

INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y MUTACIONALES EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA EN LOS SMD CON DELECCIÓN 5Q

M. Mallo¹, M. del Rey², M. Ibáñez³, M^aJ. Calasanz⁴, M^aJ. Larráyoz⁴, L. Arenillas¹, C. Pedro⁵, A. Jerez⁶, J. Maciejewski⁶, D. Costa⁷, M. Nomdedeu⁸, M. Díez-Campelo², E. Lumbreras², T. González-Martínez⁹, I. Marugán¹⁰, D. Valcárcel¹¹, E. Such³, J. Cervera³, R. de Paz¹², F. Ramos¹³, M. Arnan¹⁴, J. Grau¹⁵, I.I. Buño¹⁶, E. Luño¹⁷, D. Gallardo¹⁸, E. Talavera¹⁹, J.M^a. Hernández², F. Solé¹

¹Laboratori de Citogenètica Molecular. Laboratori de Citologia Hematològica. Servei de Patologia. Hospital del Mar. GRETNHE. IMIM (Hospital del Mar Research Institute). Barcelona. ²Servicio de Hematología y IBMCC. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca. Salamanca. ³Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ⁴Departamento de Genética. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁵Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. GRETNHE. IMIM (Hospital del Mar Research Institute). Barcelona. ⁶Department of Translational Hematology and Oncology Research. Taussig Cancer Institute. Cleveland Clinic. Cleveland (Ohio). USA. ⁷Servei d'Hematopatologia. Hospital Clínic. Barcelona. ⁸Servei d'Hematologia Clínica. Hospital Clínic. Barcelona. ⁹Citoxenètica-oncohematològica. Fundació Pública Galega de Medicina Xenònica Hospital Clínic Universitari. Santiago de Compostela. ¹⁰Servicio de Hematología. Hospital General de Valencia. Valencia. ¹¹Servicio de Hematología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ¹²Servicio de Hematología. Hospital La Paz. Madrid. ¹³Servicio de Hematología. Hospital de León. Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León. ¹⁴Servei d'Hematologia Clínica. Hospital ICO Durans i Reynals. Hospital de Llobregat (Barcelona). ¹⁵Servei d'Hematologia. Hospital ICO Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ¹⁶Laboratorio de Genética Hematológica. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ¹⁷Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ¹⁸Servei d'Hematologia Clínica. Hospital ICO Josep Trueta. Girona. ¹⁹Laboratori Clínic ICS Lleida-Unitat de Citogenètica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Antecedentes: La lenalidomida es un fármaco eficaz en el tratamiento de algunos síndromes mielodisplásicos (SMD) de bajo riesgo, especialmente los que presentan delección 5q. Sin embargo, se desconoce la causa por la que algunos pacientes con dicha alteración no responden. El objetivo del estudio es la determinación de alteraciones genéticas, en pacientes con SMD y 5q-, responsables de la respuesta o resistencia al tratamiento con lenalidomida.

Métodos y pacientes: Se han estudiado 53 pacientes diagnosticados de SMD que por citogenética convencional (CC) o FISH presentaban delección 5q. Todos fueron tratados con Lenalidomida. Se realizó el estudio mediante SNP array (6.0, Affymetrix) a partir de médula ósea (n=50) o sangre periférica (n=3) antes del inicio del tratamiento. De 30 pacientes se analizó también ADN de la línea germinal (linfocitos CD3+). En 39 casos se hizo un análisis mutacional de los genes CBL, ASXL1, IDH1 e IDH2. En 46 de los enfermos se pudo evaluar la respuesta al tratamiento, según los criterios del IWG (Cheson *et al.*, 2006). Para el análisis estadístico se tuvo en cuenta la respuesta hematológica (n=46). Definimos cuatro grupos de respuesta: completa (n=27), parcial (n=7), no respuesta/enfermedad estable (n=8) y progresión (n=4).

Resultados: El análisis mutacional mostró: un caso con la mutación p.R419Q en CBL y otro con la mutación p.R172K en IDH2. En 6 casos se detectó el SNP rs11554137 en IDH1 y 8 casos presentaban diversos SNP en ASXL1 (3 coexistentes con SNP en IDH1). La respuesta a Lenalidomida fue peor (no respuesta o progresión) en los enfermos con 2 ó más alteraciones citogenéticas que en los pacientes con 0 o 1 alteración (50% vs 82.8%; p=0.022), pero no se observaron diferencias en relación con la mayor complejidad genética detectada por SNP arrays (p=0.314). Ninguno de los 3 enfermos con pérdida en 12p respondió a la Lenalidomida (p=0.014). Respecto IDH1 y ASXL1 no se observaron diferencias significativas entre la respuesta y los SNP detectados, aunque 6 de los 8 enfermos con SNP en ASXL1 y 5 de los 6 en IDH1 respondieron al tratamiento. Además, cuatro de los pacientes analizados presentaban mutación del gen JAK2 y respondieron al tratamiento.

Conclusiones: 1)La aplicación de los SNP arrays en SMD con 5q- detecta alteraciones adicionales en un 30.2% de los casos. 2)Algunas alteraciones, como las pérdidas en 12p (observada por arrays) o la complejidad citogenética por CC podrían condicionar la mala respuesta a la Lenalidomida.

Agradecimientos: Becas: FI07/00107, RD06/0020/0031, RD07/0020/2004 (RTICC, FEDER), PI07/2009 y 2009 SGR541. Colaboración de Celgene.