

Aportaciones de GEICAM en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)

EL ESTUDIO DE LAS RECAÍDAS EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO MÁS FRECUENTE PERMITE DISEÑAR NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- Uno de los análisis presentados analiza el perfil mutacional de aquellos pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos (RH+) del estudio RegistEM (GEICAM/2014-03) que desarrollaron enfermedad metastásica después de la terapia endocrina adyuvante, e identifica grupos de pacientes con una enfermedad altamente agresiva, asociada a un peor pronóstico, proporcionando información sobre alteraciones genómicas tratables.
- Otro de los trabajos presentados de pacientes con cáncer de mama triple negativo del ensayo clínico GEICAM_CIBOMA concluye que la identificación del subtipo no basal mediante la valoración de una técnica de inmunohistoquímica estandarizada para un único biomarcador, la proteína *FOXC1*, muestra un valor predictivo significativo del beneficio al tratamiento con capecitabina tras la terapia neoadyuvante (antes de cirugía).
- Un nuevo análisis del Registro Nacional del Cáncer de Mama en el Varón (GEICAM/2016-04), que recopila y analiza de manera retrospectiva datos clínicos y muestras biológicas de alrededor 800 pacientes varones, concluye que el papel pronóstico del biomarcador Ki67 no es igual en la población masculina que en la femenina.
- GEICAM también ha presentado nuevos resultados de biomarcadores pronósticos y predictivos de resistencia al tratamiento con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas en pacientes con cáncer de mama RH+/HER2- temprano del estudio CARABELA (GEICAM/2019-01) y metastásico del estudio FLIPPER (GEICAM/2014-12), el subtipo de cáncer de mama más frecuente (70%).

Madrid, 06 de junio de 2024.- El pronóstico, la respuesta al tratamiento y las alteraciones genómicas en el momento de la recaída según la sensibilidad a la terapia endocrina (hormonal) adyuvante (después de cirugía) siguen siendo inciertos. El estudio presentado por el **Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama** en la reunión anual de la **Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)** por sus siglas en inglés), celebrada en Chicago del 30 de mayo al 3 de junio, analiza los datos de aquellos pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (RH+) del estudio **RegistEM (GEICAM/2014-03)** que desarrollan enfermedad metastásica durante o después de la terapia endocrina adyuvante, explorando las características clínicas, el pronóstico y las alteraciones genéticas encontradas en el ADN tumoral circulante durante la recaída de estos pacientes.

El momento de la recaída es determinante en lo que se refiere a la respuesta terapéutica y supervivencia, pues los pacientes en los que se presenta resistencia primaria (recaída en los dos

primeros años de terapia endocrina adyuvante), secundaria (tras los dos primeros años o antes del año de completar la terapia endocrina adyuvante) o con sensibilidad a la terapia endocrina (recaída tras el primer año de completar el tratamiento endocrino adyuvante), constituyen grupos clínicamente diferentes. *“Las pacientes con resistencia primaria tienen peor respuesta a la primera línea de tratamiento y peor supervivencia global que las que presentan resistencias secundarias o recaídas hormonosensibles”*, explica el **doctor Ángel Guerrero-Zotano**, investigador de **GEICAM** y oncólogo médico del Instituto Valenciano de Oncología (IVO). *“Esta clasificación de la enfermedad cuando recae, en función de la sensibilidad a la terapia hormonal adyuvante, tiene implicaciones en el pronóstico muy claras y debe ser tomada en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas y también para el diseño posterior de ensayos clínicos”*, subraya este especialista.

Asimismo, han sido identificadas en el ADN tumoral circulante de los pacientes con resistencia primaria y secundaria a terapia endocrina alteraciones genómicas asociadas a un mal pronóstico en términos de supervivencia. Se trata de alteraciones genómicas tratables, para las que se dispone de fármacos, entre las que destacan mutaciones en el receptor estrogénico (gen *ESR1*) y en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*, por sus siglas en inglés). *“Siempre hemos sabido que la vía EGFR está implicada en la resistencia a la terapia hormonal adyuvante en enfermedad avanzada, pero disponer de un mayor conocimiento nos ayudará a usar los fármacos adecuados y a seleccionar de forma correcta a los pacientes que se pueden beneficiar de estos fármacos”*, señala el **doctor Ángel Guerrero-Zotano**.

RegistEM es el primer registro de cáncer de mama avanzado en España a gran escala, puesto en marcha por **GEICAM**. Es un estudio retrospectivo y prospectivo que analiza datos clínicos, anatomopatológicos y de tratamiento recogidos en la práctica clínica de pacientes con cáncer de mama avanzado (localmente avanzado no resecable o metastásico) tras una recaída de la enfermedad después de terapia para cáncer de mama localizado o como primer diagnóstico. En esta investigación participan 38 hospitales españoles que aportan datos de más de 2.000 pacientes.

Información predictiva del beneficio de la capecitabina en cáncer de mama triple negativo

En la reunión anual de ASCO también se han presentado nuevos datos del ensayo clínico **GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01**, que evidenció la necesidad clínica de identificar subgrupos de pacientes con cáncer de mama triple negativo - el más agresivo, de peor pronóstico y con menos opciones terapéuticas- que realmente puedan beneficiarse de tratamientos aprobados para esta enfermedad. Análisis previos en pacientes de este estudio demostraron un beneficio clínico en el uso de capecitabina tras completar la quimioterapia (neo)adyuvante en aquellas pacientes con tumores triple negativos de subtipo no basal (el 26% del total de pacientes del estudio **GEICAM_CIBOMA**).

Los nuevos resultados presentados en ASCO confirman la importancia de la identificación de este subgrupo de pacientes en la selección de su tratamiento estándar, además de que aportan resultados sólidos sobre el potencial de *FOXC1* como biomarcador único para identificar el subtipo no basal y para predecir este beneficio clínico de la capecitabina tras el tratamiento neoadyuvante estándar.

La identificación de este subtipo mediante una técnica de inmunohistoquímica, estandarizada, para la detección de un único biomarcador, la proteína *FOXC1*, permite discriminar de forma robusta qué pacientes presentan un tumor triple negativo de subtipo basal y no basal. *“Más allá*

de la identificación de un subtipo basal/no-basal en cáncer de mama, nuestros resultados aportan una información predictiva robusta del beneficio de la capecitabina en cáncer de mama triple negativo”, detalla el patólogo **Federico Rojo**, responsable de Patología Molecular en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y miembro de **GEICAM**.

El **doctor Miguel Martín**, presidente de GEICAM y otro de los investigadores principales de este trabajo, considera que *“estos resultados son muy relevantes para adaptar potencialmente el estándar de tratamiento del subgrupo específico de subtipo no basales, mediante su identificación a través de un test de evaluación de FOXC1 por inmunohistoquímica, muy fácil de incluir en el diagnóstico clínico habitual”*.

Diferencias predictivas en el cáncer de mama en varón

Nuevos datos presentados en esta cita científica del **Registro Nacional de Cáncer de Mama en el Varón (GEICAM/2016-04)**, impulsado por **GEICAM**, indican que el Ki67 (biomarcador de proliferación) no es igual como factor pronóstico en la población masculina que en la femenina. *“Los tumores luminales o con receptores hormonales positivos (RH+), que en hombres representan una inmensa mayoría de los casos, no tienen la misma biología que los de las mujeres; Ki67, que es un biomarcador validado para el cáncer de mama femenino, no parece serlo en cuanto a su valor pronóstico en el cáncer de mama masculino”*, señala el **doctor Ander Urruticoechea**, director científico en Onkologikoa, investigador principal del estudio y vicepresidente de **GEICAM**.

Considera que este hallazgo puede ayudar en la búsqueda de otros factores predictivos para el cáncer de mama en el varón: *“Este registro nos va a permitir descubrir otros determinantes biológicos que distingan dentro de esta gran población del 90% de los pacientes varones con cáncer de mama con receptores hormonales positivos otros biomarcadores distintos a Ki67, y así poder discriminar entre los grupos pronósticos que pueden tener un tratamiento distinto”*, añade.

El Registro Nacional de Cáncer de Mama en el Varón es una iniciativa pionera en España que recopila y analiza de manera retrospectiva datos clínicos y muestras biológicas de alrededor 800 pacientes. Con la participación de aproximadamente 60 hospitales, el objetivo del registro es contar con una evidencia más contrastada sobre cómo se está abordando el cáncer de mama en varones y generar un biobanco de tejido para estudiar molecularmente esta patología en ellos.

Valor predictivo de biomarcador en tratamiento con inhibidores de CDK4/6

Durante la reunión anual de ASCO se presentaron los resultados del análisis del estudio **CARABELA (GEICAM/2019-01)**. Revela que en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (RH+) y HER2 negativo y altos niveles de proliferación (Ki67 \geq 20%), el tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia (letrozol) combinado con el inhibidor de CDK4/6 (abemaciclib) sin quimioterapia no alcanza una respuesta patológica en términos de carga tumoral residual comparable a la de la quimioterapia estándar.

En concreto, el trabajo estudia el valor predictivo del biomarcador Ki67 (biomarcador de proliferación) antes y durante la terapia neoadyuvante y el índice sobre el riesgo de recaída mediante el análisis genético Oncotype DX Breast Recurrence Score[®], para poder seleccionar a las pacientes que se beneficiarán o serán resistentes al tratamiento y estudiar los mecanismos de evasión de las células tumorales al tratamiento con la combinación de letrozol y abemaciclib.

Los resultados indican que los pacientes con tumores altamente proliferativos con un índice Ki67 superior al 40% o aquellos con un índice de recaída elevado (superior a 25) tienen mejores tasas de respuesta patológica cuando se tratan con quimioterapia, y sugieren que el tratamiento sistémico solamente con letrozol más abemaciclib puede ser insuficiente. Por el contrario, se ha observado que aquellas pacientes con tumores con niveles de Ki67 inferiores al 40% y, especialmente, aquellas con un índice de recaída por debajo de 25, muestran tasas de respuesta patológica similares a las de las tratadas con quimioterapia.

“Estos hallazgos del CARABELA pueden sugerir que quizás podríamos prescindir del uso de la quimioterapia en pacientes con bajos niveles de proliferación o una firma Oncotype DX Breast Recurrence Score por debajo de 25, independientemente del estadio anatómico, es decir, de cómo de grandes sean los tumores. Esta es una hipótesis de trabajo que debemos confirmar en futuros estudios”, concluye el **doctor Ángel Guerrero-Zotano**.

Biomarcadores para predecir la progresión de la enfermedad

El **Grupo** también ha presentado resultados de dos análisis traslacionales del estudio **FLIPPER (GEICAM/2014-12)**, un ensayo clínico fase II que ha demostrado el beneficio de administrar palbociclib (inhibidor de CDK4/6) junto a la terapia endocrina (fulvestrant) como primera línea de tratamiento en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos (RH+) y HER2 negativo, sensible a la terapia endocrina.

“Sin embargo, existe un porcentaje importante de pacientes, hasta un 30%, que son resistentes a este tratamiento, mostrando una rápida progresión de la enfermedad; por tanto, es prioritario buscar biomarcadores que permitan identificar a estas pacientes que no se benefician de la utilización de la combinación de fulvestrant con palbociclib, para ofrecer alternativas terapéuticas que puedan resultar más eficaces en este contexto”, expresa el **doctor Rojo**, investigador principal del análisis. Precisamente estos dos estudios traslacionales cuyos resultados se han expuesto durante la reunión responden al objetivo global de identificar nuevos biomarcadores predictivos de resistencia al tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico RH+ HER2-, el subtipo de cáncer de mama más frecuente (70%).

Para ello, se ha empleado la técnica de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés) de muy alta sensibilidad, cubriendo los genes más frecuentemente alterados en cáncer de mama (*PIK3CA*, *ESR1*, *TP53*, *AKT1*, *KRAS* y *ERBB2*), en muestras de plasma obtenidas de las pacientes del ensayo **FLIPPER** sobre ADN tumoral circulante (biopsia líquida). *“Hemos demostrado que la detección de al menos dos mutaciones en los genes estudiados correlaciona con una rápida progresión al tratamiento con fulvestrant y palbociclib, peor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, así como una peor respuesta clínica, siendo marginal el efecto observado en la rama control con fulvestrant y placebo del estudio”,* detalla este experto. Las mutaciones detectadas en los genes *TP53* y *PIK3CA* son las principales responsables de este mal pronóstico, lo que indica que pueden jugar un papel en la resistencia al tratamiento con la combinación de fulvestrant y palbociclib.

Por tanto, según el **doctor Rojo**, *“el análisis ha demostrado que la utilización de una NGS de alta sensibilidad, que puede ser implementada en muchos de los laboratorios asistenciales de nuestro Sistema Nacional de Salud, garantiza una elevada capacidad de detectar alteraciones en plasma, incluso a muy baja frecuencia en sangre”*.

El segundo análisis del estudio **FLIPPER** presentado en ASCO también se dirige hacia la búsqueda de biomarcadores en sangre para identificar a pacientes con riesgo de progresión precoz y predecir el beneficio de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas, que sean de fácil determinación, que puedan incorporarse en la práctica clínica y utilizarse en el diseño de ensayos de manera más racional, según el **doctor Joan Albanell**, jefe del servicio de Oncología del Hospital del Mar de Barcelona y miembro de **GEICAM**. Los resultados indican que los niveles basales de actividad enzimática de timidina kinasa (TKa) plasmática, biomarcador de proliferación tumoral, antes y durante la terapia, pueden predecir la eficacia de añadir palbociclib al tratamiento con fulvestrant y se asocian con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Así, el grupo de pacientes con niveles basales elevados (>250DuA) de TKa tuvo una supervivencia libre de progresión y supervivencia global significativamente peores que el grupo de mujeres con niveles bajos de TKa. Además, *“las pacientes que experimentaron una progresión precoz, en los primeros 12 meses, presentaban niveles de actividad TK basales o a las 12 semanas de tratamiento significativamente elevados”*, afirma el **doctor Albanell**.

Es la primera vez que se valida el valor pronóstico del test TKa (Divitum TKa assay, Biovica), que cuenta con el respaldo de la FDA y el certificado CE en Europa, en un ensayo clínico aleatorizado con terapia hormonal más un inhibidor de CDK4/6, lo que añade robustez a los datos. Por otro lado, *“apunta a que podemos empezar a identificar las pacientes con más riesgo de progresión precoz, y a aquellas que podrían beneficiarse más añadir palbociclib al tratamiento”*, concluye.

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 160 estudios en los que han participado más de 67.000 mujeres y hombres. Actualmente está formada 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