

## RESUMEN DE LO MÁS RELEVANTE DEL CONGRESO INTERNACIONAL SAN ANTONIO 2021 (SABCS)

FUNDACION SOLTI imparte su TALLER DE FORMACION PARA PACIENTES CON CANCER DE MAMA DEL 2022 en el que se repasarán conceptos clave para entender mejor el cáncer de mama. Solti es un GRUPO ACADEMICO con más de 25 años de trayectoria, dedicado a promover y llevar a cabo investigación clínica en cáncer, mayoritariamente de mama, pero no de forma exclusiva. Está formado por más de 400 socios, especialistas en diversas disciplinas, no solo oncólogos sino también radiólogos especialistas en anatomía patológica, distribuidos en más de 80 hospitales, ubicados en su mayoría en España, pero también en Portugal, Francia e Italia.  
COORDINADORA: DRA MONTSE MUÑOZ (HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA)

Una de las cosas que más os interesa es estar al día de las novedades sobre el cáncer de mama. En este Primer Taller se hablará de las principales novedades que se han presentado en el congreso mundial de cáncer de mama que se celebra cada año en San Antonio, en Texas (EEUU), entre el 8 y 12 de diciembre de este pasado año.

**PRIMERA CHARLA: DRA MONTSE MUÑOZ:** Nos contará las principales novedades en enfermedad precoz, localizada, es decir, cuando la paciente presenta una tumoración únicamente localizada en el pecho y como máximo afectando los ganglios loco regionales.

### INDICE DE ESTUDIOS

- **PACIENTES CON TUMORES TRIPLE NEGATIVO**
  - o **INMUNOTERAPIA**
  - o **BIOPSIA LIQUIDA**
- **PACIENTES CON TUMORES HORMONALES + Y HER2 –**
  - o **INHIBIDORES DE LA AROMATASA FRENTE A TAMOXIFENO**
- **METFORMINA**
- **PACIENTES CON MUTACIONES HEREDITARIAS EN BRCA 1 Y BRCA 2**

### - **PACIENTES CON TUMORES TRIPLE NEGATIVO (RECORDEMOS, EN ESTADIOS INICIALES)**

#### o **INMUNOTERAPIA**

Fármacos que se pueden enganchar y bloquear tanto al receptor del linfocito, de la célula del sistema inmunitario, como el receptor de la célula tumoral, de manera que no se produzca esta unión y que por tanto no se produzca este aviso de las células tumorales al linfocito de: “cuidado, no me mates, que yo no soy una célula para destruir”. Por lo tanto, hay que intentar activar este sistema que la célula del tumor, la célula neoplásica, puede utilizar para protegerse del sistema inmunoterapia.

Estudio de 1.174 pacientes, tanto con ganglios positivos como con ganglios negativos, pero todas ellas con un tamaño de riesgo, mayor a 2 cm. Escogidas al azar, una parte de los pacientes recibirá el tratamiento de inmunoterapia, que en este caso es el agente **PEMBROLIZUMAB**, y a la otra parte se las administrará placebo. Por supuesto a todas ellas se las administrará quimioterapia. Hoy en día no hay ningún estudio que únicamente de placebo. Una vez administrado todo ese tratamiento previo a la cirugía, es en la cirugía donde nos damos cuenta de si hay una buena respuesta al tratamiento, porque vamos a ver la desaparición absoluta o no del tumor. Las pacientes que recibieron PEMBROLIZUMAB antes de la cirugía, lo continuarán hasta completar un año. Cuando administramos la quimioterapia con PEMBROLIZUMAB, los resultados del ensayo son los siguientes:

En ganglios negativos evitamos la recaída a los 3 años en un 8% y en ganglios positivos en un 9%. En cuanto a muerte por enfermedad, vemos una disminución en un 7% en ganglios negativos y en un 10% en ganglios positivos.

**Aún no tenemos la aprobación de este medicamento en nuestro país, pero hay numerosos ensayos clínicos en diferentes estudios.** La parte negativa, es que hay un coste en toxicidad. Vemos aumentado las toxicidades en inmunoterapia con PEMBROLIZUMAB, ya que de alguna forma lo que estamos haciendo es facilitar la respuesta del sistema inmunitario (el fármaco hace de puente entre la célula del sistema inmune y la célula tumoral). Esa respuesta queremos que sea contra el tumor, pero a veces también es contra órganos de nuestro sistema que no tienen enfermedad. Vemos fallos en la función del tiroides, reacciones importantes en la piel, pérdidas de función de la glándula super renal que es muy importante en la capacidad de síntesis de corticoides. Están trabajando mucho en ellas.

#### o **BIOPSIA LIQUIDA**

No es que sea un estudio que se haya presentado muy interesante, pero sabemos que es un tema sobre el que queréis saber más. Tenemos la noción de que las células tumorales navegan por el torrente sanguíneo desde el s. XIX en pacientes con enfermedad muy avanzada. No es la

técnica ideal, porque lo que estamos buscando en la sangre cuando hacemos una biopsia líquida, si buscáramos realmente únicamente células tumorales, encontraríamos muy poquitas, es verdad que el tumor se disgrega, tiene muy cerca pequeños vasos por los que se puede filtrar, pero lo que se filtra más frecuentemente son trocitos de ADN que entran con mucha mayor facilidad a la sangre, igual que el ADN de células normales que también entran a la sangre y que circulan y se pueden detectar.

¿Qué es lo que nos interesa de esta prueba entonces? Pues que podemos separar las células del ADN que puede estar circulando y en este ADN estudiar mutaciones que ahora son importantes pero que en el futuro serán aún mucho más, dado que podría significar el poder prescindir de biopsias de lesiones metastásicas para dirigir tratamientos de una forma más específica, porque podríamos obtener esa información tan sólo con un análisis de sangre. Y por supuesto si estudiamos la célula tumoral circulante también podemos ver cambios y modificaciones en las proteínas que nos pueden ser muy útiles.

Estudio de 208 pacientes, que ya habían finalizado su tratamiento inicial. Primero identificaban mutaciones del tumor, y después hacían un seguimiento de la presencia o no de las mutaciones en la sangre. Si esas mutaciones específicas del tumor se encontraban en la sangre significaba evidencia de enfermedad.

De las 208 pacientes, únicamente en 45 se detectaron en la sangre las mutaciones del tumor previo, y se les propone un estudio randomizado 2 a 1, al azar. A 32 pacientes se les administra un tratamiento de inmunoterapia y a 14 pacientes se las mantiene en observación. Todas ellas eran de moderado y elevado riesgo. A 23 de las 32 pacientes, antes de comenzar el estudio, se les diagnostican metástasis, con lo que dejan atrás el estudio, ya que el estudio estaba enfocado a tratar enfermedad residual microscópica. Si detectamos en ese momento metástasis, tienen que comenzar un tratamiento dedicado a esas metástasis ya macroscópicas. De las 9 que quedaron, 4 pacientes declinaron el tratamiento, así que solo 5 pacientes empezaron el PEMBROLIZUMAB. Por eso no es un estudio importante dado que no hay una gran conclusión clínica. De las 5 que empezaron, 4 pararon por progresión o por toxicidad, y solamente una continuó en tratamiento.

- **PACIENTES CON TUMORES CON RECEPTORES HORMONALES + Y HER2 – (también conocidos como tumores hormono sensibles o tumores luminales)**

Son las pacientes más frecuentes, aproximadamente el 70% de pacientes con cáncer de mama tienen tumores que pertenecen a este subgrupo. Ahora nos vamos a dedicar a las pacientes que reciben tratamientos hormonales y que son jóvenes premenopáusicas.

El tratamiento hormonal, muchas veces, cuando el riesgo es suficiente, conlleva la supresión de la función ovárica mediante la administración de fármacos normalmente inyectables, ya que los estrógenos, que son las hormonas femeninas, entran con mucha facilidad en las células del tumor para activar su crecimiento. Por tanto, parte del tratamiento de estas pacientes va a ser desde luego eliminar los estrógenos. En las pacientes jóvenes, la eliminación de los estrógenos va a pasar por la castración química (estas inyecciones van a dejar los ovarios en reposo sin sintetizar estrógenos). En pacientes que ya son menopáusicas o bien se les ha suprimido la función ovárica, pasará por administrar los inhibidores de la aromatasa que van a suprimir la síntesis de estrógenos. El tamoxifeno es un “falso estrógeno” que engaña a la célula tumoral y no la permite crecer.

o **INHIBIDORES DE LA AROMATASA FRENTE A TAMOXIFENO**

¿Vale la pena dar inhibidores de la aromatasa a pacientes premenopáusicas que ya están posmenopáusicas gracias a los fármacos? Esto es lo que se planteó en el siguiente estudio.

Estudio de 7030 pacientes (pacientes de 4 estudios diferentes), se observó que tanto el índice de recaída como el de recaída a distancia (metástasis) es menor con los inhibidores de aromatasa frente a las pacientes que reciben tamoxifeno, pero no hay diferencia en el índice de muertes. Este estudio demuestra que los inhibidores de la aromatasa son más eficaces que el tamoxifeno, pero hay que ver si ese aumento de toxicidad compensa.

Los inhibidores de la aromatasa (la aromatasa es una enzima que es responsable de un paso fundamental en la biosíntesis de los estrógenos), son mucho más tóxicos que el tamoxifeno. Van a producir esa sensación de envejecimiento de la que todas habláis, alteración del deseo sexual, de la vida sexual, sequedad vaginal, sofocaciones, sensación de lentitud de pensamiento, y también van a aumentar un poquito el que las pacientes muestren fracturas.

- **PACIENTES CON MUTACIONES HEREDITARIAS EN LOS GENES BRCA 1 Y BRCA 2**

¿Cuándo podemos utilizar en estadios iniciales el tratamiento con OLAPARIB? El **OLAPARIB** es un inhibidor de PARP, fármaco que bloquea las proteínas (denominadas PARP) que ayudan a reparar el ADN dañado.

Cualquier célula normal tiene miles de lesiones prácticamente cada hora que repara sin demasiado problema. Pero cuando hay un déficit de BRCA1 o BRCA2, esta reparación que en

condiciones normales sería sencilla, puede tener problemas. Si encima a estas pacientes las tratamos con inhibidores de PARP (que es otro mecanismo de reparación), y dejamos a estas pacientes que ya tienen problemas para reparar su ADN por causa de su alteración de BRCA, sin el otro sistema de reparación que es el PARP, podemos conseguir casi lo contrario de lo que pretende la enfermedad, podemos conseguir que esa célula tumoral muera porque el déficit en reparar su propio ADN es demasiado grande.

**ESTUDIO OLYMPIA** demostró esto.

Se realizó con pacientes con tumor localizado, que habían finalizado ya el tratamiento que debían recibir (quimioterapia), y con receptores hormonales positivos o negativos, pero HER2-, y que después de la cirugía, recibían OLAPARIB (inhibidor de PARP) o no (placebo) durante un año. Los resultados de este estudio se publicaron en el New England. Hay un índice menor de recaída en pacientes tratadas con OLAPARIB e incluso hay una diferencia (aunque muy pequeña) de fallecimientos por la enfermedad.

#### - **METFORMINA**

Para todo tipo de pacientes de cáncer de mama sin definir subgrupo.

La METFORMINA es un fármaco que se utiliza para evitar las subidas de azúcar de las pacientes diabéticas, pero también tiene una influencia sobre el crecimiento o la proliferación tumoral interviniendo en el proceso de crecimiento tanto de las células normales como de las neoplásicas (Ki 67, crecimiento tumoral). También se relaciona con la disminución del peso.

Es un estudio canadiense cuyo objetivo era reducir el riesgo de recaída. Cuando las pacientes recibían todo el tratamiento que les tocaba (quimioterapia, tratamiento-her2, hormonoterapia, cirugía, radioterapia), una vez finalizado, entonces eran randomizadas de forma que unas pacientes recibían METFORMINA, y otras pacientes placebo, todas durante 5 años. Supuso 10 años de estudio, comenzó en el 2010. No se dieron diferencias significativas ni en pacientes con tumores hormono sensibles ni en pacientes con tumores triple negativo, sí en cambio se dieron diferencias significativas en las pacientes con tumores HER2+, a favor de la metformina, pero no en todas ellas, sólo en un subtipo determinado, en aquellas que tenían el alelo C, que parece que es una alteración del ADN, que está relativamente presente en la población, aproximadamente en un 40-50%, con un subtipo determinado. El problema es que a día de hoy (desde el año 2010 que se inició el estudio) se ha avanzado mucho en tratamientos para pacientes con tumores HER2+, con lo que los tratamientos que actualmente están recibiendo las pacientes con HER2+ no son los tratamientos que se administraban en el año 2010, con lo que habría que hacer de nuevo el estudio de la metformina teniendo en cuenta los tratamientos actuales. Complicado.

#### - **CONCLUSIONES:**

- Resultados positivos para la inmunoterapia (**PEMBROLIZUMAB**) en pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadios localizados.
- Posibles aplicaciones en el futuro de la biopsia líquida.
- Mayor eficacia de los inhibidores de la aromataasa, pero el tamoxifeno es un fármaco útil.
- La metformina no es útil en la gran mayoría de las pacientes.
- Las pacientes con mutaciones hereditarias de BRCA ½ se benefician de añadir un inhibidor de PARP, el **OLAPARIB**, al tratamiento.
- **AÚN NO TENEMOS ACCESO AQUÍ EN ESPAÑA NI AL PEMBROLIZUMAB NI AL OLAPARIB PARA PACIENTES EN ESTADIOS INICIALES.**

**SEGUNDA CHARLA: DR RODRIGUEZ SANCHEZ BAYONA ONCOLOGO-MEDICO (HOSPITAL 12 DE OCTUBRE) E INVESTIGADOR EN EL CNIO): Nos resumirá las principales novedades en pacientes con tumores avanzados, pacientes con metástasis de cáncer de mama.**

#### **INDICE DE ESTUDIOS**

- **CANCER DE MAMA LUMINAL (HORMONOSENSIBLE)**
  - o **NUEVOS SERD, INMUNOTERAPIA**
- **CANCER DE MAMA HER2**
  - o **TRASTUMAZUMAB-DERUXTECAN**
  - o **NUEVAS TERAPIAS ANTI-HER2**
  - o **TRIPLE POSITIVO**
- **CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO**
  - o **INMUNOTERAPIA Y COMBINACIONES**

## - **CANCER DE MAMA LUMINAL (HORMONOSENSIBLE)**

### **ESTUDIO MONALEESA**

TRATAMIENTO CON **RIBOCICLIB** EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO HORMONOSENSIBLE. El ribociclib pertenece a una clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la quinasa. Actúa al bloquear la acción de una proteína anormal que envía señales a las células del cáncer para que se multipliquen.

Cuando se ha analizado cómo podemos clasificar de manera molecular el cáncer de mama, se ha visto que hay diferencias incluso dentro de un mismo tipo de cáncer de mama, como puede ser el hormono sensible. Se ha visto que hay todo un espectro de tipo de tumores dentro del mismo tipo molecular, que podría responder de diferente manera al tratamiento hormonal.

Los tumores los hemos clasificado (molecularmente) en base a la INMUNEHISTOQUIMICA: Lo que hace el patólogo cuando recibe una biopsia, hace una serie de tinciones para ver si el tumor tiene o no receptores hormonales, tiene o no, receptores HER2. Así se clasifican en cuatro tipos:

- TUMORES HORMONOSENSIBLES TIPO A: Los más dependientes de hormonas.
- TUMORES HORMONOSENSIBLES TIPO B: No dependen tanto de las hormonas, aunque siguen siendo luminales.
- TUMORES HER2: Tienen en la membrana, en la superficie de la célula, esa proteína HER2 que es como un estímulo más de crecimiento que tiene esa célula, lo tienen aumentado.
- TUMORES TRIPLES NEGATIVOS

Esta clasificación, que se hace en base a lo que el patólogo ve haciendo una serie de tinciones, lo único que detecta es lo que pasa en la superficie de la célula, pero, ¿qué es lo que pasa dentro de la célula? Esto es lo que se llama hacer un **SUBTIPO por PAM 50**. Un PAM 50 es un tipo de estudio que analiza 50 genes, estudiar en mayor profundidad la célula, y vemos que tumores que en un primer vistazo parecían tumores muy hormono sensibles, hay algunos que expresan genes que no dependen tanto de hormonas, es decir, que hay tumores que por dentro son más heterogéneos de lo que parecen a priori.

Este estudio complementario PAM 50 nos permitiría saber qué pacientes se van a beneficiar más del tratamiento con ribociclib.

**NUEVOS SERD** (Destructor selectivo del receptor de estrógenos).

El receptor de estrógenos que está dentro de la célula, nosotros podemos bloquear la acción de las hormonas, bloqueando los estrógenos, o bloqueando el receptor al que se une.

**FULVESTRANT (Inyectable intramuscular)**

En investigación vamos a encontrar fármacos que sustituyan al FULVESTRANT, y que en vez de tener que ser pinchados, se puedan tomar en pastillas.

**ORALES: ELACESTRANT, GIREDESTRANT, AMCENESTRANT, CAMIZESTRANT**

**ESTUDIO EMERALD**

Se randomizaba a las pacientes con tumores hormono sensibles que ya habían recibido tratamientos previos, de manera que a la mitad de ellas se la administraba el nuevo SERD, el **ELACESTRANT**, y a la otra mitad se le daba tratamiento endocrino convencional. Se observó que todas las pacientes se beneficiaban del ELACESTRANT, incluso en aquellas con tumores con mutaciones del receptor de estrógenos (ESR1)4. Estas mutaciones aparecen muchas veces como respuesta a los tratamientos oncológicos. En cuanto a la tolerabilidad, en algunos aspectos mejora respecto del FULVESTRANT, pero en otros (náuseas, cansancio), como todos los tratamientos en pastillas, empeora.

**ESTUDIO COOPERA y ESTUDIO LIDERA**

Estos SERD son tan prometedores, que no sólo se consideran para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, sino también para el cáncer de mama localizado (estudios en marcha, tanto antes como después de operar, pero que aún están por ver los resultados).

**ESTUDIO SERENA-6 (lo tienen en el hospital 12 de octubre)**

Pacientes que ya están en tratamiento hormonal como puede ser el Letrozol, y fármacos como el Palbociclib o Abemaciclib, y se hace biopsia líquida y se estudia esta mutación en el receptor de estrógenos que se puede encontrar en la sangre, para esas pacientes que tengan esta mutación, se puede sustituir el Letrozol por uno de estos nuevos SERD. Estos estudios están en marcha.

**ESTUDIO NIMBUS**

Se ha visto que el beneficio de la Inmunoterapia con NIVOLUMAB + IPILINUMAB (anticuerpos), en pacientes con tumores hormono sensibles es menor que en pacientes con tumores triple negativo.

Se ha visto que a mayor TMB, más posibilidades de beneficio de inmunoterapia. TMB: número de mutaciones que tiene un tumor.

## - **CANCER DE MAMA HER2**

El **TRASTUZUMAB-DERUXTECAN** consiste en sumar al Trastuzumab (que es un anticuerpo dirigido frente a la proteína HER2), unas gotitas de quimioterapia. El fármaco es tan inteligente, que engaña a la célula, la célula no lo percibe como dañino, y se une este receptor HER2, la célula tumoral lo introduce en su interior, y es cuando está dentro de la célula, cuando se libera la quimioterapia (es como un caballo de Troya). Es un mecanismo de acción muy específico, muy activo y de gran potencia.

#### **ESTUDIO DESTINITY - BREAST-03**

Se presentó ya en el congreso europeo, pero en San Antonio se presentaron actualizaciones. Ha traído resultados espectaculares ya que redujo en un 72% el empeoramiento de la enfermedad con el TRASTUZUMAB-DERUXTECAN frente al fármaco que se viene administrando denominado T-DM1.

Destacar que también las pacientes con metástasis cerebrales (que por desgracia es algo muy frecuente en pacientes con cáncer de mama HER2), se beneficiaron de este fármaco. Un 28% (casi una de cada 3 pacientes), tuvieron una respuesta completa a nivel cerebral, es decir, las lesiones cerebrales desaparecieron.

#### **NUEVAS TERAPIAS ANTI-HER2**

##### **ESTUDIO PHOEBE**

Se ha presentado el fármaco oral **PYROTINIB**, reduce en un 61% el riesgo de progresión comparado con LAPATINIB.

#### **CANCER DE MAMA TRIPLE POSITIVO**

##### **ENSAYO PATRICIA (RED SOLTI)**

Para estas pacientes que tienen un cáncer de mama HER2, pero que por PAM 50 vemos que la célula depende de estrógenos, intentamos potenciar el tratamiento hormonal con **PALBOCICLIB**.

#### **- CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO**

##### **- INMUNOTERAPIA Y COMBINACIONES**

Se ha visto que el **PEMBROLIZUMAB**, que funciona muy bien para el cáncer de mama localizado, también funciona bien para pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio avanzado, que no han sido diagnosticadas en un estadio inicial del tumor y por tanto aún no han recibido tratamiento previo.

##### **ESTUDIO KEYNOTE-355**

Se trató a las pacientes con QUIMOTERAPIA y PEMBROLIZUMAB. La quimioterapia entra dentro de la célula tumoral y la "rompe". Al romper las células, éstas liberan proteínas (las células de nuestro cuerpo básicamente contienen agua, azúcar y proteínas). El sistema inmune reconoce estas proteínas y responde. Si yo combino un tratamiento que rompe las células (quimioterapia) con un tratamiento que estimula a mi sistema inmune a reconocer las proteínas (pembrolizumab), pues es una relación muy sinérgica, entre ellos se potencian.

¿TODOS LOS TUMORES RESPONDEN IGUAL A LA INMUNOTERAPIA?

Los oncólogos muchas veces pedimos al patólogo que estudie el PDL1, que es esa comunicación que tiene la célula tumoral con el sistema inmune. Si es POSITIVO, quiere decir que nuestro sistema inmune está muy al tanto, expectante, para encontrar el momento perfecto para atacar a la célula tumoral. En cambio, si es NEGATIVO, quiere decir que nuestro sistema inmune está pasando por delante de nuestra célula tumoral y no es capaz de ver.

Conforme va aumentando el PDL1, el PEMBROLIZUMAB es más efectivo.

##### **ESTUDIO IMPASSION-131**

En este estudio se ha utilizado otro anticuerpo, que no es el pembrolizumab sino el **ATEZOLIZUMAB** en combinación con la quimioterapia.

##### **ESTUDIO BEGONIA**

Se han probado distintas combinaciones: qué pasa si combino inmunoterapia con quimioterapia con un fármaco oral, o si solo doy quimio más inmunoterapia, o si solo doy quimio más el fármaco oral.

Precio a pagar: cuantos mas fármacos combino, más efectos secundarios tendremos, lo que puede impactar mucho en nuestra calidad de vida.

#### **- CONCLUSIONES**

- En los tumores luminales, la clasificación por PAM 50 es importante de cara a elegir el mejor tratamiento.
- Los nuevos SERD, ofrecen una alternativa de tratamiento oral eficaz. Actualmente **ELACESTRANT, GIREDESTRANT, AMCENESTRANT, CAMIZESTRANT** no están disponibles. No se pueden prescribir de manera habitual en consulta, sólo se pueden acceder a ellos vía ensayo clínico.
- **TRASTUZUMAB – DERUXTECAN** tiene una gran actividad en cáncer de mama HER2. Actualmente, no está disponible de manera generalizada.
- El triple negativo sigue siendo el tipo de cáncer de mama que más se beneficia de la inmunoterapia.