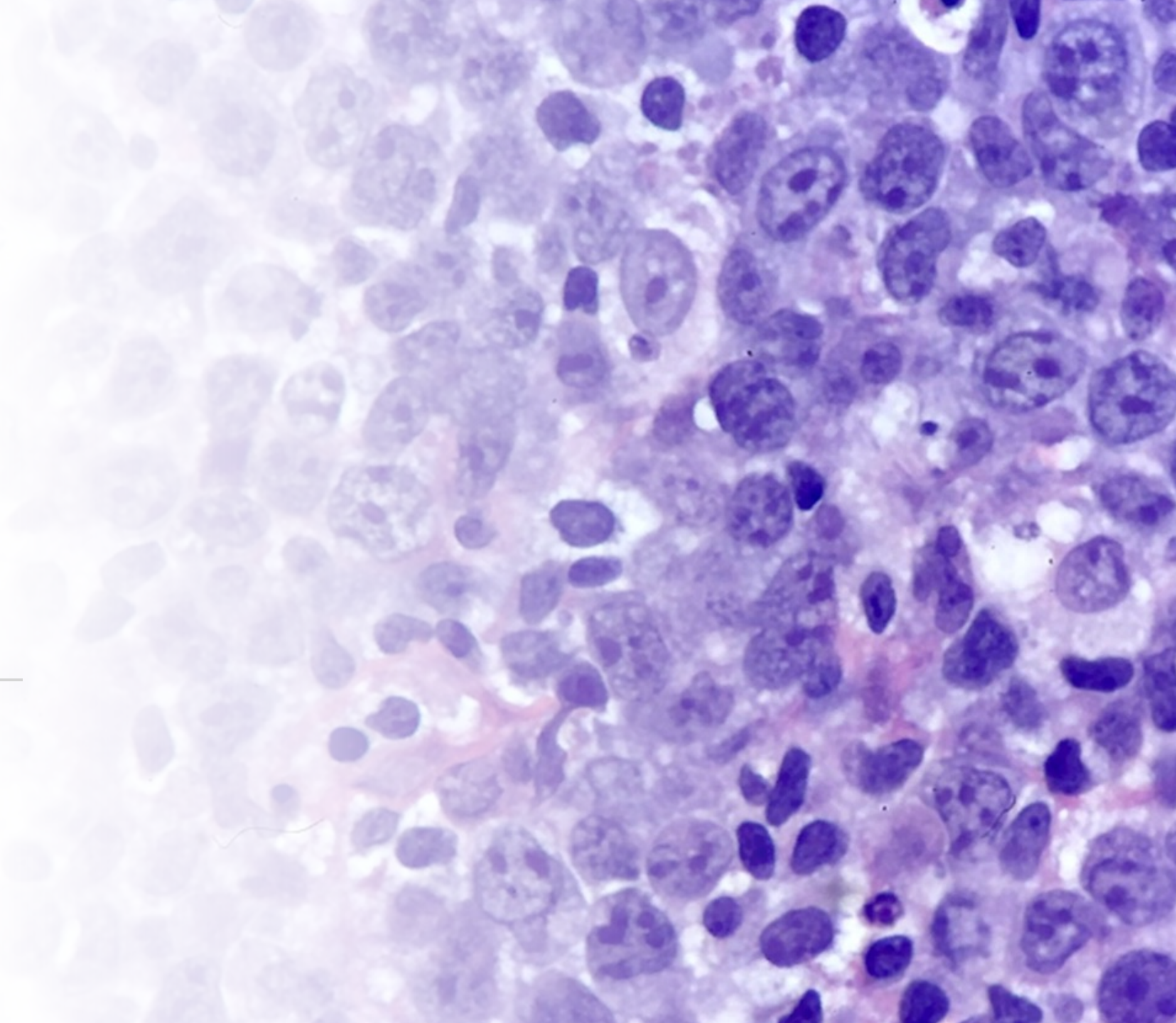


# ¿Es finalmente la célula de origen un factor predictivo y accesible?

---

**Dra. Sabrina Ranero – Uruguay**  
Simposio Roche – LEX 2026



# *Conflictos de interés (Dra Sabrina Ranero)*

---

<b>Lugar de Trabajo</b>	Hospital de Clinicas, ASESP, COSEM, DNSP
<b>Empleado</b>	Hospital de Clinicas, ASESP, COSEM, DNSP
<b>Propiedad accionaria</b>	N/A
<b>Fondos de investigación</b>	N/A
<b>Honorarios por conferencia</b>	Jhonson y Jhonson, Roche, ABBVIE, Scienza
<b>Formar parte del comité de asesores</b>	

# El problema clinico

---

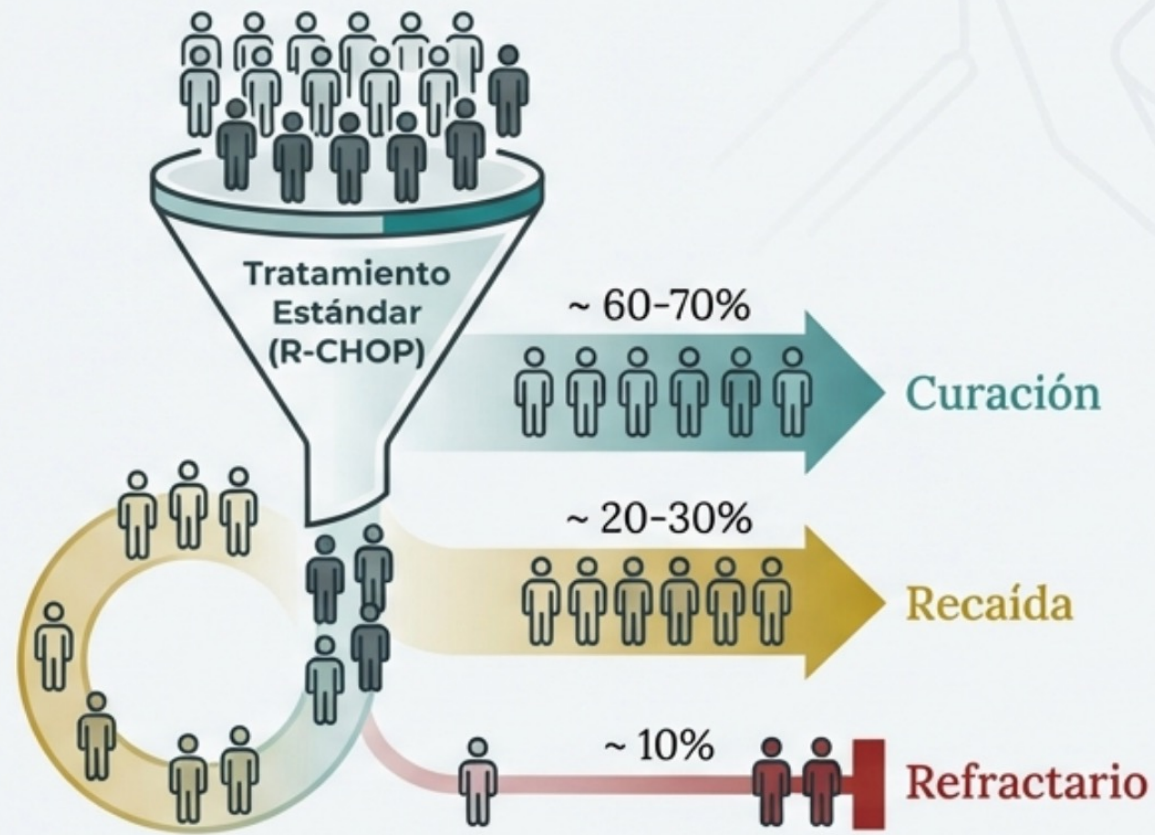
DLBCL: enfermedad  
biológicamente  
heterogénea

Resultados  
históricos variables

Necesidad de  
biomarcadores  
útiles

# El Desafío Central: La Heterogeneidad Clínica y Genética del LDCBG

- El LDCBG es el linfoma agresivo más común, pero su comportamiento es muy variable entre pacientes.
- El estándar histórico, R-CHOP, logra altas tasas de curación, pero entre el 20% y el 40% de los pacientes recaen o son refractarios.
- Las herramientas de riesgo tradicionales, como el Índice Pronóstico Internacional (IPI), tienen una capacidad limitada para identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracaso terapéutico en la era de la inmunoterapia.

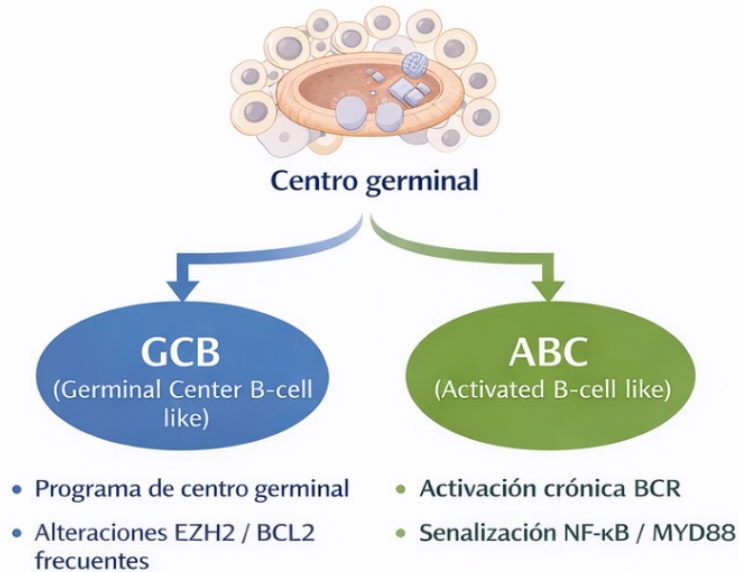


**La heterogeneidad biológica subyacente es el principal obstáculo para mejorar los resultados en todos los pacientes.**

# Célula de origen: la primera capa de estratificación molecular


---

## ¿Qué es la célula de origen (COO) en DLBCL?



### Clasificación en práctica

 **Gold standard:**  
Gene Expression Profiling (GEP)

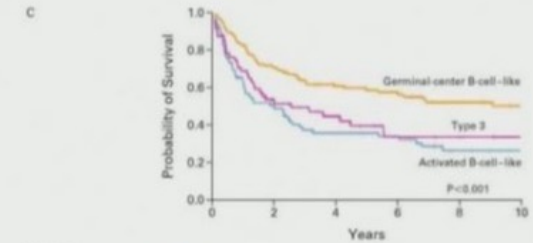
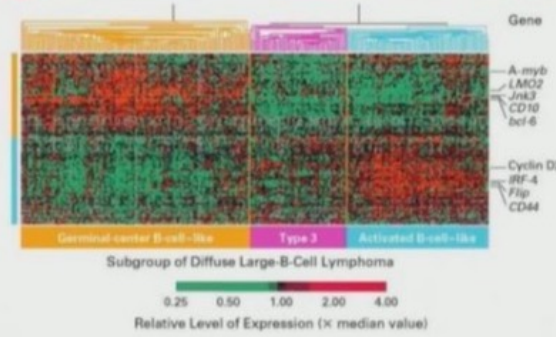
 **Alternativa clínica:**  
Algoritmo de Hans (IHQ)  
*Proxy accesible, pero imperfecto*

DLBCL no es una enfermedad única. COO divide en dos grandes programas biológicos: GCB y ABC.

- **Gene Expression Profiling (GEP): la primera gran estratificación biológica**

## Cell of origin-defined subtypes

Gene expression profiling (GEP) revealed germinal center B-like (GCB) and activated B-like (ABC)



No. at Risk	0	2	4	6	8	10
Germinal center B-cell-like	116	81	60	46	32	19
Type 3	52	24	15	10	8	5
Activated B-cell-like	73	35	23	19	8	5

More pts in ABC group  $>60$  ( $p=0.05$ ) and ECOG $>1$  ( $p=0.03$ )

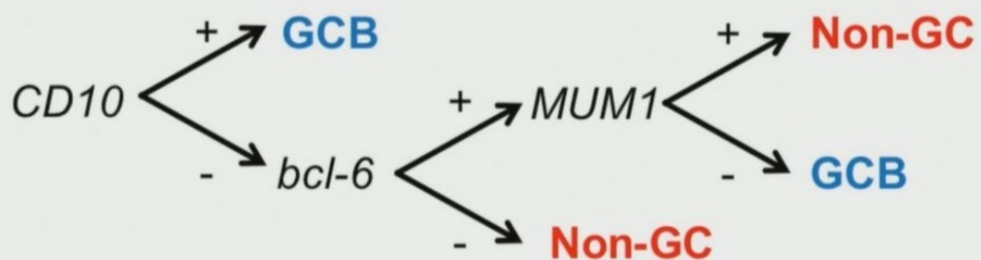
5-year survival  
GCB-like 60%  
ABC-like 35%

**Despite inferior outcomes with ABC/non-GCB, both subtypes historically treated similarly**



# ¿Cómo lo llevamos a la práctica? IHQ – Algoritmo de Hans

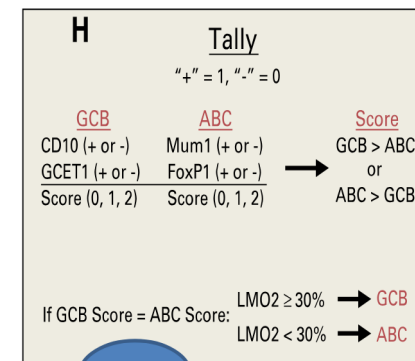
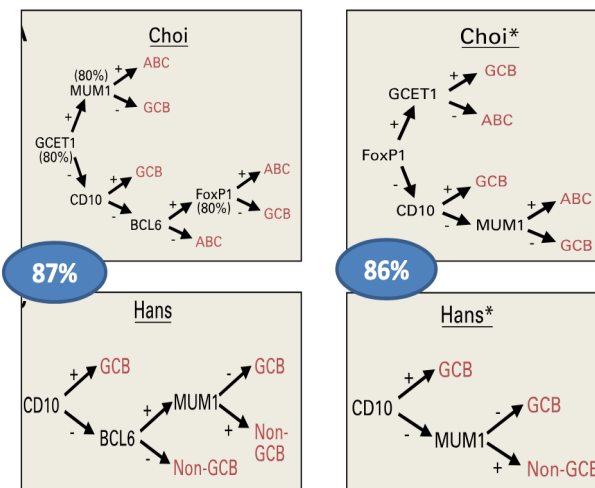
IHC is used widely to approximate Cell of Origin (COO) into GCB and non-GCB



While GEP is not routinely performed, clinical trials used Lymph2Cx (20 gene assay) and more recently DLBCL90 to determine COO

Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab


N= 262 casos de LDCGB tratados con R-CHOP/R-CHOP like



93%

# COO: ¿Factor pronóstico o factor predictivo?

---

FACTOR PRONÓSTICO	FACTOR PREDICTIVO
 Define riesgo basal	 Modifica el efecto del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"><li>• Define riesgo basal</li><li>• Independiente del tratamiento</li><li>• Describe evolución natural</li><li>• Ejemplo: ABC → peor OS con R-CHOP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Modifica el efecto del tratamiento</li><li>• Existe interacción biomarcador-terapia</li><li>• Cambia la magnitud del beneficio</li><li>• Requiere demostración estadística formal</li></ul>

COO fue claramente pronóstico. ¿Ha demostrado ser predictivo?

👉 No todo factor pronóstico es predictivo.

# Intentos de personalización según COO: ¿qué pasó?

Ensayo	Selección por COO	Estrategia	Resultado
PHOENIX	Non-GCB (IHQ)	Ibrutinib + R-CHOP	✗ Negativo global
ROBUST	ABC (GEP)	Lenalidomida + R-CHOP	✗ Negativo
REMoDL-B	GCB/ABC (GEP)	Bortezomib + R-CHOP	✗ No beneficio significativo

👉 Ninguno demostró interacción predictiva robusta.

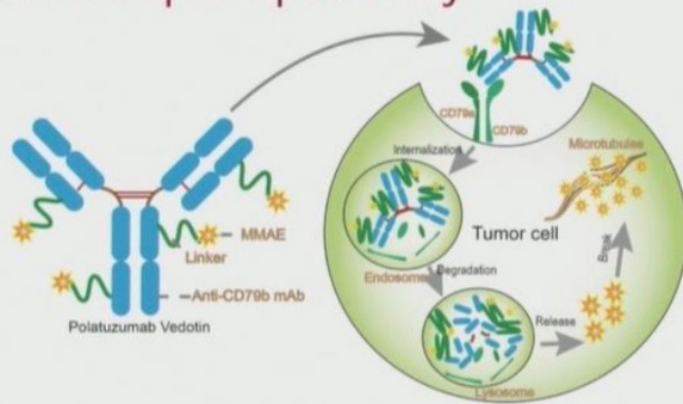
Señales clínicas de interacción entre Polatuzumab y COO (R/R)

- La señal se repite en múltiples estudios, distintos esquemas y diferentes poblaciones

Ensayo	Setting	Diseño	Observación por COO
ROMULUS	R/R	Pola + Rituximab	Mayor ORR en non-GCB
GO29365	R/R	Pola-BR vs BR	Tendencia a mayor beneficio en non-GCB
GO40516	R/R	Pola + Mosunetuzumab	Señal consistente en ABC
POLARGO	R/R	Pola-R-GemOx vs R-GemOx	HR PFS numéricamente más favorable en ABC

# Racional biológico de una posible interacción entre Polatuzumab y COO

Polatuzumab vedotin is an ADC that binds to CD79B, part of B-cell receptor pathway

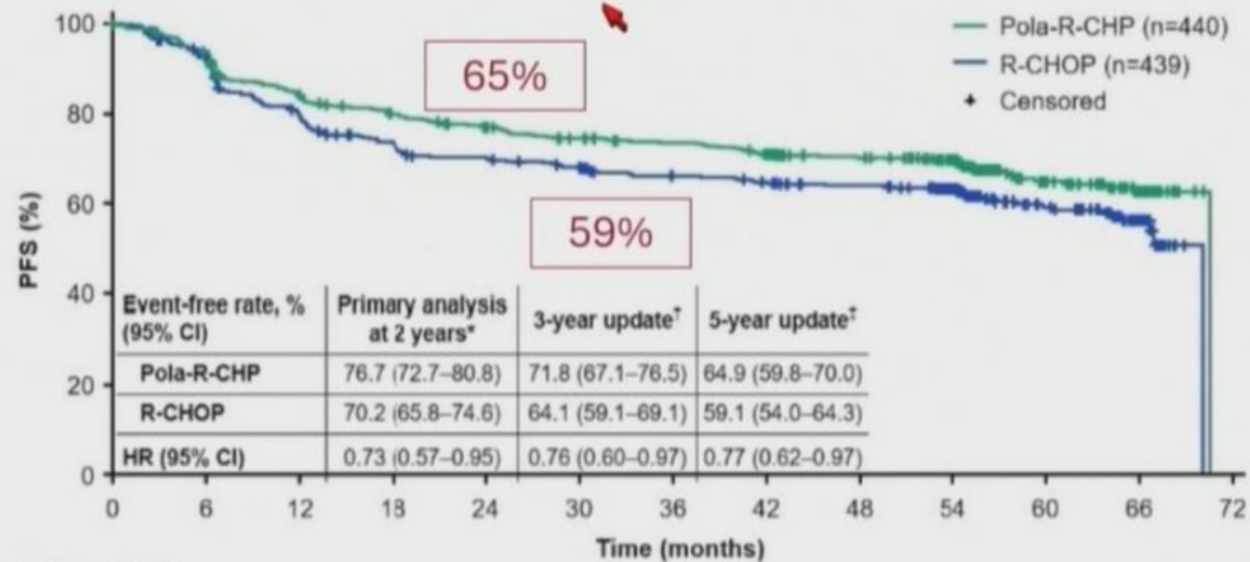


- Both GCB and ABC/non-GCB DLBCL are sensitive to MMAE payload
- ABC/Non-GCB uniquely benefit due to reliance on B-cell receptor signaling

- **POLATUZUMAB** es un anticuerpo conjugado con droga dirigido contra CD79b, una proteína que forma parte del receptor Linfocito B
- El Ac. Se una a CD79b en la superficie de la célula B tumoral, se internaliza y dentro de la célula libera el agente citotóxico MMAE, que inhibe los microtubules y produce MUERTE CELULAR
- CD79B se expresa en GCB y ABC, aunque los tumores ABC pueden beneficiarse especialmente porq dependen + de la señalización del receptor B
- **Esto ofrece una coherencia mecánica a las señales clínicas observadas en enfermedad recaída/refractaria.**
- La pregunta es si esto se traduce en primera línea.

# POLARIX – Resultados globales a 5 años

POLARIX: 5-year PFS improved with pola R-CHP over R-CHOP

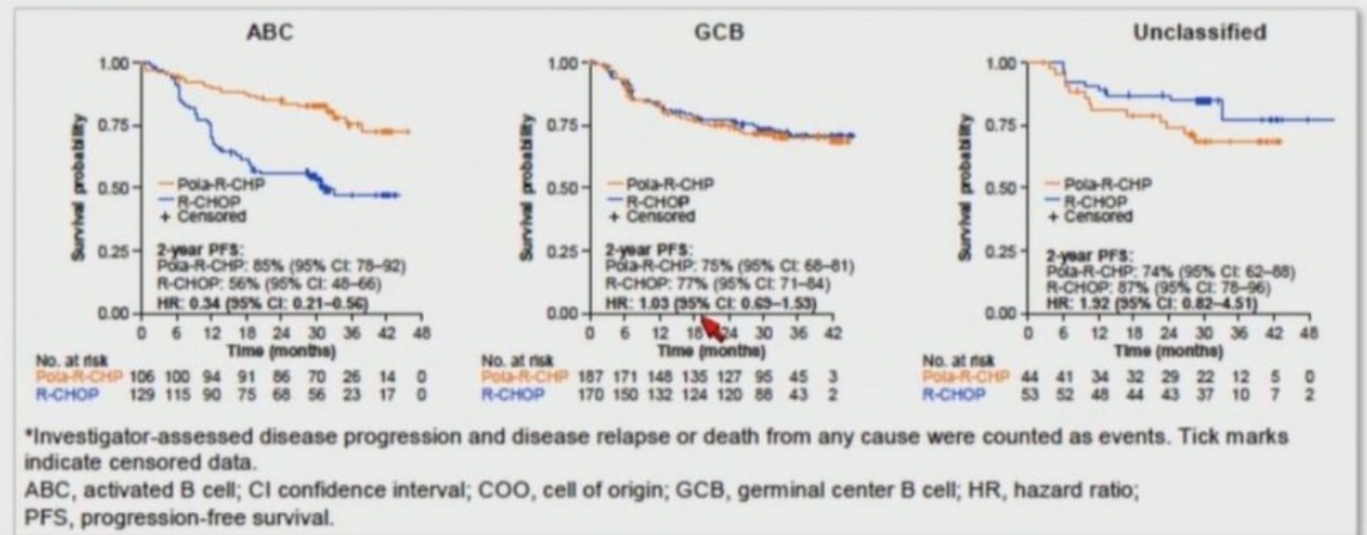


Patients remaining at risk

Pola-R-CHP	440	407	357	335	318	303	292	280	258	213	100	56	NE
R-CHOP	439	391	332	302	287	274	258	251	240	192	95	54	NE

# POLARIX: Magnitud de efecto según célula de origen

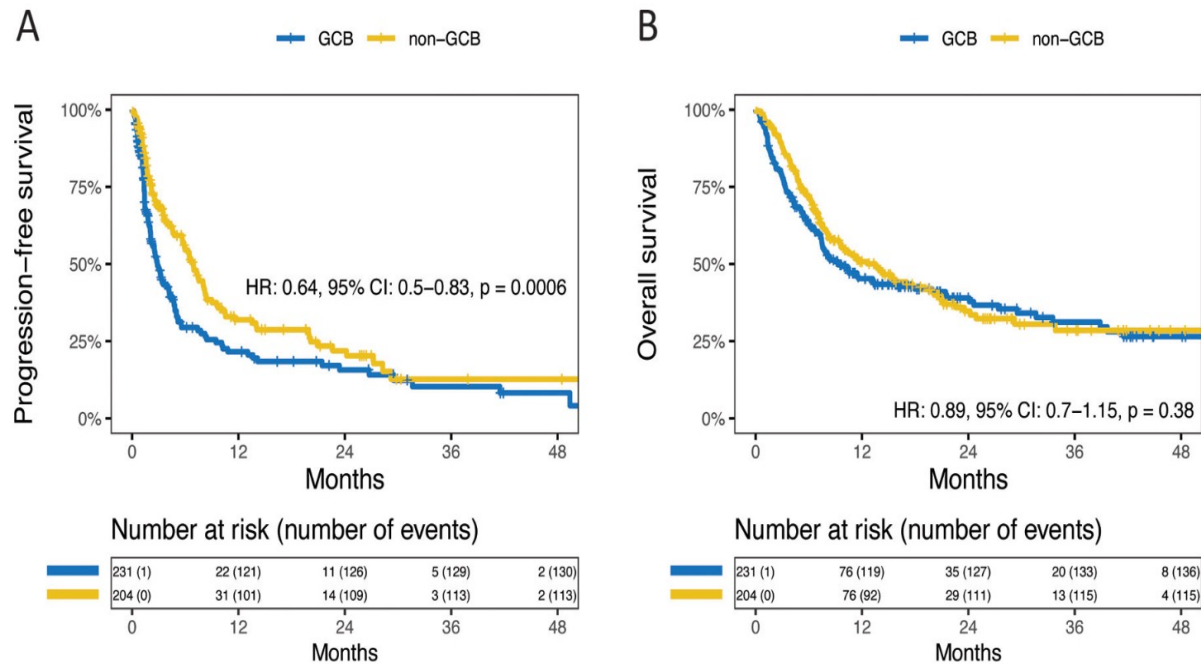
Pola-R-CHP is markedly more effective than R-CHOP in ABC DLBCL



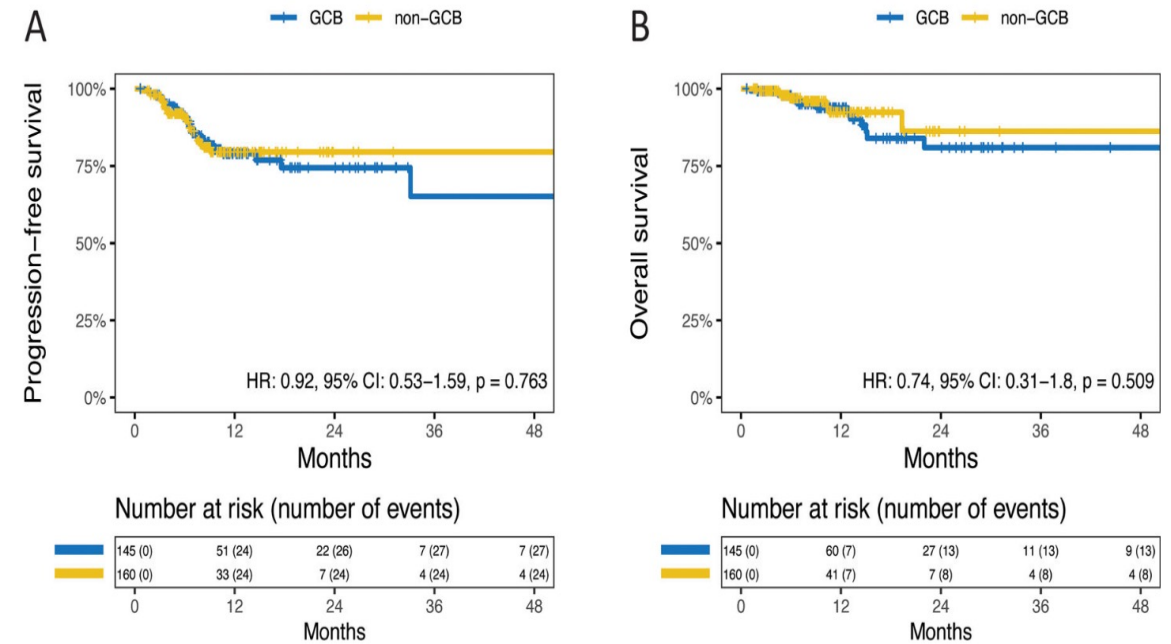
**5-year PFS ABC: Pola R-CHP 73% vs R-CHOP 46%**

# Evidencia en mundo real (RWE): ¿qué pasa fuera del ensayo?

- Cohorte grande (740 pacientes) 1L y R/R
- Uso de Hans
- **En 1L:** HR PFS 0.92 , OS 0,74. P no significativa. **La brecha pronóstica clásica parece atenuarse.**
- **En R/R :** HR PFS 0,64 p 0.0006. **La biología diferencial vuelve a manifestarse, con mejor PFS en non-GCB tratados con polatuzumab.**



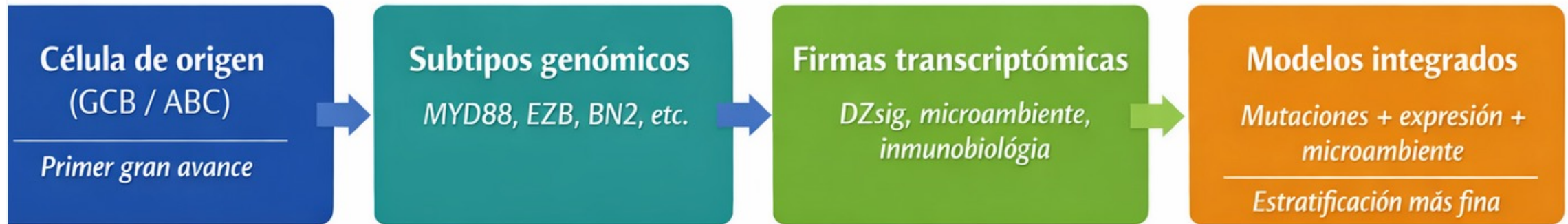
**Figure 3.** Kaplan-Meier plots for progression-free survival (A) or overall survival (B) for patients in relapsed/refractory cohort by COO.



**Figure 5.** Kaplan-Meier plots for progression-free survival (A) and overall survival (B) for patients in the frontline cohort by COO.

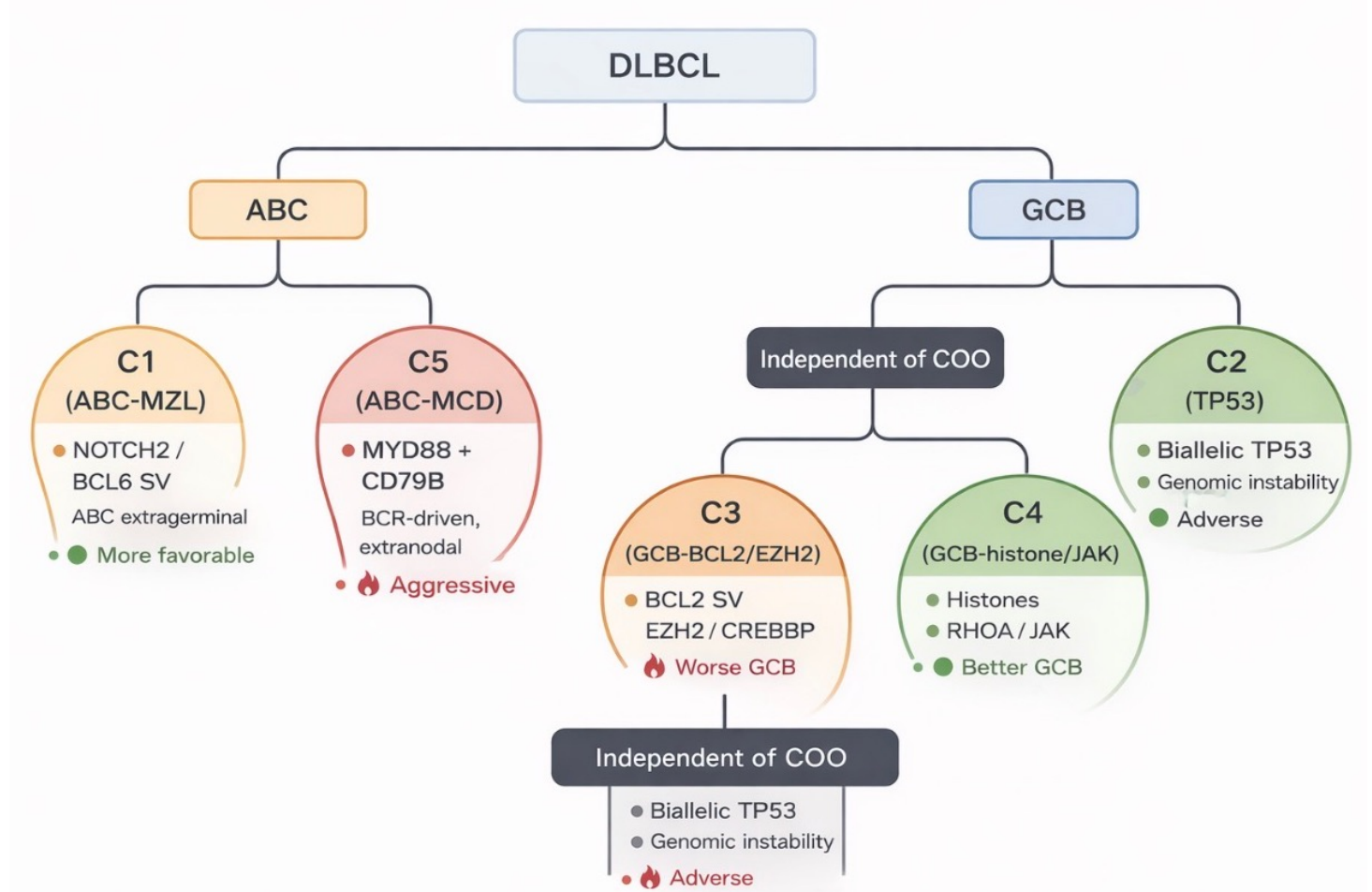
## Cómo se fue profundizando el conocimiento molecular?

- El conocimiento avanza por capas y no por remplazo
- Esto nos acerca cada vez más a la medicina personalizada, pero también genera una brecha entre lo que entendemos y lo que podemos aplicar hoy



# Más allá del COO: subtipos genéticos y vulnerabilidades terapéuticas

---



### Genomic Study of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

**Panel covers 54 genes (32 full genes + 22 genes hotspot regions) associated with different types of lymphomas.**

ARID1A, B2M, BCL2, CCND3, CD58, CHD2, CDKN2A, CDKN2B, CIITA, CXCR4, EP300, FOXO1, GNA13, ID3, IRF4, KMT2A, KMT2D, MAL, MEF2B, MYC, MYD88, NFKBIE, PAX5, PIM1, POT1, PRDM1, PTPN11, REL, SOCS1, TNFAIP3, TNFRSF14, TP53, ATM, BCL6, BIRC3, BRAF, BTK, CARD11, CCND1, CD79A, CD79B, CREBBP, EZH2, FBXW7, KRAS, NOTCH1, NOTCH2, NRAS, PLCG2, PTEN, SF3B1, STAT6, TCF3, XPO1

118kb

Starting material 50 ng DNA Sample type FFPE, blood and bone marrow

**Variant called:**

- SNVs
- Indels
- Gene amplifications

Samples



Library Prep  
and Capture



NGS capture  
technology

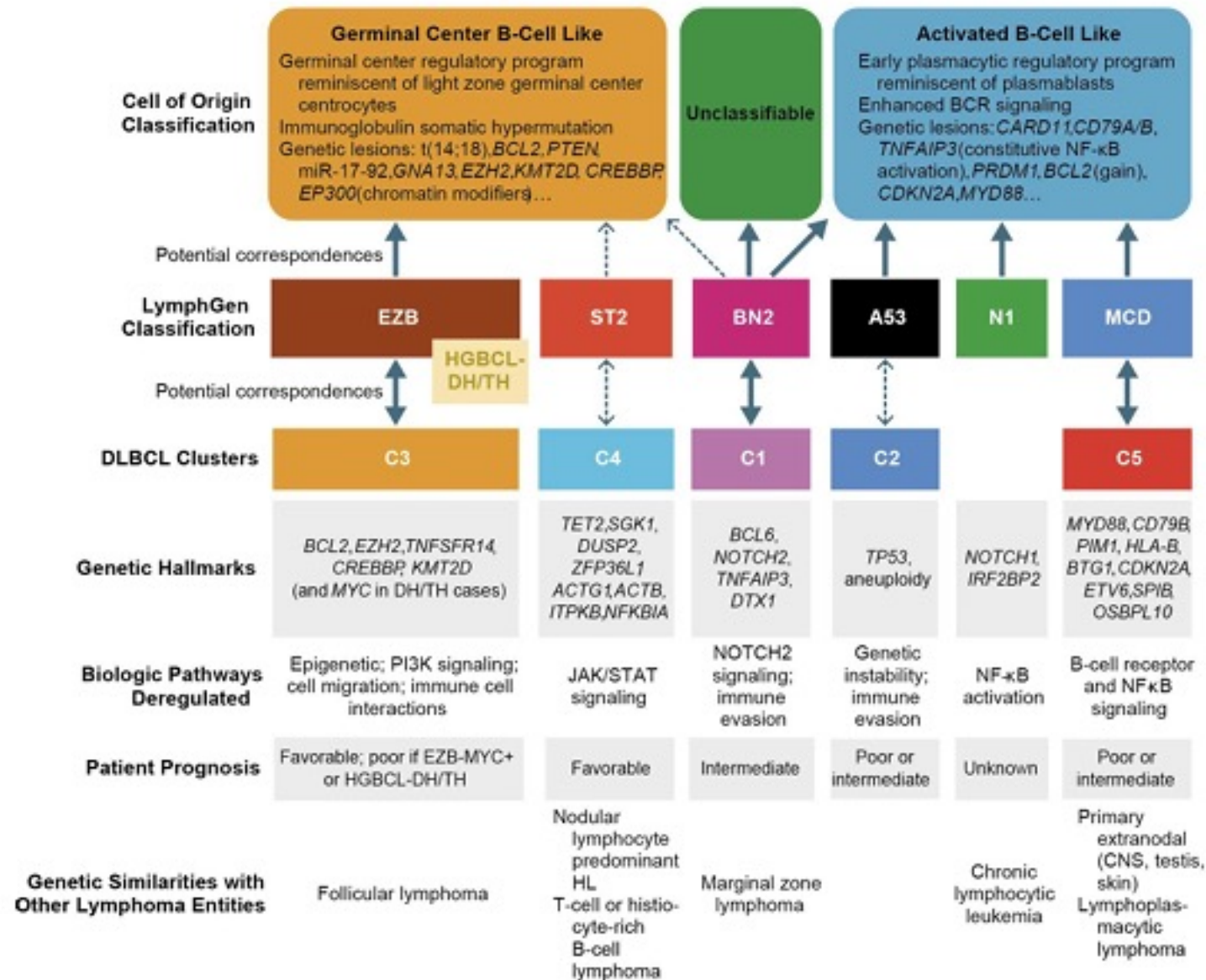


Miseq  
illumina



Bioinformatics

# Molecular subtypes in DLBCL: aiming for a unique classification (?)



# ¿Es finalmente la célula de origen un factor predictivo y accesible?

## Accesible → Sí

- ✓ IHQ disponible en la práctica diaria
- ✓ Validado en ensayos clínicos
- ✓ Utilizado en estudios RWE
- ✓ Implementable en LATAM

## Predictivo → Empieza a serlo

- ✓ Con R-CHOP: ABC = peor pronóstico
- ✓ Con Pola-R-CHP: la brecha se atenúa
- ✓ Beneficio particularmente evidente en subgrupos biológicamente dependientes del BCR
- ✓ Posible refinamiento con subtipificación genómica (Cluster 5 / MCD)



## Conclusión

**La célula de origen no es el destino.**

**Es el primer paso** hacia medicina de precisión en DLBCL.

Muchas Gracias