



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA  
CÀNCER

## **MECANISMES DE RESISTÈNCIA A LES TERÀPIES MOLECULARS DIRIGIDES EN EL LIMFOMA DE CÈL·LULES DEL MANTELL (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. Resum

El limfoma de cèl·lules del mantell (LCM) és una malaltia poc freqüent, però molt agressiva en la majoria de pacients i en què **els tractaments quimioteràpics actuals tenen resultats limitats**. El limfoma de cèl·lules del mantell és molt heterogeni clínicament, tant en la resposta a la teràpia com en la durada de la resposta. La supervivència dels pacients ha passat de menys de 4 anys a més de 6 anys en les darreres dècades, però encara es un tumor molt difícil de tractar, sobretot per les freqüents recaigudes, ja que es fa resistent als tractaments. Últimament, un fàrmac (immunoteràpia) administrat per via oral, l'ibrutinib, ha mostrat molt bona eficàcia per tractar el limfoma de cèl·lules del mantell en recaiguda; tot i això, hi ha malalts que són refractaris al tractament i no hi responen, i altres malalts progressen al cap d'un temps de rebre el tractament i es tornen insensibles al fàrmac.

**L'heterogeneïtat tumoral es considera el principal factor determinant de la resposta als tractaments, però les bases moleculars que la propicien encara no es coneixen.**

Ens vam plantejar fer estudis genòmics i transcriptòmics extensius en 2 sèries de casos de limfoma de cèl·lules del mantell de 2 assajos clínics que estan en curs i que utilitzen el tractament amb ibrutinib i desenvolupar models predictius basats en la caracterització molecular de les variables biològiques que determinen l'heterogeneïtat tumoral i el seu impacte en l'evolució de la malaltia, la resistència i la susceptibilitat a les noves teràpies dirigides.

## 2. Resultats

Des d'un punt de vista clínic, en l'assaig clínic del limfoma de cèl·lules del mantell indolents (50 casos) hem vist que el tractament amb ibrutinib + rituximab, que és una opció lliure de quimioteràpia, és molt segur i eficient, amb respostes molt mantingudes en el temps, i que **es pot discontinuar el tractament d'ibrutinib en aquells casos amb més de 2 anys de seguiment i lliures de malaltia**.

La seqüenciació Sanger i la seqüenciació de nova generació són tecnologies adequades per identificar els reordenaments clonals del gen *IGH* en el limfoma de cèl·lules del

mantell, i totes dues proporcionen resultats gairebé idèntics per poder fer el seguiment de la malaltia mínima residual. Tanmateix, les mostres amb taxes baixes d'infiltració tumoral o un fons policlonal elevat (corresponent a cèl·lules B no malignes) es poden caracteritzar millor per seqüenciació de nova generació, que identifica > 95% dels reordenaments clonotípics. En els casos amb resultats no concloents obtinguts després de les proves inicials mitjançant la seqüenciació de Sanger, la seqüenciació de nova generació es pot utilitzar com a eina addicional per recuperar marcadors clonals.

L'ús de quantificació de malaltia mínima residual mitjançant mètodes molt sensibles **(seqüenciació de nova generació) és crucial a l'hora de guiar la teràpia**, i ens serà de gran utilitat en la decisió de parar el tractament només en aquells casos amb resposta metabòlica i en els quals no es detecta malaltia (malaltia mínima residual-negativa) i que no tenen mutació del gen *TP53*.

Des d'un punt de vista biològic, hem vist que **un dels subgrups moleculars, el limfoma de cèl·lules del mantell convencional, presenta d'entrada una complexitat genètica més elevada, més gens *drivers* alterats i un nombre més gran de casos que progressen clínicament**. De moment, no hem detectat mutacions en gens de resistència a tractaments dirigits (com l'ibrutinib), però hem vist que els casos que progressen tenen una evolució dels clons amb diferents alteracions i presenten una complexitat genètica més gran en el moment del diagnòstic.

Des d'un punt de vista clínic, en l'assaig clínic (900 pacients) de la combinació d'**ibrutinib en primera línia** (tant en la inducció com durant el manteniment), juntament o com a substitut de trasplantament autòleg en pacients joves amb limfoma de cèl·lules del mantell que reben quimioteràpia intensiva, **és eficaç i segur** fins i tot en pacients amb característiques d'alt risc, com ara els pacients que tenen sobreexpressió de p53 o proliferació elevada de les cèl·lules tumorals.

### **3. Rellevància i possibles implicacions futures**

Les tecnologies de seqüenciació de nova generació per mesurar la malaltia mínima residual encara s'han d'implementar en la rutina clínica. Aquest treball representa un

pas inicial que sens dubte n'afavorirà la inclusió en més assajos clínics per establir criteris estrictes per a la seva aplicació i interpretació.

Quan tinguem els resultats genòmics finals de les 2 sèries de casos dels assajos clínics podrem predir més acuradament la resposta a tractaments específics, com ara amb ibrutinib, de manera que proporcionarem un coneixement sobre la manera més òptima d'estratificar els pacients i seleccionar l'estratègia adequada per millorar la supervivència dels pacients amb limfoma de cèl·lules del mantell.

De moment, tenim un tractament eficaç i segur per a les formes indolents del limfoma de cèl·lules del mantell, que es la combinació lliure de quimioteràpia amb ibrutinib i rituximab. Fins ara, alguns d'aquests pacients no es tractaven i estaven en observació fins que els apareixien els símptomes i tenien criteri de tractament, i de vegades començar a tractar-los en aquest punt ja era massa tard; en altres casos, amb característiques indolents, es (sobre)tractaven intensivament, amb tots els efectes negatius que comporta, tenint en compte que la majoria són persones d'edat avançada.

D'altra banda, en les formes agressives del limfoma de cèl·lules del mantell ara està canviant la pràctica clínica i es pot donar ibrutinib (o similars) en primera línia i no només en context de recaigudes. El tractament amb ibrutinib en la inducció i el manteniment juntament amb la quimioteràpia és tant o més eficaç que el trasplantament autòleg, que a més pot presentar altres complicacions.

El nou coneixement serà beneficiós per als professionals, i també per als responsables polítics i altres responsables de la presa de decisions, ja que afectarà el disseny de nous assajos clínics i l'estratificació dels pacients amb limfoma de cèl·lules del mantell abans de l'entrada en assajos clínics amb beneficis clars per als pacients.

El nou coneixement pot conduir a la millora dels tractaments sanitaris amb la modificació dels assajos clínics en funció de les característiques moleculars dels pacients (subtipus, mutacions responsables de l'agressivitat o la resistència al tractament). També millorarà el diagnòstic, que permetrà assignar pacients amb limfoma de cèl·lules del mantell als 2 subgrups moleculars (convencional i leucèmic no ganglionar) i, a partir de la mesura de la malaltia mínima residual, també tindrà

implicacions en la pràctica clínica i en els costos econòmics resultants (reducció o interrupció del tractament en pacients amb limfoma de cèl·lules del mantell negatiu per malaltia mínima residual durant un període sostingut i sense mutacions predisposants relacionades amb recaiguda).

Altres impactes que considerem que s'aconsegueixen són tant acadèmics com professionals (amb la formació d'investigadors i metges joves) i socials (amb xerrades dirigides al públic per conèixer el tipus de recerca feta). Això representa una base sòlida per utilitzar progressivament aquestes dades no només per augmentar el coneixement acadèmic de la malaltia, sinó també per prendre decisions en la vida real.

Gràcies al projecte de La Marató hem aconseguit finançament addicional per realitzar la caracterització genètica, transcriptòmica i funcional de totes les mostres de l'assaig clínic TRIANGLE, cosa que ens ha permès aconseguir un projecte internacional altament competitiu (només n'hi ha 2 al món):

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

**Investigadors principals: M. Dreyling, M. Ladetto i S. Beà.**

També hem aconseguit finançament per a un segon assaig de limfoma de cèl·lules del mantell indolents, amb pirtobrutinib en comptes d'ibrutinib:

**Codi de protocol: 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 caracterització genètica: Sílvia Beà.**

**Quantitat atorgada: 1.300.000 €.**

**Inici: 2024.**

I hem aconseguit finançament per ampliar el període de seguiment de l'assaig IMCL-15 fins als 12 anys. El tractament ha estat tan eficaç que les recaigudes són tardanes (fins ara, 12 casos de 50), i la part més important del projecte consistia a estudiar els canvis genètics en les recaigudes, incloent-hi assajos funcionals.

#### 4. Bibliografia científica generada

##### **Publicacions sobre l'LCM amb finançament de La Marató de TV3**

Giné E, de la Cruz F, Jiménez Ubieto 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. Citacions: 29.

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

*Biological and Clinical Determinants Shaping Heterogeneity in Mantle Cell Lymphoma*. Blood Advances (en segona revisió, abril 2024). IF 2023: 7.5. \*Revisió convidada.

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 Ubieto 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, manuscrit en fase avançada de preparació.

##### **Publicacions sobre altres limfomes B amb finançament 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 Citacions: 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 revisió, 2024). IF 2023: 8.3.