



RESULTATS

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

Quin era l'objectiu del projecte?

El limfoma de cèl·lules del mantell (LCM) és una malaltia poc freqüent, però molt agressiva en la majoria de pacients i amb **resultats limitats amb els tractaments quimioteràpics actuals**. L'LCM és molt heterogeni clínicament, tant en la resposta a la teràpia com en la duració de la resposta. La supervivència dels pacients ha passat de menys de 4 anys a més de 6 en les darreres dècades, però encara és un tumor molt difícil de tractar, sobretot per les seves freqüents recaigudes perquè es fa resistent als tractaments. Últimament, un fàrmac administrat per via oral (immunoteràpia), l'ibrutinib, ha mostrat molt bona eficàcia per tractar l'LCM en recaiguda. Tot i això, hi ha malalts que són primàriament refractaris i altres que progressen al cap d'un temps. **L'heterogeneïtat tumoral considera el principal factor determinant de la resposta als tractaments, però encara no se'n coneixen les bases moleculars.**

Ens vam plantejar fer estudis genòmics i transcriptòmics extensius en dues sèries de casos d'LCM d'assajos clínics tractats 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.

Què ha descobert?

Des d'un punt de vista clínic, en l'assaig clínic dels LCM 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 que tenen més de dos anys seguits lliures de malaltia.**

L'ús de quantificació de malaltia mitjançant mètodes molt sensibles (**NGS**) és **crucial a l'hora de guiar la teràpia**, i ens serà de gran utilitat en parar el tractament només en aquells casos amb resposta metabòlica i en els quals no es detecta malaltia (MRD-) i que no tenen mutació del gen *Tp53*.

Des d'un punt de vista biològic, hem vist que **un dels subgrups moleculars d'LCM presenta d'entrada una complexitat genètica més elevada, més gens "driver" alterats, i un nombre més elevat de progressions clíniques.** De moment, no (ibrutinib), però hem vist que els casos que progressen tenen una evolució dels clons amb diferents alteracions.

Des d'un punt de vista clínic en l'assaig (900 pacients) de la combinació d'**ibrutinib en primera línia** (tant a la inducció com durant el manteniment) juntament o com a substitut de trasplantament autòleg en pacients joves amb LCM que reben quimioteràpia intensiva, **és eficaç i segur.** Durant els pròxims anys tindrem els resultats genètics per poder predir (inclús evitar) la falta de resposta a tractaments concrets.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

Quan tinguem els resultats genòmics finals podrem predir més acuradament la resposta a tractaments específics, com ara l'ibrutinib, i proporcionar un coneixement sobre la manera més eficient per estratificar els pacients i seleccionar l'estratègia adequada per tal de millorar la supervivència dels malalts d'LCM.

De moment, tenim un **tractament eficaç i segur per les formes indolents d'LCM**, que és 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 apareguessin símptomes i tinguéssim criteri de tractament. De vegades, començar a tractar en aquest punt ja era massa tard; en altres casos, amb característiques indolents, se (sobre)tractaven intensivament, i amb tots els efectes negatius, tenint en compte que la majoria són persones d'edat avançada.

D'altra banda, **en les formes agressives d'LCM 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 a la inducció i manteniment juntament amb la quimioteràpia, és tant o més eficaç que el trasplantament autòleg que, a més, pot presentar altres complicacions.