

FARMACOGENÉTICA EN LA FASE DE INDUCCIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO GEM05 PARA PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE MAYORES DE 65 AÑOS (GEM05MAYORES65)

C. Castilla-Llorente^{1,2}, F. de Arriba^{1,2}, V. Pérez-Andréu², M.^aV. Mateos³, R. López-Conejero², J. Rivera², A. Oriol⁴, J. Martínez-López⁵, A.I. Teruel⁶, R. de Paz⁷, J. García-Laraña⁸, E. Bengoechea⁹, A. Martín¹⁰, J. Díaz-Mediavilla¹¹, L. Palomera¹², Y. González¹³, J.M. Hernández¹⁴, A. Sureda¹⁵, J.L. Bello¹⁶, J. Bargay¹⁷, F.J. Peñalver¹⁸, M.^aL. Martín Mateos¹⁹, M.^aT. Cibeira²⁰; J.J. Lahuerta⁵, J. Bladé²⁰, J. Fernando San Miguel³

¹ Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. ² Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. ³ Hospital Universitario de Salamanca. ⁴ Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. ⁵ Hospital 12 de Octubre. Madrid. ⁶ Hospital Clínico de Valencia. ⁷ Hospital La Paz. Madrid. ⁸ Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ⁹ Hospital de Donostia, San Sebastián. ¹⁰ Hospital Virgen de la Concha. Zamora. ¹¹ Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ¹² Hospital Lozano Blesa. Zaragoza. ¹³ Instituto Oncológico Dr. Josep Trueta. Girona. ¹⁴ Hospital General de Segovia. ¹⁵ Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ¹⁶ Hospital Universitario de Santiago de Compostela. ¹⁷ Hospital Sant Llatzer. Palma de Mallorca. ¹⁸ Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid. ¹⁹ Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ²⁰ Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona

En la última década, se han incorporado nuevos fármacos para el tratamiento del MM. Es conocido que ciertos perfiles genéticos de genes implicados en el metabolismo, transporte y/o diana de drogas pueden condicionar la respuesta a fármacos. Sin embargo, hay muy poca información sobre la eficacia y/o toxicidad de estos nuevos esquemas en relación con su farmacogenética.

Objetivo: Analizar el impacto de los polimorfismos genéticos en la respuesta y toxicidad del tratamiento de inducción en los pacientes incluidos en el ensayo GEM05MAYORES65 (Lancet Oncol 2010; 11: 934).

Métodos: Se estudiaron 169 pacientes de los 260 que fueron incluidos en el ensayo (VMP: 84 pacientes; VTP: 85 pacientes), en los que se valoraron los parámetros de respuesta al tratamiento y toxicidad en función del genotipo de genes implicados en el metabolismo (CYP1A2*1C, CYP1A2*1F, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP3A4, GSTP1 I105V), toxicidad (MDR1 -3435C>T) y diana terapéutica (PSMB5 1042G>A) de los fármacos utilizados.

Resultados: Confirmamos que los resultados clínicos de nuestra serie reproducen los de los 260 casos del ensayo publicado: respuesta global (RG) similar en ambas ramas (90%), menor incidencia de neutropenia (38% vs. 20%; $p < 0,012$), trombopenia (24% vs. 6%; $p < 0,01$) e infecciones (10% vs. 1%; $p < 0,018$) para el esquema VTP. La toxicidad no hematológica más frecuente fue la neuropatía periférica, similar en ambas ramas. En el global de 169 pacientes, los portadores del alelo CYP2C19*17 T tuvieron peor respuesta global ($p = 0,033$). Asimismo, los pacientes -3435TT de MDR1 presentaron menor incidencia de neutropenia grados 3-4 ($p = 0,041$), mientras que los pacientes AA para el genotipo 2C19*2 presentaron mayores tasas de trombopenia grados 3-4 ($p = 0,009$). Analizamos también el impacto de los genotipos comparando las ramas entre sí y dentro de cada una. Los pacientes wt para el snps -3435T de MDR1 presentaron una tasa mayor de neutropenia grave sólo en la rama VMP y de forma dependiente de carga genética (CC = 71%, CT = 38%, TT = 22%; $p = 0,012$).

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que los polimorfismos involucrados en el metabolismo de talidomida y bortezomib (CYP2C19*17 y *2) y el genotipo -3435C>T de MDR1, que supone menor eficacia en la salida de fármacos desde el interior celular, condicionan la tasa de respuesta global y la toxicidad por trombopenia y neutropenia, en pacientes con MM tratados según el ensayo GEM05MAYORES65. Estos datos junto con la relativa elevada frecuencia de estos SNP en la población (>20%) justificarían el interés de conocer el perfil genético de pacientes con MM en fase de inducción y su posible impacto en el manejo individualizado de estos enfermos.