



MUTACIONES DE ABL1 COMO CAUSA DE RESISTENCIA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA FILADELFIA POSITIVOS.

ZAGOYA MARTÍNEZ, PATRICIA; VIDAL VIDAL, JOSE ALFREDO; RAMÍREZ CASIQUE, MARÍA FERNANDA; HERNÁNDEZ OSORIO, EMMANUEL JHOVANNY; VENANCIO HERNÁNDEZ, ANTONIO YAIR; BRISEÑO FLORES, LILIANA SOLEDAD; VALDÉS ZAPATA, CLAUDIA PATRICIA; RIVERA HERNÁNDEZ, IVÁN; VERA VILICAÑA, CINDY TRINIDAD; TERÁN CERQUEDA, VANESSA; GARCÍA STIVALET, LILIA ADELA; SOLÍS POBLANO, JUAN CARLOS.

DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. MANUEL ÁVILA CAMACHO.

p_zagoya@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La causa más frecuente de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa (ITKs) en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) filadelfia positiva (Ph+), es dependiente de mutaciones de ABL1. Se han identificado más de 100 mutaciones, la inserción de 35 nucleótidos entre el exón 8 y 9, condicionando un ABL trunco, es la variante más frecuente en la población local, no tiene una indicación absoluta de tratamiento y la determinación está basada en las comorbilidades del paciente.

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de mutaciones de ABL como causa de resistencia a ITKs en los pacientes con LMC filadelfia positivo, diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, CMN Manuel Ávila Camacho IMSS Puebla.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, realizado en la UMAE CMN Manuel Ávila Camacho, IMSS Puebla, en 204 pacientes tratados con uno o más ITKs, de ambos sexos con diagnóstico de LMC filadelfia positivos mayores de 15 años. Las variables que se evaluaron fueron: respuesta molecular y respuesta citogénica respecto a los tratamientos con Imatinib, Nilotinib y Dasatinib. Los que tuvieron falla o pérdida de respuesta en cualquier línea de tratamiento, se les realizó análisis de mutaciones de ABL1.



ASPECTOS BIOÉTICOS

Esta investigación no representó riesgo alguno para los pacientes, ya que la información se obtuvo de los expedientes clínicos. La identidad de los pacientes se guardó durante el estudio.

RESULTADOS

Se revisaron 204 expedientes, 30 (14.7%) pacientes tuvieron mutaciones de ABL1. 21 (70%) fueron hombres y el resto mujeres, 22 tuvieron subtipo b3a2 y ocho b2a2. 27 pacientes estaban en fase crónica, uno en fase acelerada y uno en fase blástica al momento de la determinación de la mutación. Seis pacientes progresaron a fase blástica, la mutación reportada con más frecuencia (11; 36%) fue la inserción de 35 nucleótidos entre el exón 8 y 9 (ABL trunco), el tratamiento se cambió según las guías actuales. La respuesta después del cambio de ITK fue; dos con respuesta molecular mayor (RMM), uno con remisión molecular profunda (RMP) 4, cuatro con RMP 4.5, dos con respuesta citogenética (RC) completa, dos con RC parcial y seis no tienen respuesta. Se han registrado 13 defunciones (43.3%), 17 están vivos, dos pacientes reportaron dos mutaciones meta crónicamente. Como factores de riesgo relacionados a la presencia de mutaciones de ABL1 fueron falta de adherencia a tratamiento (40%), retraso en el inicio de este por diferentes causas (20%) y el ingreso de imatinib genérico desde 2019.

CONCLUSIONES

La resistencia a ITKs dependiente de ABL1 es una de las causas principales de falla o pérdida de respuesta, favoreciendo progresión a base blástica. La aparición de nuevos tratamientos y el acceso a ellos mejoraran la supervivencia de los pacientes con falla a ITKs de segunda generación. Sin embargo, los que progresan a fase blástica, tienen mal pronóstico, siendo el trasplante hematopoyético la única opción para mejorar la supervivencia global y libre de progresión.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, resistencia, mutación.

REFERENCIAS

- [1] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2018 Mar;93(3):442-459.



- [2] Nakamae H, Fukuda T, Nakaseko C, Kanda Y, Ohmine K, Ono T, Matsumura I, Matsuda A, Aoki M, Ito K, Shibayama H. Nilotinib vs. imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term follow-up of the Japanese subgroup of the randomized ENESTnd trial. *Int J Hematol.* 2018 Mar;107(3):327-336
- [3] Müller MC, Cervantes F, Hjorth-Hansen H, Janssen JJWM, Milojkovic D, Rea D, Rosti G. Ponatinib in chronic myeloid leukemia (CML): Consensus on patient treatment and management from a European expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Dec;120:52-59.