



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS TERAPIAS MOLECULARES DIRIGIDAS AL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO (RESTMCL)

Dra. Sílvia M. Beà Bobet

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Dr. Ramón García Sanz

IBSAL Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca - Fundación IESCYL

1. Resumen

El **linfoma de células del manto** (LCM) es una enfermedad poco frecuente pero muy agresiva en la mayoría de pacientes y cuyos **tratamientos quimioterápicos actuales tienen resultados limitados**. El linfoma de células del manto es muy heterogéneo clínicamente, tanto en la respuesta a la terapia como en la duración de la respuesta. La supervivencia de los pacientes ha pasado de menos de 4 años a más de 6 años en las últimas décadas, pero todavía es un tumor muy difícil de tratar, sobre todo por sus frecuentes recaídas debido a que se hace resistente a los tratamientos. Últimamente, un fármaco administrado por vía oral (inmunoterapia), el ibrutinib, ha mostrado muy buena eficacia para tratar el linfoma de células del manto en recaída; sin embargo, hay enfermos que son refractarios al tratamiento y no responden, y otros enfermos progresan al cabo de un tiempo de recibir el tratamiento y se vuelven insensibles al fármaco. **La heterogeneidad tumoral se considera el principal factor determinante de la respuesta a los tratamientos, pero sus bases moleculares todavía se desconocen.**

Nos planteamos realizar estudios genómicos y transcriptómicos en linfoma de células del manto de 2 ensayos clínicos tratados con ibrutinib y desarrollar modelos predictivos basados en la caracterización molecular de las variables biológicas que determinan la heterogeneidad tumoral y su impacto en la evolución de la enfermedad, la resistencia y la susceptibilidad a las nuevas terapias dirigidas.

2. Resultados

Desde un punto de vista clínico, en el ensayo clínico de los LCM indolentes (50 casos) hemos visto que el tratamiento con ibrutinib + rituximab, que es una opción libre de quimioterapia, es muy seguro y eficaz, con respuestas muy mantenidas en el tiempo, y que **se puede discontinuar el tratamiento de ibrutinib en aquellos casos con más de 2 años de seguimiento y libres de enfermedad.**

La secuenciación Sanger y la secuenciación de nueva generación (NGS) son tecnologías adecuadas para identificar los reordenamientos clonales del gen *IGH* en el linfoma de células del manto, y ambas proporcionan resultados casi idénticos para poder realizar

el seguimiento de la enfermedad mínima residual. Sin embargo, las muestras con bajas tasas de infiltración tumoral o un fondo policlonal elevado (correspondiente a células B no malignas) pueden caracterizarse mejor por NGS, que identifica > 95% de los reordenamientos clonotípicos. En los casos con resultados no concluyentes obtenidos después de las pruebas iniciales mediante la secuenciación de Sanger, NGS puede utilizarse como herramienta adicional para recuperar marcadores clonales.

El uso de la cuantificación de la enfermedad mínima residual mediante métodos muy sensibles (**secuenciación de nueva generación**) es crucial a la hora de guiar la **terapia** y nos será de gran utilidad para parar el tratamiento solo en aquellos casos con respuesta metabólica y con enfermedad indetectable y que carecen de mutación del gen *TP53*.

Desde un punto de vista biológico, hemos visto que **uno de los subgrupos moleculares, el linfoma de células del manto convencional, presenta de entrada una complejidad genética más elevada, más *drivers* alterados y un mayor número de casos que progresan clínicamente**. Por el momento, no hemos detectado mutaciones en genes de resistencia a tratamientos dirigidos (como el ibrutinib), pero hemos visto que los casos que progresan tienen una evolución de los clones con diferentes alteraciones y presentan una mayor complejidad genética en el diagnóstico.

Desde un punto de vista clínico, en el ensayo clínico (900 pacientes) de la combinación de **ibrutinib en primera línea** (tanto en la inducción como durante el mantenimiento), junto o como sustituto de trasplante autólogo, en pacientes jóvenes con LCM que reciben quimioterapia intensiva **es eficaz y seguro**, incluso en pacientes con características de alto riesgo como los pacientes que tienen sobreexpresión de p53 o una elevada proliferación de las células tumorales.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Las tecnologías de secuenciación de nueva generación para medir la enfermedad residual mínima aún deben implementarse en la rutina clínica. El presente trabajo

representa un paso inicial que, sin duda, favorecerá su inclusión en más ensayos clínicos para establecer criterios estrictos para su aplicación e interpretación.

Cuando tengamos los resultados genómicos finales de las 2 series de casos de los ensayos clínicos, podremos predecir con más precisión la respuesta a tratamientos específicos, como el ibrutinib, y proporcionaremos un conocimiento sobre la forma más óptima de estratificar a los pacientes y seleccionar la estrategia adecuada para mejorar la supervivencia de los pacientes con LCM.

Por el momento, tenemos un tratamiento eficaz y seguro para las formas indolentes de LCM, que es la combinación libre de quimioterapia, con ibrutinib y rituximab. Hasta ahora, algunos de estos pacientes no se trataban y estaban en observación hasta que les aparecían síntomas y tenían criterio de tratamiento, y a veces empezar a tratar en ese punto ya era demasiado tarde; en otros casos, con características indolentes, se (sobre)trataban intensivamente, con todos los efectos negativos que esto comporta, teniendo en cuenta que la mayoría son personas de edad avanzada.

Por otra parte, en las formas agresivas de LCM ahora está cambiando la práctica clínica, y puede darse ibrutinib (o similares) en primera línea y no solo en contexto de recaídas. El tratamiento con ibrutinib en la inducción y mantenimiento junto con quimioterapia es tanto o más eficaz que el trasplante autólogo, que además puede presentar otras complicaciones.

El nuevo conocimiento será beneficioso para los profesionales, así como para los responsables políticos y otros responsables de la toma de decisiones, ya que afectará al diseño de nuevos ensayos clínicos y la estratificación de los pacientes con LCM antes de la entrada en ensayos clínicos con beneficios claros para los pacientes.

El nuevo conocimiento puede conducir a la mejora de los tratamientos sanitarios con la modificación de los ensayos clínicos en función de las características moleculares de los pacientes (subtipo, mutaciones responsables de la agresividad o la resistencia al tratamiento). También mejorará el diagnóstico, que permitirá asignar a los pacientes con LCM a los 2 subgrupos moleculares (convencional o leucémico no ganglionar), y a partir de la medida de la MRD también tendrá implicaciones en la práctica clínica y en los costes económicos resultantes (reducción o interrupción del tratamiento en

pacientes con LCM negativo por MRD durante un período sostenido y sin mutaciones predisponentes relacionadas con la recaída).

Otros impactos que se consiguen son tanto académicos como profesionales (con la formación de investigadores y médicos jóvenes) y sociales (con charlas dirigidas al público para conocer el tipo de investigación realizada). Esto representa una base sólida para utilizar progresivamente estos datos no solo para aumentar el conocimiento académico de la enfermedad, sino también para tomar decisiones en la vida real.

Gracias al proyecto de La Marató hemos conseguido financiación adicional para realizar la caracterización genética, transcriptómica y funcional de todas las muestras del ensayo clínico TRIANGLE, y hemos conseguido un proyecto internacional altamente competitivo (solo hay 2 en todo el mundo):

Leukemia & Lymphoma Society, ref.: MCL7005-24, 2023-2027 (3.000.000 \$), MULTIlayer Predictive models for relapsed MCL after ibrutinib as first line therapy (MULTIPLY).

Investigadores principales: M. Dreyling, M. Ladetto y S. Beà.

También hemos conseguido financiación para un segundo ensayo de LCM indolentes, con pirtobrutinib en lugar de ibrutinib:

Código de protocolo: IMCL-2023.

International multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of pirtobrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma. Clinical Phase II.

Patrocinador: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO).

Investigadora principal: Eva Giné.

Responsable de la caracterización genética: Sílvia Beà.

Cantidad otorgada: 1.300.000 €.

Inicio: 2024.

Y hemos conseguido financiación para ampliar el período de seguimiento del ensayo IMCL-15 a 12 años. El tratamiento ha sido tan eficaz que las recaídas son tardías (12

de los 50 casos hasta el momento), y la parte más importante del proyecto era estudiar los cambios genéticos en las recaídas, incluyendo ensayos funcionales.

4. Bibliografía científica generada

Publicaciones sobre el LCM con financiación de La Marató de TV3

Giné E, de la Cruz F, Jiménez Ubieta A, López Jimenez J, Martín García-Sancho A, Terol MJ, González Barca E, Casanova M, de la Fuente A, Marín-Niebla A, Muntañola A, González-López TJ, Aymerich M, Setoain X, Cortés-Romera M, Rotger A, Rodríguez S, Medina Herrera A, García Sanz R, Nadeu F, Beà S, Campo E, López-Guillermo A. *Ibrutinib in Combination With Rituximab for Indolent Clinical Forms of Mantle Cell Lymphoma (IMCL-2015): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial*. J Clin Oncol. 2022 Apr 10;40(11):1196-1205. doi: 10.1200/JCO.21.02321. PMID: 35030036; PMCID: PMC8987223. IF 2020-2021: 50.717. Citas: 29.

López C, Silkenstedt E, Dreyling M, Beà S.

Biological and Clinical Determinants Shaping Heterogeneity in Mantle Cell Lymphoma. Blood Advances (en segunda revisión, abril 2024). IF 2023: 7.5. *Revisión invitada.

Medina Herrera A, Jiménez C, Maldonado Sánchez R, García Álvarez M, Sarasquete ME, Alcoceba M, Chillón C, Colomer D, Beà S, de la Fuente A, González-López TJ, Jiménez Ubieta A, López Jiménez J, González Barca E, Marín A, Casanova M, de la Cruz F, José Terol M, Muntañola A, Martín García-Sancho A, González M, López Guillermo A, Campo E, Giné E, García Sanz R.

Minimal residual disease evaluation in patients with indolent mantle cell lymphoma treated with ibrutinib and rituximab.

2024, manuscrito en fase avanzada de preparación.

Publicaciones sobre otros linfomas B con financiación de La Marató de TV3

Grau M, López C, Navarro A, Frigola G, Nadeu F, Clot G, Bastidas G, Alcoceba M, Baptista MJ, Blanes M, Colomer D, Costa D, Domingo-Domenech E, Enjuanes A, Escoda L, Forcada P, Gine E, Lopez-Guerra M, Ramón O, Rivas-Delgado A, Vicente-Folch L, Wotherspoon A, Climent F, Campo E, López-Guillermo A, Matutes E, Beà S.

Unraveling the genetics of transformed splenic marginal zone lymphoma.

Blood Adv. 2023 Jul 25;7(14):3695-3709. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009415. PMID: 36995085. IF 2023: 7.5 Citas: 7.

Grau M, López C, Martín-Subero JI, Beà S.

Cytogenomics of B-cell non-Hodgkin lymphomas: The "old" meets the "new".

Best Pract Res Clin Haematol. 2023 Dec;36(4):101513. doi:

10.1016/j.beha.2023.101513. PMID: 38092483. IF 2023: 2.1.

Rivas-Delgado A, López C, Clot G, Nadeu F, Grau M, Frigola G, Bosch-Schips J, Radke J, Ishaque N, Alcoceba M, Tapia G, Luizaga L, Barcena C, Kelleher N, Villamor N, Baumann T, Muntañola A, Sancho-Cia JM, García-Sancho AM, Gonzalez-Barca E, Matutes E, Ardid Brito J, Karube K, Salaverria I, Enjuanes A, Wiemann S, Heppner FL, Siebert R, Climent F, Campo E, Giné E, López-Guillermo A, Beà S.

Testicular large B-cell lymphoma is genetically similar to PCNSL and distinct from nodal DLBCL.

Hemasphere (en revisión, 2024). IF 2023: 8.3.