

CRISTINA SAURA, ONCÓLOGA MÉDICA DEL GRUPO DE CÁNCER DE MAMA Y MELANOMA DEL VHIO

“ESTAMOS EMPEZANDO A TIPIFICAR EL TUMOR Y A ESTUDIAR SI HAY ALGÚN GEN QUE NOS AYUDE A DECIDIR EL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE”



El HER2 positivo afecta aproximadamente a un 12% de las pacientes que padecen cáncer de mama. Es uno de los tumores más agresivos, aunque en los últimos años la ciencia ha logrado grandes progresos en la mejora de la supervivencia. La aprobación de un nuevo fármaco, actualmente en fase de estudio, podría cambiar el tratamiento estándar de este tipo de cáncer.

Un estudio publicado en *Journal of Clinical Oncology* demuestra que la combinación de dos fármacos (neratinib y capecitabina) es eficaz en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo que han progresado a tratamientos aprobados previamente. Esta combinación ofrece una nueva alternativa de tratamiento para pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo, que se había hecho resistente a tratamientos previos con **trastuzumab** y **lapatinib**, y se apunta como una potencial tercera línea de tratamiento para estos pacientes. La experiencia positiva adquirida en este ensayo, liderado por el **Grupo de Cáncer de Mama y Melanoma del VHIO**, ha propiciado un estudio internacional de fase III, que ya está en marcha, para comparar de forma directa los resultados de la combinación de neratinib más capecitabina con lapatinib más capecitabina (terapia actualmente aprobada en este contexto), dirigidas a pacientes con este tipo de cáncer de mama avanzado. Este estudio de fase III está coliderado por la doctora **Cristina Saura**, *oncóloga médica del Grupo de Cáncer de Mama y Melanoma del VHIO*, liderado por el Dr. **Javier Cortés** y por el Dr. **José Baselga**, *Director Médico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York* como coinvestigador principal. Hablamos con Cristina Saura, quien nos pone al día de los principales tratamientos farmacológicos para el tratamiento del tumor HER 2 positivo en pacientes con cáncer de mama. *“Aprobados en el mercado tenemos el herceptin, después llegó un segundo fármaco, el lapatinib, y recientemente se ha aprobado el pertuzumab. Estos tres medicamentos suponen tres maneras de atacar a la proteína HER 2 positivo, la encargada de dirigir el crecimiento de estos tumores”*.

Buscando nuevas estrategias anti-HER 2

El oncogén HER 2 positivo en las mujeres con cáncer de mama tiene un papel determinante en el desarrollo y progresión más agresivo de la enfermedad y aun peor pronóstico. *“El pronóstico depende mucho del momento en el que se diagnostique. En los últimos años se están descubriendo muchos tratamientos que mejoran su supervivencia”*, afirma Saura.

El Grupo de Cáncer de Mama y Melanoma del VHIO ha liderado un estudio internacional preliminar de fase I y II que ha servido como base de un nuevo ensayo fase III que ya se ha puesto en marcha y que podría llevar a la aprobación de un nuevo tratamiento para pacientes con cáncer de mama avanzado HER 2 positivo. *“En la fase I del estudio intentamos conseguir la dosis óptima de combinación del neratinib con una quimioterapia que se llama capecitabina. Una vez descubierta la dosis, la fase II ha consistido en tratar a más pacientes con cáncer de mama para ver su actividad. Lo interesante es que la empresa estadounidense que tiene la patente de este fármaco, **Puma Biotechnology**, ha decidido llevar a cabo el estudio de fase III comparando la combinación de neratinib más capecitabina con lapatinib con capecitabina”*, explica la Dr. Saura. Según opina la Doctora Saura, el mayor avance logrado hasta ahora en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo es

Cristina Saura Manich se licenció en Medicina por la Universidad de Barcelona (UB). Empezó a trabajar como médico interno residente de Oncología en el Hospital Vall d’Hebron bajo la dirección del Doctor José Baselga hasta ser médico adjunto en la Unidad de mama del mismo hospital. En 2007 presentó su trabajo de suficiencia investigadora bajo el título “Programa de detección precoz de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo: experiencia piloto de seguimiento con mamografía y resonancia magnética mamaria”, con calificación de sobresaliente. Actualmente, está realizando la Tesis Doctoral en la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) sobre el tratamiento del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo. Ha participado en numerosos ensayos clínicos en el campo del cáncer de mama, y actualmente se encuentra inmersa en estudios internacionales con fármacos para el tratamiento del cáncer de mama.

Pertuzumab consigue reducir en un 34% el riesgo de muerte

Pertuzumab, comercializado por Roche con el nombre de Perjeta, fue autorizado en 2013 por la Agencia Europea del Medicamento como tratamiento para el cáncer de mama HER2 positivo combinado con quimioterapia, consiguiendo reducir en un 34% el riesgo de muerte. Se trata de un nuevo anticuerpo para este tumor en fases avanzadas que, según los oncólogos españoles, sería una de las innovaciones terapéuticas más relevantes en más de 10 años.

La decisión de la EMA para la aprobación de este medicamento se ha basado en los datos de supervivencia global y libre de progresión del Estudio Cleopatra, que han mostrado que, además de reducir el riesgo de muerte, aumenta la supervivencia en más de tres años. La clave

de esta segunda revolución consiste en combinar dos anticuerpos monoclonales, porque juntos consiguen un bloqueo “más completo” de las vías de señalización HER2, lo que se traduce en el aumento de supervivencia más relevante desde la llegada de Herceptin.

En el estudio Cleopatra (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab) han participado 250 centros de 19 países, 808 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico no tratadas previamente o que habían recaído tras recibir tratamiento adyuvante o neoadyuvante con Trastuzumab. Para evaluar eficacia y seguridad, se compararon dos pautas: la combinación de Pertuzumab y Herceptin más la quimioterapia docetaxel frente al estándar (Herceptin + quimioterapia)

el descubrimiento de pertuzumab. *“Se trata de un tratamiento dirigido a una proteína que descubrimos hace unos años. La aprobación de este fármaco en España ha sido muy importante porque ha demostrado poder aumentar la supervivencia de las pacientes, que al final, es lo que realmente buscamos”.*

Factores y predisposición genética

“Alrededor del 5% de los casos de cáncer de mama se explica por causas genéticas. Es decir, hay familias en las que se hereda algún gen que lo que hace es aumentar la predisposición de padecer cáncer a lo largo de la vida, ya sea de mama o de cualquier otro tipo”, puntualiza Saura. El resto de casos –según la doctora– se explican por causas multifactoriales, es decir, *“no hay una causa única, sino que hay una suma de muchos factores ambientales y genéticos que todavía no podemos tipificar”.* Esta oncóloga del Vall d’Hebron añade que las condiciones ambientales (las radiaciones que recibimos, la contaminación, los alimentos que comemos...) también pueden aumentar el riesgo a padecer cáncer de mama, así como la obesidad, el sedentarismo o el retraso de la maternidad y la lactancia.



El futuro, la terapia personalizada

El futuro de la investigación del cáncer pasa por la personalización del tratamiento y la tipificación del tumor. *“El hecho de tratar del tumor HER 2 ya es, en parte, una medicina personalizada. Cada día vemos como dentro de un mismo tumor hay diferentes subtipos. Por ejemplo, en un cáncer de mama, un HER 2 positivo o un HER 2 negativo son muy diferentes. En centros como Vall d’Hebron estamos empezando a tipificar los tumores y a hacer estudios genéticos para ver si hay algún gen más que nos pueda ayudar a decidir qué tratamiento va a beneficiar más a la paciente”*, puntualiza la Doctora Saura.

Pero, sin lugar a dudas, una de los factores que puede contribuir a la disminución de los casos de cáncer se encuentra en los programas de cribado. La oncóloga explica que concretamente en Catalunya el programa de cribado de mama se inicia a partir de los 50 años, con mamografías cada dos años. *“Esto lo decide cada Comunidad en base a la población que tiene y a los recursos”*, matiza. +

Eribulina, eficaz como segunda línea de tratamiento

El estudio Fase III liderado por el Doctor Javier Cortés, responsable del grupo del Cáncer de Mama del Vall d’Hebron Instituto de Oncología (VHIO) que tenía como objetivo comparar la Eribulina con Capecitabina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ha concluido que no hay diferencias significativas entre el uso de los dos fármacos. Esto sitúa a la Eribulina como un fármaco eficaz como quimioterapia de segunda línea con un solo fármaco. Los resultados de este ensayo clínico Fase III publicado en la revista Journal of Clinical Oncology (JCO), y en los que han participado otros grupos de investigadores, han incluido a más de 1.000 pacientes con cáncer de mama previamente tratadas con quimioterapia que incluía un fármaco de la familia de las antraciclinas y un taxano.

A pesar de que en el Estudio 301 no se cumplió el criterio de valoración coprincipal de mejora de la supervivencia global o de la supervivencia libre de progresión, las pacientes tratadas con Eribulina (Halaven) ofrecen unos resultados con una tendencia numérica algo superior a los de las pacientes tratadas con Capecitabina (Xeloda). Los efectos secundarios adversos fueron los esperados en ambos casos y sin muchas diferencias entre los dos fármacos.

Estos resultados demuestran que la Eribulina es un fármaco eficaz para usar como quimioterapia con un solo fármaco en pacientes con cáncer de mama avanzado y tratadas previamente con quimioterapia, que ha dejado de ser efectiva. *“La Eribulina, es el primer fármaco usado como agente único quimioterápico que se ha comparado con la Capecitabina y demuestra su eficacia y validez para incrementar el arsenal terapéutico disponible para estos casos. Gracias a este estudio, la eribulina se ha aprobado en segunda línea de tratamiento, cuando antes lo estaba en tercera línea. Es más, para el grupo de pacientes con los tumores más difíciles de tratar, los llamados triples negativos, la eribulina mejora los resultados que ofrecía la capecitabina, pasando a considerarse un tratamiento estándar para estas pacientes»*, explica el Doctor Cortés.

Hasta ahora la Capecitabina era el tratamiento que se usaba después que el tratamiento quimioterápico con Antraciclinas y taxanos dejara de ser efectivo. Con los resultados de este ensayo, la Eribulina demuestra su utilidad para esta segunda línea de tratamiento, lo que ha servido para la autorización de comercialización de la Comisión Europea para su uso más temprano en el cáncer de mama avanzado y su aprobación con esta indicación.