

### **Título del proyecto**

Análisis linfocitario de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama triple negativo localizado

### **Duración**

El proyecto tiene una duración estimada de 18-24 meses

### **Objetivo del proyecto**

Primario: Determinar las características genómicas de los linfocitos presentes en los ganglios axilares de pacientes con tumores de mama triple negativo en relación a la presencia o no de linfocitos intratumorales

#### Secundarios:

- Comparar por inmunohistoquímica los linfocitos en ambos grupos de pacientes
- Correlacionar las características de los linfocitos ganglionares e intratumorales en las pacientes que presentan infiltración linfocitaria tumoral

### **Resumen**

El cáncer de mama es el tumor más frecuente y el segundo que más fallecimientos produce por detrás del cáncer de pulmón en mujeres. Sin embargo, el conocimiento más profundo de la biología molecular del cáncer nos ha permitido dividir a esta enfermedad de una manera mucho más adecuada, tanto desde el punto de vista pronóstico como terapéutico. Así, desde un punto de vista muy práctico, el cáncer clásico de mama se divide en 4 grandes subtipos dependiendo de la presencia o no de receptores hormonales, de la presencia masiva de una proteína descubierta hace unos 30 años, llamada HER2 y de la agresividad tumoral. Por lo tanto, podemos tener tumores con receptores hormonales que no sobre-expresan HER2, siendo estos 1) tumores hormonales agresivos o 2) no agresivos. Si por el contrario sobre-expresan la proteína HER2, tenemos los tumores 3) HER2 positivos; por último, hay tumores que no presentan ni los receptores hormonales ni el HER2 y los llamamos 4) tumores triple negativos. Durante los últimos años, el pronóstico de los tres primeros tipos de tumores ha mejorado enormemente gracias a los tratamientos dirigidos y a un abordaje multidisciplinar. Sin embargo, los tumores triple negativos, de los que no disponemos estrategias terapéuticas dirigidas, continúan teniendo un pronóstico ominoso, y tan sólo podemos curar un 60% de ellos a pesar de diagnosticarse en estadios precoces. Por ese motivo el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas en este subtipo tumoral es una necesidad social de primera magnitud.

En los últimos años se ha visto que el sistema inmunológico juega un papel fundamental en el pronóstico de las pacientes con cáncer, y muy especialmente en los tumores de mama triple negativos. De hecho, hoy sabemos que aquellos tumores en los que se observa una infiltración importante de linfocitos tienen un pronóstico mucho mejor que los que no lo tienen, y además responden mejor a los tratamientos de quimioterapia. La investigación actual se centra en saber por qué unos tumores tienen esta respuesta inmune y otros no, a pesar de ser esencialmente muy parecidos. Aunque parte de la respuesta viene dada porque algunos tumores son capaces de tener una proteína anómala (llamada neoantígenos) identificadas por los linfocitos y otros no, incluso en presencia de los mismos neoantígenos, no todos los tumores son capaces de atraer al sistema inmunológico.

En la actualidad sabemos que los tumores son capaces de inhibir al sistema inmune de distintas formas y que bloqueando estos mecanismos de defensa tumoral podemos ser más eficaces en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, la investigación actual se centra en bloquear los mecanismos de desactivación de los linfocitos y hacerlos de nuevo activos. Pero esto es sólo parte del problema. Como hemos comentado previamente, hay tumores que no presentan linfocitos, ni activados ni desactivados. Y, probablemente, el problema sea que estos linfocitos están bloqueados antes de llegar al tumor. Estos linfocitos pudieran estar en los ganglios linfáticos esperando ser desbloqueados para dirigirse hacia el tumor.

El presente trabajo busca entender en el grupo de pacientes sin infiltración inmune, cuáles son los mecanismos que hacen que los linfocitos estén atrapados en los ganglios linfáticos y sean incapaces de dirigirse hacia el tumor y ejercer allí su acción.

Por lo tanto, podremos aplicar una terapia específica contra estos mecanismos y convertir algunos tumores triple negativos no inmunológicos en tumores inmunológicos con mejor pronóstico y mejores alternativas terapéuticas.

### **Necesidad**

A pesar de la mejora de los tratamientos de quimioterapia, el pronóstico de muchas pacientes con tumores de mama triple negativo sigue siendo pobre; y esto es especialmente importante en aquellos pacientes con tumores no asociados a respuesta linfocitaria.

Los resultados de este trabajo pueden abrir la puerta al tratamiento con fármacos que estimulan específicamente la activación linfocitaria y, por lo tanto, convertir tumores sin respuesta inmune en tumores con respuesta linfocitaria y, por lo tanto, con mejor pronóstico y más posibilidades de curación.

### **Número de pacientes beneficiadas**

El estudio se realizará en 40 mujeres con éste tipo de cáncer de mama. De llegar a conseguir

demostrarlo, se podrían beneficiar el 60-70% de todas las pacientes con tumores de mama triple negativo, lo que corresponde a unas 2.200 pacientes al año en España y unas 200.000 en el mundo/año.

### **Hospital involucrado**

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

### **Coste total**

Histología, Immunoblotting (anticuerpos):	7.400€
Gene Panel Analysis	34.678€
Overheads Fundación Hospital (20%)	10.520€
<b>Total</b>	<b>52.598€</b>