

Descrit un mecanisme que provoca resistència al tractament del càncer de mama

- **Un estudi multicèntric liderat per l'Hospital del Mar descriu un mecanisme de resistència al tractament estàndard de segona línia amb el medicament T-DM1 per al càncer de mama HER2 positiu**
- **La importància de la troballa rau en el fet que fins ara no hi havia cap marcador molecular que causés resistència a aquest tractament, que malgrat el seu efecte positiu, no funciona d'entrada a la meitat dels casos i, sovint, deixa de funcionar en l'altre 50% al cap d'un temps**
- **Els resultats d'aquest treball obren pas a nous estudis clínics amb pacients per tal d'identificar quins d'ells responen d'entrada al tractament i quins en són resistents. També es buscaran les causes que provoquen la progressió de la malaltia i noves dianes terapèutiques**

Barcelona, 13 de desembre de 2017. – La inducció de la ciclina B1, un enzim bàsic al procés de divisió cel·lular, pot convertir-se en un marcador de resistència a un dels principals tractaments de càncer de mama HER2 positiu, el trastuzumab-emtansina (T-DM1). Així ho indiquen els resultats d'un estudi liderat pel Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar, publicats a la revista *Clinical Cancer Research*. A l'estudi també han participat l'Hospital Universitari Fundació Jiménez Díaz, l'Hospital Clínic Universitari de València i l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i el Centre de Recerca en Càncer de Salamanca.

El T-DM1 és, en aquests moments, el principal tractament de segona línia en el càncer de mama HER2 positiu. Es tracta d'una teràpia dirigida al tumor, que es basa a la combinació de l'anticòs trastuzumab amb l'agent quimioteràpic DM1, que interfereix el procés de divisió cel·lular.

"Aquest innovador tractament és una mena de 'cavall de Troia' que, gràcies a l'anticòs trastuzumab, porta la quimioteràpia de manera selectiva a l'interior de la cèl·lula tumoral HER2 positiva. Això fa que sigui un tractament ben tolerat per les pacients, molt més que la quimioteràpia tradicional", explica l'investigador principal de l'estudi, el Dr. Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar i director del Programa de recerca en càncer de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM).

Malgrat el seu efecte positiu, el T-DM1 no funciona a la meitat dels casos i, com explica el Dr. Albanell, **"a l'altre 50%, al cap d'un temps, deixa de funcionar"**. A més, no hi ha cap prova que permeti predir la creació de resistència al tractament en pacients amb aquest tipus de càncer. Un dels aspectes clau per a l'èxit del tractament amb T-DM1 és la seva capacitat per fer que la cèl·lula tumoral generi l'enzim ciclina B1, bàsic al procés de mitosi. Els seus nivells elevats són un requisit per provocar la mort cel·lular o apoptosi, i, així, s'elimina el tumor. En els casos en els quals es genera resistència a aquest tractament, l'estudi ha demostrat que la cèl·lula no genera la ciclina B1 en resposta al T-DM1. Això porta els investigadors a apuntar que un estudi farmacodinàmic centrat en aquest factor pot ajudar a identificar de manera precoç els pacients que es poden beneficiar del tractament.

Generar resistències

Per comprovar el paper de la ciclina B1 a la generació de resistència al T-DM1, els investigadors van treballar amb quatre línies de cèl·lules canceroses HER2 positives. En tres d'elles van aconseguir desenvolupar *in vitro* resistència al tractament, comprovant com en aquests casos el medicament no provocava la generació de la ciclina B1. Aquest efecte també es va comprovar a 18 mostres de pacients amb aquest tipus de càncer.

El Dr. Albanell apunta que aquests resultats permeten afirmar que **"hem descrit un mecanisme de resistència que investigarem en un estudi prospectiu clínic multicèntric amb mig centenar de pacients tractades a diferents hospitals de l'Estat"**. A més, **"en aquest estudi inclourem, a banda de la ciclina B1, una sèrie d'anàlisis genòmics en tumor i**

en biòpsia líquida". L'estudi es farà amb el [Grup GEICAM de recerca en càncer de mama](#) i té com a objectiu identificar quins pacients responen d'entrada al tractament i quins en són resistent. També es buscaran les causes que provoquen la progressió de la malaltia i noves dianes terapèutiques.

El càncer de mama HER2 positiu

Cada any es diagnostiquen prop de 28.000 casos de càncer de mama a l'Estat (segons dades de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM)), dels quals, 4.600 a Catalunya (segons dades del Departament de Salut). D'aquests, entre un 15% i un 20% són del tipus HER2 positiu. Aquest subtipus es caracteritza per la presència de l'oncogen HER2 a les cèl·lules tumorals, associada a un curs clínic agressiu. Gràcies al desenvolupament de tractaments específics, s'ha revertit aquest mal pronòstic en totes les fases de la malaltia. Queden, però, reptes importants relacionats amb la millora de la personalització del tractament, conèixer mecanismes de resistència *de novo* i adquirida, i desenvolupar noves estratègies per seguir avançant cap a la curació.

Referència:

Defective Cyclin B1 Induction in Trastuzumab-emtansine (T-DM1) Acquired Resistance in HER2-positive Breast Cancer. MohammadA Sabbaghi, Gabriel Gil-Gómez, Cristina Guardia, Sonia Servitja, Oriol Arpí, Sara García-Alonso, SilviaMenendez, Montserrat Arumi-Uria, Laia Serrano, Marta Salido, Aura Muntasell, Maria Martínez-García, Sandra Zazo, CristinaChamizo, Paula González-Alonso, Juan Madoz-Gúrpide, Pilar Eroles, Joaquin Arribas, Ignasi Tusquets, Ana Lluch, AtanasioPandiella, Federico R ojo, Ana Rovira and Joan Albanell **Clin Cancer Res** November 14 2017 23 (22) 7006-7019; DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0696

Més informació

Departament de Comunicació de l'Hospital del Mar. Tel. 932483537
dcollantes@parcdesalutmar.cat / comunicacio@hospitaldelmar.cat