

MUTACIÓN F317L EN NEOPLASIA PHILADELPHIA-POSITIVA: SELECCIÓN CLONAL EN PACIENTES TRATADOS CON DASATINIB

I. Montero, V. Aquino, R. García, I. Espigado, I. Pérez, J.A. Pérez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Fundamentos: La presencia de clones con mutaciones en el dominio quinasa BCR-ABL al diagnóstico en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y su significado es objeto de numerosos estudios. El uso de inhibidores de tirosín quinasa (ITK) de segunda generación como dasatinib podría seleccionar clones portadores de mutaciones que confieran resistencia al tratamiento.

Objetivos: Analizar las mutaciones BCR-ABL de resistencia en el subgrupo de pacientes tratados con Dasatinib como subanálisis de un estudio mutacional en pacientes con LMC.

Pacientes y métodos: Se estudian de manera consecutiva desde septiembre del 2009 a mayo del 2011, 57 pacientes diagnosticados de LMC con reordenamiento p210 en distintos momentos evolutivos de su enfermedad. Se procede a secuenciación del gen sobre muestras de sangre periférica mediante extracción del RNA, retrotranscripción a cDNA, amplificación de la región quinasa mediante PCR anidada, secuenciación automática del cDNA amplificado y comparación con la secuencia consenso. Se correlacionan estos datos con la respuesta al tratamiento y el uso de ITKs.

Resultados: Diecisiete pacientes (29,8%) respondieron de una manera subóptima o fueron resistentes al tratamiento con imatinib. Seis de ellos (35,3%) recibieron tratamiento con dasatinib. En dos de ellos (33,3%) se detectó la presencia de una mutación F317L a los 4 meses y a los 10 meses del inicio del tratamiento con dasatinib respectivamente, que se asoció a resistencia al fármaco y desapareció tras la retirada del mismo. En los restantes pacientes respondedores subóptimos o resistentes, la tasa mutacional fue del 26% y en ningún caso se detectó la mutación F317L.

Conclusiones: 1. En la serie analizada, la mutación F317L se asocia al tratamiento con dasatinib y produce resistencia al fármaco. 2. El corto intervalo de tiempo desde el comienzo del tratamiento con el fármaco hasta su detección sugiere un mecanismo de selección sobre clones preexistentes resistentes a la acción multiquinasa de dasatinib. 3. La retirada del fármaco produce el aclaramiento de la mutación.