

ORAL PRESENTATION

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES I

CO-001

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA RESPUESTA COMPLETA ESTRICTA EN MIELOMA MÚLTIPLE. ACTUALIZACIÓN DE LOS DATOS BASADOS EN EL ESTUDIO FASE 3 PETHEMA/GEM2012MENOS65

Jiménez Ubieto A¹, Martínez López J², Bruno P³, Rosiñol L⁴, Gonzalez Medina J⁵, Puig N⁶, Cedená MT¹, Calasanz MJ³, Ramos ML¹, Alonso R¹, Oriol A⁷, Blanchard MJ⁸, Rios R⁹, Martín J¹⁰, Martínez R¹¹, Sarra J¹², Hernández MT¹³, De la Rubia J¹⁴, Krnisk I¹⁵, Moraleda JM¹⁶, Palomera L¹⁷, Mateos MV⁶, Bladé J⁴, San Miguel J³, Lahuerta J¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Hospital Universitario 12 de Octubre; ³Clínica Universitaria de Navarra; ⁴Hospital Clínic de Barcelona; ⁵Hospital Universitario 12 de Octubre; ⁶Hospital Universitario de Salamanca; ⁷Hospital Germans i Trias; ⁸Hospital Ramón y Cajal; ⁹Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; ¹⁰Hospital Universitario Virgen del Rocío; ¹¹Hospital Clínico San Carlos; ¹²Instituto Catalán de Oncología; ¹³Hospital Universitario de Canarias; ¹⁴Hospital Doctor Peset; ¹⁵Hospital Puerta de Hierro; ¹⁶Hospital Virgen de la Arrixaca; ¹⁷Hospital Clínico de Zaragoza

Introducción: Para establecer diferencias pronósticas entre los pacientes con MM que alcanzan RC, el IMWG introdujo un criterio de respuesta más estricto (RC estricta) añadiendo al criterio de RC, la existencia de cadenas ligeras en suero (CLLs) normales y la ausencia de CP clonales en MO por IHQ. En el año 2011 la CMF de baja sensibilidad se incluyó como técnica alternativa a la IHQ para establecer RC estricta (RCs). Sin embargo, el valor pronóstico de la ratio kappa/lambda no está claro (Blood 2015. 126:858-62).

Métodos: Se incluyeron 458 pacientes ≤65 años del ensayo clínico GEM2012MENOS65 (NCT01916252). Ocho discontinuaron pronto y no fueron evaluables. Las CLLs fueron clasificadas como normal (0.26-1.65) o anormal (<0.26 si el paciente era ; >1.65 si el paciente era) (FREELITE assay). La EMR fue evaluada mediante citometría de flujo (CMF). El límite de detección fue de 3x10⁻⁶. Todas las RC con CLLs normales y ausencia de CP por CMF con una sensibilidad de 10-2 fueron considerados en RCs. La mediana de seguimiento fue 47.5 meses.

ni en términos de SLP (SLP 2 años 89% vs 87%; P=.7) (Figura 1a) ni de SG (SG 2 años 94% vs 94%; P=.9). Los pacientes con CLLs anormales (n=67) vs normales (n=125) presentaron un SLP (SLP 2 años 88% vs 87%; P=.9) (Figura 1b) y SG (SG 2 años 96% vs 94%; P=.8) similar. Sin embargo, los pocos pacientes (n=3) en los que la clonalidad en MO fue detectado mediante el método adaptado de CMF de baja sensibilidad tuvieron una peor SLP (SLP 2 años 89% vs 67%; P=.03) (Figura 1c) y SG (SG 2 años 95% vs 67%; P=.8) que los pacientes en los que la clonalidad fue indetectable o detectable a niveles de mayor sensibilidad. La positividad de la EMR (>10⁻⁴) fue detectable en 39 de 193 pacientes (20%), quienes; en comparación con los pacientes con EMR negativa tuvieron una peor SLP (SLP 2 años 91% vs 80%; P=.01) (Figura 1b) y SG (SG 2 años 96% vs 87%; P=.01). Como validación, reproducimos el análisis del trasplante como end-point. De 395 pacientes evaluables, 238 (60%) alcanzaron ≥CR. De nuevo, los pacientes en RCs no obtuvieron diferencias favorables respecto a los CR ni en SLP (P=.3) ni en SG (P=.6). Los pacientes con CLLs anormales (n=51) vs normales (n=173) mostraron similar SLP (P=.9) y SG (P=.6). Los pacientes con MRD+ (>10⁻⁴), tuvieron inferior SLP (P=.003) pero similar SG (P=.2) que los EMR-.

Conclusión: Estos resultados confirman nuestro estudio previo basado en los ensayos clínicos GEM05menos65/ GEM10mas65. Para los pacientes con MM en RC, el criterio de RC estricta no predice un pronóstico diferente. Si este criterio esencial en la definición de RCs no tiene connotaciones pronósticas, no está justificado mantener una categoría de respuesta cuyo real significado depende de la combinación del criterio tradicional de RC con una EMR negativa basada en IHQ o CMF de baja resolución.

CO-002

MODELOS DE COMPETICIÓN CLONAL PARA COMPRENDER LA PROGRESIÓN Y LA RESISTENCIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Haertle L¹, Martín L², Munawar U¹, Cuenca I², Vogt C¹, Da-Via M¹, Garitano Trojaola A¹, Rasche L³, Gallardo M², Stühmer T¹, Martínez López J², Kortüm M¹, Barrio S⁴

¹Departamento de Medicina Interna II, Hospital Universitario de Wuerzburg, Alemania; ²Departamento de Hematología, Hospital 12 de Octubre; ³Departamento de Medicina Interna II, Hospital Universitario de Wuerzburg, Alemania; ⁴Departamento de Medicina Interna II, Hospital Universitario de Wuerzburg, Alemania, Departamento de Hematología, Hospital 12 de Octubre

La progresión y la recaída en Mieloma Múltiple (MM) esta inducida por cambios en la composición clonal. Con el objetivo de comprender mejor los mecanismos subyacentes a estas dinámicas, hemos desarrollado modelos de competición clonal basados en el co-cultivo de células de MM isogénicas marcadas por fluorescencia, con o sin la alteración a estudio. Para entender el efecto de las lesiones TP53 mono- y bi-alélicas utilizamos la línea celular TP53 de tipo salvaje (WT) AMO1. Tras modificación con CRISPR/CAS9, seleccionamos subclones con delección mono- o bi-alélica de TP53. Para la caracterización de alteraciones en RAS, seleccionamos células OPM2, una de las pocas líneas con la vía RAS intacta. Sobre ellas, generamos las sublíneas KRAS WT, G12A y A146T mediante transfección estable con vectores Sleeping Beauty. Para estudiar mutaciones relacionadas con resistencia a IMiDs y PiIs, introdujimos en las líneas sensibles a estos fármacos AMO1 y L363, mutaciones en los genes diana IKZF1 (WT, A152T, Q170D o R439H), CUL4B (KO), y PSMB5 (WT o A20T). Todas las sublíneas WT y mutantes fueron también transformadas de forma estable con E-GFP o LSS mKate-RFP para su análisis mediante citometría de flujo.

Tras caracterizar a nivel molecular los diferentes mutantes, procedimos a combinar las diferentes células marcadas en presencia de diferentes fármacos. Primero comprobamos como las lesiones en TP53, tanto mono- como bi- alélicas, inducen una ventaja de crecimiento a las células afectadas. Sin embargo, la combinación de células mono-alélicas con bi-alélicas favorecía a estas últimas. Este efecto de "Fitness proliferativo", independiente del tratamiento fue confirmado en los mutantes KRAS (G12A o A146T vs WT). A continuación caracterizamos los efectos de mutaciones de resistencia y la exposición a fármacos. Tanto los mutantes IKZF1 A152T como CUL4B KO fueron seleccionados frente a las células WT en presencia de Lenalidomida. El mismo efecto se observó para el mutante PSMB5 A20T expuesto a Bortezomib. Esta selección ("Fitness de supervivencia") no ocurría sin la presencia

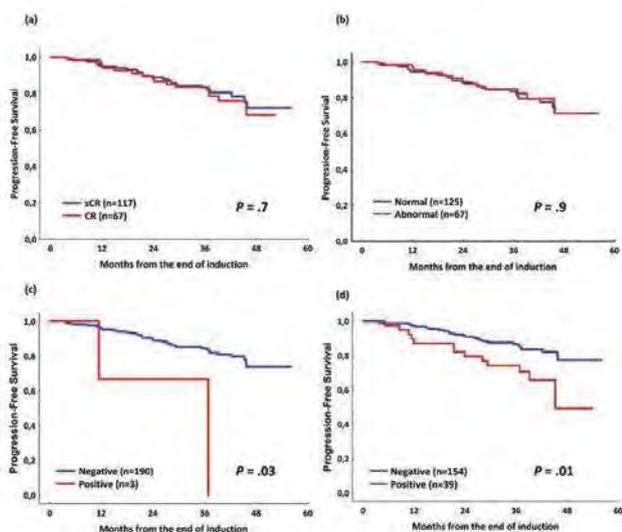


Figura 1.

Resultados: Tras la inducción, 425 pacientes fueron evaluables; 201 (47%) alcanzaron ≥CR. Las CLLs y la EMR fue evaluable en 192 y 193 pacientes, respectivamente. En los pacientes en RC evaluables para el criterio de RCs (n=184), la ratio de RCs fue 64% (n=117). En el análisis landmark desde el final de la inducción, la RCs no obtuvo diferencias