en los criterios **STEEP v2.0** correlacionan bien con la supervivencia global, de modo que su uso subrogado en los ensayos clínicos de quimioterapia adyuvante parece adecuado”,* expone la **doctora Sara López-Tarruella**, autora principal del estudio, miembro de la **Junta Directiva de GEICAM** y oncóloga del **Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid**.

Este análisis ha sido realizado a partir de ocho estudios de tratamiento sistémico adyuvante con quimioterapia, en los que participaron 14.473 pacientes con una mediana de seguimiento de 115 meses. Para esta misma especialista, *“una de las fortalezas del trabajo presentado es la madurez de los datos”.*

Los criterios **STEEP** se establecieron en 2007 y proporcionaron definiciones estandarizadas de

los criterios de valoración en los ensayos clínicos de cáncer de mama en el escenario adyuvante. En 2021 fueron actualizados por parte de un panel de expertos internacionales, donde se incluyó un criterio adicional que excluía a los segundos tumores primarios no mamarios de la supervivencia libre de cáncer de mama invasivo, y parece potencialmente útil para estudios en que las toxicidades son bien conocidas y el riesgo de segundos tumores primarios pequeño.

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 67.000 mujeres y hombres. Actualmente está formada más de 900 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

José Antonio González

ALABRA

Tel. 667 752 197

joseantonio.gonzalez@alabra.es