

## Impacto pronóstico de la detección temprana de mutaciones en el dominio cinasa sobre la supervivencia de pacientes con leucemia mieloide crónica BCR-ABL positivo que reciben tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa: revisión sistemática

Prognostic impact of early detection of mutations in the kinase domain on the survival of patients with BCR-ABL positive chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a systematic review

Catalina Quintero-Valencia\*‡, Liliana M. Ochoa-Galeano‡†

### RESUMEN

#### INTRODUCCIÓN

La presencia de mutaciones en el dominio BCR-ABL es el mecanismo de resistencia terapéutica más común en LMC, pero los beneficios clínicos de su detección temprana, como herramienta pronóstica, aún no se han evidenciado. El presente trabajo reunió, mediante revisión sistemática, datos que demuestran los efectos de la detección mutacional en la supervivencia de pacientes con LMC en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (ITK).

#### MATERIALES Y MÉTODOS

Se reunieron ensayos clínicos aleatorios controlados con información acerca del análisis mutacional, que describieron la fase de la terapia en la cual se realizó dicho análisis: pretratamiento, entre cero y tres meses o después del cuarto mes postratamiento con ITK. Estos estudios definieron datos sobre la fase clínica, la supervivencia total, la supervivencia libre de progresión y el seguimiento de la respuesta al tratamiento en los pacientes con LMC. Las investigaciones seleccionadas fueron publicadas entre los años 2001 y 2009. La búsqueda se realizó, independientemente, por dos revisores, a través de las bases de datos Pubmed - Medline, Hinari y Science Direct. Ambos revisores analizaron la información y eligieron los estudios que cumplieron los criterios de selección, los cuales se almacenaron en el software Endnote Web® y se analizaron en una matriz de Microsoft Excel®. Los resultados de interés se centraron en los índices de supervivencia total y supervivencia libre de progresión.

#### RESULTADOS

Se seleccionaron 10 artículos originales, los cuales incluyeron un total de 1.508 pacientes con diagnóstico de LMC en tratamiento con ITK de primera y segunda línea (imatinib, dasatinib, nilotinib). El tipo de mutación se consideró un dato relevante, debido al grado de resistencia que confieren mutaciones como: las del sitio P-loop de la proteína y las del sitio de contacto con el medicamento (T315I y F317L). No se pudo establecer ninguna asociación entre la supervivencia y la presencia de mutaciones pretratamiento o en los tres primeros meses de la terapia. La detección mutacional en fase tardía arrojó datos contradictorios en todos los estudios frente a la asociación entre este análisis y el acortamiento de la supervivencia. Otros datos como el tipo de mutación detectada, la fase clínica durante el análisis, las técnicas empleadas, la clasificación de los pacientes y la selección clonal, también tuvieron una influencia directa en los índices de supervivencia de los pacientes evaluados.

#### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El impacto de las mutaciones en la supervivencia es multifactorial y por ello es necesario desarrollar más investigaciones con una adecuada metodología que demuestren claramente la utilidad de la monitorización regular de mutaciones emergentes durante los primeros meses de la terapia, para realizar el seguimiento y manejo de los pacientes con LMC, y justificar la implementación de la monitorización de las mutaciones en estos pacientes.

#### PALABRAS CLAVES

Detección mutacional. Evolución clínica. Leucemia mieloide crónica. Mutaciones BCR-ABL. Pronóstico. Tratamiento. Inhibidores de tirosina cinasa. Supervivencia.

\*Microbióloga y Bioanalista, Universidad de Antioquia. Candidata a Magíster en Microbiología y Bioanálisis, Énfasis en Hematología. Docente, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. †Bacterióloga, Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas. Docente Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. ‡Laboratorio de Hematología Adultos Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paul. Contacto: Catalina Quintero, [catalinaqv@medicina.udea.edu.co](mailto:catalinaqv@medicina.udea.edu.co)  
 Recepción: 25-02-2010. Aceptación: 10-04-2010.

## ABSTRACT

### INTRODUCTION

The presence of BCR-ABL are important in mechanisms of resistance in CML, but the clinical benefits derived from its early detection, as a prognosis tool, have still not been demonstrated. This paper collects and systematically reviews data showing the effects of early detection of mutations on the survival of CML patients receiving treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKI).

### MATERIALS AND METHODS

We gathered randomized controlled clinical trials and corresponding data for the mutational analysis, which described the therapy phase when the analysis was done: pre-treatment, between zero and three months, or after the fourth month post-treatment with TKI. These studies provided data on the clinical phase, the overall survival, the progression-free survival and the response following for CML patients. The selected studies were published between 2001 and 2009. The search was done by two coworkers independently, using the Pubmed-Medline, Hinari and Science Direct databases. Both coworkers analyzed the information and chose trials that met the selection criteria, stored the trials using Endnote Web® software and analyzed them in a Microsoft Excel® matrix. The interesting results were described in terms of overall survival and progression-free survival index.

### RESULTS

Ten original articles were selected, which involved trials including a total of 1.508 CML patients receiving first and second line TKI treatment (imatinib, dasatinib, nilotinib). The mutation type was considered a relevant factor, because the degree of resistance to treatment conferred varied among different mutation types, such as protein P-loop site and TKI binding site (T315I y F317L) mutations. We could not find any association between survival outcomes and the presence of mutations detected in the pre-treatment phase or in the first three months of therapy. We found contradictory results for the relation between the presence of late phase detected mutations and shortened survival. Additional data, such as mutation type detected, clinical phase, techniques used, patients' classification and clonal selection, were found to have direct influence on the CML patient survival indices.

### DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The mutations' impact on the survival of CML patients is multifactorial. There is, therefore, a need for studies with appropriate methodology, in order to clearly demonstrate the utility of regular monitoring of mutations emerging during the first months of therapy, to allow following and management of the CML patients, and to justify the implementation of mutation monitoring in these patients.

### KEY WORDS

BCR-ABL mutations. Chronic Myeloid Leukemia. Clinical evolution. Mutational detection. Prognosis. Survival. Treatment. Tyrosine kinase inhibitors.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa originada en una célula madre pluripotencial anormal en la médula ósea, que se caracteriza por la proliferación de glóbulos blancos de la serie granulocítica en todos las fases de maduración y que se encuentra asociada con el gen de fusión BCR-ABL, localizado en el cromosoma Philadelphia (Ph), presente en aproximadamente el 95% de los casos de LMC.<sup>1,2</sup> La proteína Bcr-Abl, producto del gen de fusión, posee una actividad tirosina cinasa que se mantiene activada de manera constitutiva, lo cual se ha asociado con la transformación maligna, puesto que favorece el crecimiento de las células leucémicas e interfiere en procesos de control de proliferación, adherencia y apoptosis, facilitando la expansión clonal.<sup>2</sup>

Las proteínas tirosina cinasa representan un buen marcador en la terapia del cáncer. Su intervención en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, permitió que aparecieran en el mercado medicamentos como los inhibidores de tirosina cinasa (ITK): el STI571, ahora conocido como imatinib mesylate (IM) o Gleevec®,<sup>3</sup> fue aprobado en mayo de 2001 por la *Food and Drug Administration* (FDA; en español, Administración de drogas y alimentos, Estados Unidos) como el tratamiento de primera línea para la LMC;<sup>4,6</sup> otros inhibidores de mayor potencia como el dasatinib y el nilotinib, se consideran tratamientos de segunda línea.<sup>6,7</sup>

Una de las principales limitantes en el tratamiento con estos inhibidores en los pacientes con LMC, es el desarrollo de resistencia terapéutica a ellos,<sup>7</sup> la cual se

atribuye, fundamentalmente, a la presencia de mutaciones puntuales en el dominio cinasa BCR-ABL del gen de fusión, que según lo reportado por la Sociedad Americana de Hematología, es el mecanismo de resistencia identificado con mayor frecuencia<sup>5,8</sup> y que conduce a un aumento de la actividad tirosina cinasa o a una inhibición de la acción del medicamento.<sup>3,8</sup> Dichas mutaciones se detectan en forma espontánea o a través de la evolución de la terapia<sup>9</sup> en, aproximadamente, el 35% a 70% de los pacientes con resistencia al imatinib; algunas de ellas, como las que se localizan en el sitio P-loop o la T315I, se asocian a un pronóstico desfavorable y han mostrado ser altamente resistentes a todos los ITK, tanto de primera como de segunda generación.<sup>10</sup>

La detección de estas mutaciones en el dominio BCR-ABL es una herramienta pronóstica de gran utilidad para el seguimiento de la terapia en pacientes con LMC y permite direccionar de una manera óptima el establecimiento de la estrategia terapéutica adecuada para cada uno, así se evita una expansión de las clonas resistentes y un progreso inminente a fases agresivas de la enfermedad, ya que se demostró que los clones mutados pueden ser seleccionados por el imatinib, lo cual favorece su expansión y lleva a una falla terapéutica más rápida.<sup>10,11</sup>

Aunque las mutaciones BCR-ABL son detectadas en alrededor del 50% de pacientes resistentes, los beneficios clínicos de la detección de estas mutaciones antes del fracaso terapéutico aún no están bien establecidos.<sup>12</sup> Se reconoce que dicha resistencia acarrea complicaciones, pero hacen falta indicadores que evidencien el impacto real que su detección temprana podría tener dentro del desarrollo terapéutico.<sup>12</sup> Uno de los indicadores de mayor relevancia como factor pronóstico en LMC es el índice de supervivencia (supervivencia total y supervivencia libre de progresión), el cual evidencia el éxito de la respuesta terapéutica y puede variar de acuerdo a las limitaciones del tratamiento establecido.<sup>13</sup>

El presente trabajo reunió, mediante una revisión sistemática en bases de datos previamente seleccionadas, la información reportada entre los años 2001 y 2009, en donde se registraron resultados de los índices de supervivencia de los pacientes con LMC BCR-ABL positivo en tratamiento con ITK y que presentaron mutaciones específicas en el dominio cinasa. A partir de ello, se describió cuál es el impacto real que tiene la detección tem-

prana de las mutaciones asociadas a resistencia terapéutica sobre la supervivencia en dichos pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura, tomando en cuenta los criterios de selección, las estrategias de búsqueda y la extracción de datos pertinentes, según las recomendaciones establecidas por *The National Medical Journal of India*.<sup>14</sup>

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se reunieron ensayos clínicos aleatorios controlados de pacientes con LMC BCR-ABL positivo en tratamiento con ITK, donde se llevó a cabo la detección de mutaciones en el dominio BCR-ABL y la descripción de la fase de la terapia en la cual se realizó dicha detección: Fase temprana = entre el día 0 y el mes 3 de tratamiento, y fase tardía = después del cuarto mes postratamiento. Estos estudios describen la fase clínica y presentan los datos relacionados con la supervivencia total y supervivencia libre de progresión en los pacientes evaluados. Las investigaciones seleccionadas fueron publicadas entre el año 2001 y el año 2009.

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

A partir de agosto de 2009, dos revisores, independientemente, realizaron la búsqueda de la información a través de las bases de datos PUBMED - MEDLINE, HINARI y SCIENCE DIRECT. Para la búsqueda sistemática se emplearon los siguientes términos: "Chronic Myeloid Leukemia", "BCR-ABL mutations", "Treatment", "Therapy", "Tyrosine Kinase Inhibitors", "Resistance", "Mutations", "Mutational detection", "Clinical evolution", "Prognosis", "Survival". Adicionalmente, se obtuvo la Guía Práctica en Oncología de la NCCN<sup>15</sup> y varios artículos de revisión en el tema para conocer mejor el manejo terapéutico actual y dimensionar el problema. La búsqueda se limitó a estudios ya publicados y a artículos en idioma inglés, debido a la mayor disponibilidad temática en este idioma y a las facilidades para su interpretación.

### SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

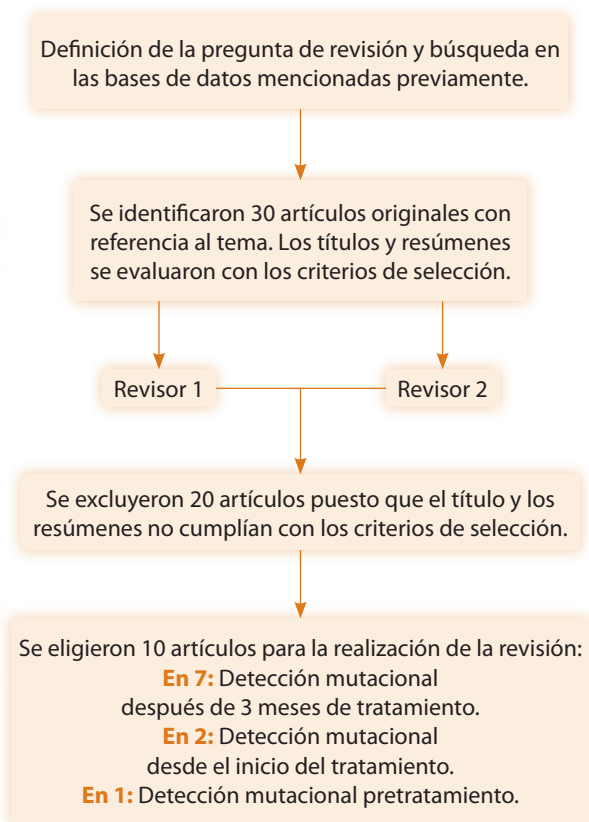
Ambos revisores analizaron los títulos y los resúmenes de los artículos para determinar si era pertinente incluirlos en la revisión sistemática, según su asocia-

ción con los datos de supervivencia en la población de interés. Después, se obtuvieron los textos completos de las investigaciones relevantes y los mismos revisores, independientemente, los analizaron para elegir por consenso los estudios a incluir.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los artículos seleccionados cumplieron las siguientes propiedades: 1) Ensayos clínicos aleatorios controlados, 2) Información acerca de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica BCR-ABL positivo en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda línea, 3) Datos del seguimiento terapéutico realizado a dichos pacientes, 4) Mutaciones en el dominio BCR-ABL, detectadas previamente al tratamiento, en los tres primeros meses de éste o a partir del cuarto mes postratamiento, 5) Fase clínica de la detección mutacional, y 6) Sólo se tomaron en cuenta los estudios que incluyeron terapia con imatinib mesylate o Gleevec®, dasatinib o nilotinib.

La revisión de la literatura se basó en la identifi-



**Figura 1.** Selección de estudios.

cación de la evidencia con respecto a dos temas fundamentales: la supervivencia total y la supervivencia libre de progresión, de acuerdo a la fase clínica y terapéutica de la detección mutacional.

### EXTRACCIÓN DE DATOS

Los artículos elegidos se guardaron en el asistente bibliográfico Endnote Web®, el cual permitió organizar y conservar la información. Una vez obtenida dicha información, se evaluó la utilidad de cada estudio y los datos se llevaron a una matriz en Microsoft Excel® para identificar los aspectos de mayor relevancia y clasificarlos según los temas de interés de cada uno.

### RESULTADOS DE INTERÉS

Se determinaron según los índices de supervivencia total y supervivencia libre de progresión de la enfermedad, para lo cual fue necesario rescatar inicialmente los datos de la respuesta al tratamiento establecidos en cada estudio, que de acuerdo a los criterios señalados en la guía de la NCCN,<sup>15</sup> se refieren a la respuesta hematológica completa (CHR), respuesta citogenética completa (CCyR) y respuesta molecular, de la misma forma que se encuentran allí las definiciones de las diferentes fases de la enfermedad: fase crónica (CP, por su sigla en inglés), fase acelerada (AP, por su sigla en inglés) y crisis blástica (BC, por su sigla en inglés).<sup>15</sup> En la totalidad de los artículos se midieron la CHR y CCyR y sólo en uno de ellos se tomó en cuenta, además, la respuesta molecular.<sup>16</sup>

La supervivencia total (OS) se definió en los estudios como el intervalo entre el inicio de la terapia y la muerte o el último seguimiento realizado al paciente. La supervivencia libre de progresión (PFS) fue definida como el intervalo entre el inicio de la terapia hasta la pérdida de la CHR o la CCyR. La metodología empleada para el análisis de supervivencia fue la misma en todos los estudios, utilizando la curva de Kaplan-Meier.

### RESULTADOS

Un total de 10 artículos originales, entre 30 inicialmente identificados, se seleccionaron para el análisis luego de someterlos a la evaluación por los dos revisores y de corroborar que cumplían con los criterios de selección establecidos, siguiendo cada uno de los pasos que se especifican en la figura 1.<sup>16-25</sup> Los artículos incluyeron un total de 1.508 pacientes con

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos.

Estudio	Escenario y población	Principales Intervenciones						Resultados			Puntos críticos
		Fase de DM	Métodos	Medición de interés	Tratamiento	Seguimiento Terapéutico	SV según fase terapéutica de DM	SV según tipo de mutación	SV según fase clínica		
Branford S, 2003.	Australia, 144 pacientes con LMC (40 en AP, 64 en LCP, 40 en ECP).	Después de tres meses post-tto.	PCR-RTq, SD, curva de supervivencia: Kaplan-Meier.	OS en presencia de mutaciones BCR-ABL.	Imatinib: dosis de 400 mg/d (CP) y 600 mg/d (AP).	CHR, CCYR.	No se especifica.	OS: 12/13 pacientes con mutación P-loop y 3/14 con otras mutaciones fallecieron.	OS en LCP: < para P-loop que para otras (p=0,0013). OS en AP: no diferencias significativas (p=0,14).	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Tipo de mutaciones.</li> <li>◦ Fase clínica al inicio de la terapia</li> </ul>	
Willis S, 2005.	Alemania, 66 pacientes con LMC (20 en CP, 27 en AP y 19 en CB).	Pre-tto	ASO-PCR, SD, curva de supervivencia: Kaplan-Meier.	PFS: desde el inicio de la terapia hasta la pérdida de la rta. OS: desde el inicio del IM hasta la muerte.	Imatinib: dosis de 400 mg/d (CP) y 600 mg/d (AP).	CHR, PHR, CCYR.	Asociación detección mutacional pretto - PFS (p=0,596). Asociación detección mutacional pretto - OS (p=0,560)	No se especifica.	Ausencia de mutaciones en CP y presencia en AP (37%) y CB (26,3%): pacientes en CB fallecieron por progresión.	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Selección clonal.</li> <li>◦ Falla terapéutica.</li> </ul>	
Soverini S, 2005	Italia, 40 pacientes con LMC en CP.	Antes y después de tres meses de tto.	D-HPLC, SD curva de supervivencia: Kaplan-Meier.	Significancia clínica de mutaciones ABL en PFS y OS.	Imatinib: dosis de 400 mg/d.	CHR, CCYR.	Ausencia de mutaciones antes de tres meses de terapia. Luego de tres meses: PFS y OS < en pacientes con mutaciones que sin ellas (p=0,0002 y p=0,001).	PFS y OS < para pacientes con mutaciones P-loop que con otras mutaciones (p=0,032 y p=0,045).	No se especifica, sólo pacientes en CP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Selección clonal.</li> <li>◦ Tipo de mutación.</li> </ul>	
Nicolini F, 2006.	Francia, 89 pacientes con LMC (57 en CP, 21 en AP y 11 en Cb).	Después de tres meses post-tto.	PCR, SD curva de supervivencia: Kaplan-Meier.	PFS: no progresión a fases agresivas de la enfermedad. OS: desde el inicio del IM hasta la muerte.	Imatinib: dosis de 400 mg/d (incrementó a 600-800 mg/d en 69% de los pacientes luego de resistencia).	CHR, CCYR.	No se especifica.	OS < para pacientes con mutaciones P-loop y T3151 que con otras mutaciones (p<0,000405).	En CP: OS y PFS < para P-loop y T3151 que para otras mutaciones (0,0141 y 0,0143). En AP y CB: OS < para mutación T3151 (p=0,013) y PFS de tendencia negativa (p=0,07).	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Tipo de mutación.</li> <li>◦ Fase clínica al inicio de la terapia.</li> </ul>	
Jabbour E, 2006.	Estados Unidos, 171 pacientes con LMC (68 en ECP, 66 en LCP, 34 en AP y 3 en CB).	Antes y después de tres meses de tto.	PCR-RTQ, SD, curva de supervivencia: Kaplan-Meier.	PFS: transformación a fases avanzadas de la enfermedad. OS: desde el inicio del IM hasta la muerte.	Imatinib: dosis de 400 y 800 mg/d. Dasatinib y nilotinib: dosis no especificadas.	CHR, CCYR.	Presencia de mutaciones BCR-ABL como variable dependiente de tiempo, asociada a < OS (p=0,0002).	OS < en pacientes con mutaciones no P-loop que en aquellos con mutaciones en P-Loop (p=0,36).	ECP: PFS > con respecto a LCP, AP y BC. AP o BP: OS < que en CP (p=<0,0001).	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Presencia de mutaciones variable dependiente de tiempo.</li> <li>◦ Pronóstico independiente del tipo de mutación.</li> </ul>	

Continúa en la siguiente página.

Continuación.

Estudio	Escenario y población	Principales intervenciones						Resultados			Puntos críticos
		Fase de DM	Métodos	Medición de interés	Tratamiento	Seguimiento Terapéutico	SV según fase terapéutica de DM	SV según tipo de mutación	SV según fase clínica		
Jabbour E, 2008	Estados Unidos, 186 pacientes con LMC (145 en CP, 30 en AP y 11 en BC)	Después de tres meses post-to	PCR, SD y PS Curva de supervivencia; Kaplan-Meier	OS: Según la fase clínica al inicio de la terapia y el tiempo de detección de la mutación	Imatinib, dasatinib y nilotinib, a dosis no especificadas	CHR, CCyR	OS: no diferencias entre pacientes con mutaciones y sin ellas ( $p=0.69$ )	OS: no diferencias entre grupo con la T315I, mutaciones en P-loop y mutaciones no P-loop ( $p=0.35$ )	OS: < en AP y BC que en CP ( $p=0.030$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fase clínica al inicio del IM</li> <li>Clasificación de pacientes</li> </ul>	
Khorashad J, 2008	Inglatera, 319 pacientes con LMC (171 en ECP y 148 en LCP)	Después de tres meses post-to	PCR-RTq, SD y PS Curva de supervivencia; Kaplan-Meier	PFS: Transformación a fases avanzadas de la enfermedad.	Imatinib; dosis de 400 mg/d y aumento según la necesidad.	CHR, CCyR, MCR	PFS: > en pacientes que lograron CCyR que en quienes no la lograron ( $p<0.0001$ ). PFS: < en pacientes con mutaciones que sin ellas ( $p=0.0001$ ).	PFS: < en pacientes con mutaciones P-loop que con otras mutaciones o sin ellas ( $p=0.001$ ).	No se especifica, sólo pacientes en CP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pérdida de CCyR.</li> <li>Desarrollo de mutaciones.</li> </ul>	
Jabbour E, 2008	Estados Unidos, 192 pacientes con LMC (149 en CP, 32 en AP y 11 en BC)	Después de tres meses post-to	PCR anidada, SD y PS. Curva de supervivencia; Kaplan-Meier.	OS: Desde la detección de la mutación hasta la muerte o el último seguimiento.	Imatinib, dasatinib y nilotinib, a dosis no especificadas.	CHR, CCyR	8/20 pacientes con mutación F317L murieron: 1/8 en CP, 3/6 en AP y 4/6 en BC...	OS similar para pacientes con la F317L, que con otras mutaciones ( $p=0.45$ ), al igual que la transformación a fases avanzadas ( $p=0.20$ ).	OS: 75% en CP, 50% en AP y 20% en BC, a dos años desde la detección de la mutación F317L ( $p=0.04$ ).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fase clínica de la enfermedad.</li> <li>Tipo de mutación.</li> </ul>	
Jabbour E, 2009	Estados Unidos, 169 pacientes con LMC (132 en CP, 28 en AP y 9 en BC)	Después de tres meses post-to	PCR anidada, SD y PS. Curva de supervivencia; Kaplan-Meier.	PFS: Desde el inicio de la terapia hasta la pérdida de la rta, progresión a AP y BC. OS: Desde el inicio del IM hasta la muerte o último seguimiento.	Imatinib, dasatinib y nilotinib, a dosis no especificadas.	CHR, CCyR	Falla a la terapia con IM: No diferencias entre pacientes con y sin mutaciones BCR-ABL.	No se especifica.	En CP: PFS y OS a dos años desde el inicio de la terapia, < con mutaciones de IC50 intermedia o alta ( $p=0.001$ para PFS y $p=0.03$ para OS). En AP: PFS y OS a dos años, no afectadas por el IC50 ( $p=0.30$ y $p=0.37$ ).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia con ITKs de segunda línea.</li> <li>Tipo de mutación.</li> <li>Niveles de sensibilidad de las mutaciones.</li> </ul>	
Press R, 2009.	Alemania, 132 pacientes con LMC.	Después de tres meses post-to	PCR-RTq, SD. Curva de supervivencia; Kaplan-Meier.	PFS: Según presencia o ausencia de mutaciones.	Imatinib; dosis de 400 mg/d (CP) y 600mg/d (AP).	CHR, CCyR	PFS: < para pacientes con mutaciones en el KD que sin ellas ( $p<0.001$ ).	PFS: Similar para pacientes con mutaciones en el P-loop que con otros grupos de mutaciones ( $p>0.8$ ).	No se especifica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presencia de mutaciones.</li> <li>Tipo de mutación.</li> </ul>	

LMC: leucemia mieloide crónica. SV: supervivencia. DM: detección mutacional. ECP: fase crónica temprana. LCP: fase crónica tardía. AP: fase acelerada. BC: crisis blástica. SD: secuestramiento directo. PS: pirosecuenciamento. PCR-RTq: reacción en cadena de la polimerasa de tiempo real cuantitativa. ASO-PCR: reacción en cadena de la polimerasa alelo específica. D-HPLC: desnaturalización por cromatografía líquida de alto desempeño. OS: supervivencia total. PFS: supervivencia libre de progresión. IM: imatinib mesylate. CHR: respuesta hematológica completa. CCyR: respuesta citogenética completa. MCR: respuesta molecular completa. KD: dominio cinasa. tto: tratamiento. pre-tto: pretratamiento. post-tto: postratamiento. rta.: respuesta. ITKs: inhibidores de tirosina cinasa.

diagnóstico de LMC que recibieron tratamiento con imatinib y que, además, en tres de las investigaciones, recibieron terapia con ITK de segunda línea (dasatinib o nilotinib).<sup>22-24</sup>

Los estudios evaluaron la respuesta hematológica y citogenética de los pacientes para determinar el desarrollo de resistencia al tratamiento, ya fuera primaria o adquirida, la cual se definió tomando en cuenta las recomendaciones de la European LeukemiaNet.<sup>5</sup> El análisis mutacional en cinco de los estudios se distribuyó de acuerdo al tipo de mutación específica según lo reportado en la literatura como las mutaciones de mayor relevancia en resistencia terapéutica; es decir, teniendo en cuenta los grupos de mutaciones en el sitio P-loop de la proteína y en el sitio de contacto con el medicamento (T315I y F317L).<sup>16,17,20-23</sup> El método que se empleó en todos los estudios para el análisis mutacional incluyó secuenciamiento directo y PCR cuantitativa; además, uno de ellos utilizó D-HPLC<sup>19</sup> y en cuatro de ellos se aplicó también pirosecuenciamiento.<sup>16,22-24</sup> Otros datos de interés en cuanto a la población, las principales intervenciones y los resultados relevantes de cada investigación, se pueden observar resumidos en la [tabla 1](#).

#### **SUPERVIVENCIA Y DETECCIÓN MUTACIONAL**

Del total de 1.508 pacientes incluidos en los estudios seleccionados, 605 tuvieron mutaciones detectables durante el tratamiento. A continuación se describen los principales hallazgos de estas investigaciones con respecto al impacto de la detección mutacional en diferentes períodos de la terapia y en las diversas fases clínicas, en términos de supervivencia.

#### **SUPERVIVENCIA Y DETECCIÓN TEMPRANA DE MUTACIONES**

Aunque no es común encontrar que la detección mutacional se realice a pacientes que no han manifestado resistencia terapéutica, existen algunos estudios como el desarrollado por Willis et al., donde se analizaron las muestras pretratamiento de 66 pacientes con LMC, en 63 de los cuales no se encontró ninguna relación entre la presencia de mutaciones y la respuesta hematológica o citogenética al tratamiento.<sup>18</sup> En este mismo estudio, los investigadores demostraron que la asociación entre la detección mutacional pretratamiento y la supervivencia libre de eventos y supervivencia total no fue estadísticamente signifi-

cativa ( $p=0,596$  y  $p=0,560$ ).<sup>18</sup> En otro estudio desarrollado por Soverini et al., en 19 de 40 pacientes evaluados, se encontró que al realizar la detección mutacional, en un tiempo promedio de tres meses desde el inicio de la terapia, fue posible detectar mutaciones puntuales diferentes; sin embargo, al analizar por D-HPLC las muestras, previo tratamiento con imatinib, no se encontró evidencia alguna de mutaciones en ninguno de los pacientes,<sup>19</sup> por lo cual no se pudo establecer ninguna asociación entre la supervivencia y la presencia de mutaciones durante este período de la terapia.

#### **SUPERVIVENCIA Y DETECCIÓN TARDÍA DE MUTACIONES**

La mayoría de los estudios seleccionados evaluaron el indicador de supervivencia en pacientes con mutaciones detectadas en un período superior a los tres meses desde el inicio de la terapia, como se mencionó en la [figura 1](#).

En un estudio realizado en el 2006, Jabbour et al., realizaron un seguimiento a pacientes con LMC en un promedio de 38 meses desde el inicio de la terapia con imatinib y evidenciaron que las mutaciones en el dominio cinasa aparecían en diferentes etapas desde el inicio del tratamiento; por lo tanto, al analizarlas como una variable dependiente del tiempo, encontraron que el desarrollo de estas mutaciones se asociaba significativamente con una supervivencia más corta en los pacientes ( $p=0,0002$ ).<sup>21</sup>

Teniendo en cuenta este hallazgo, en otro estudio realizado por el mismo investigador (Jabbour et al., 2009), se realizó el seguimiento a los pacientes de acuerdo a la fase clínica de la enfermedad en la que se encontraban antes de iniciar la terapia: CP, AP o BC. Después de un seguimiento promedio de 25 meses, se identificaron 94 mutaciones en 86 pacientes que fallaron al imatinib, pero no se encontraron diferencias significativas para esta falla entre pacientes que presentaron mutaciones en el dominio cinasa y quienes no las presentaron. De la misma forma, la respuesta hematológica y citogenética fue similar en ambos grupos de pacientes. Posterior al inicio de la terapia con un segundo ITK, 38/86 pacientes que estaban en CP sufrieron una transformación a AP o BC, mientras que 30/86 permanecieron en CP. Luego de un seguimiento promedio de 23 meses desde el inicio de la terapia con el ITK de segunda generación, se presen-

taron 51 eventos entre los 83 pacientes sin mutaciones de base (nueve en CP, 21 en AP y 21 en BC) y 59 eventos entre los 86 pacientes con mutaciones de base (14 en CP, 31 en AP y 14 en BC); se encontró que de los 83 pacientes sin mutaciones de base 48 sobrevivieron y 52 con alguna mutación en el dominio cinasa (KD) también lo hicieron.<sup>24</sup>

Aunque estos estudios no evidencian diferencias significativas entre los pacientes con y sin mutaciones en el KD, otros investigadores han encontrado datos que demuestran una influencia importante de las mutaciones en la respuesta terapéutica y en la supervivencia. Por ejemplo, en un estudio de Soverini et al., 11 de 19 pacientes con mutaciones ABL experimentaron progresión de la enfermedad a fase acelerada y crisis blástica en un promedio de 12 meses desde el inicio de la terapia con IM, siete de ellos murieron como consecuencia de la enfermedad, mientras que solo dos de 21, que no tenían mutaciones detectables, experimentaron progresión a AP y CB, y ninguno murió; en este caso, los pacientes con mutaciones ABL tuvieron un tiempo para la progresión y un tiempo de supervivencia significativamente más cortos ( $p=0,0002$  y  $p=0,001$ ).<sup>19</sup>

De la misma forma, Khorashad et al., realizaron un seguimiento de la supervivencia en pacientes en terapia con imatinib durante un tiempo promedio de 50,5 meses y encontraron que 37 de ellos desarrollaron mutaciones en el dominio cinasa. La primera detección de las mutaciones se dio en un tiempo promedio de 16,3 meses desde el inicio del imatinib y se encontró que 17 de los pacientes con mutaciones pertenecían al grupo que progresaron a fases avanzadas, mientras que los otros 20 no manifestaron progresión. Según los autores, quienes desarrollaron una mutación en el KD tuvieron un riesgo más elevado de progresión que aquellos que no la presentaron ( $p<0,0001$ ), de la misma forma que los pacientes que lograron una respuesta citogenética completa, tuvieron una supervivencia libre de progresión a cinco años mejor que aquellos que no la lograron ( $p<0,0001$ ).<sup>16</sup>

De igual manera que en el estudio de Khorashad et al., Press et al., analizaron 101 pacientes de quienes obtuvieron datos del seguimiento después de la determinación inicial del genotipo, para conocer el efecto de las mutaciones KD en la supervivencia libre de progresión. En un tiempo promedio de 22,5 meses, se encontró que 34 de 101 tuvieron una mutación

KD y 29 de ellos progresaron a fases avanzadas de la enfermedad, mientras que los otros 67 de 101 no tuvieron mutaciones detectables y 31 de ellos manifestaron progresión. La PFS en este caso, también fue significativamente más corta para quienes presentaron mutaciones que para quienes no las presentaron ( $p<0,001$ ).<sup>25</sup>

#### SUPERVIVENCIA Y TIPO DE MUTACIÓN

El tipo de mutación detectado fue también considerado como un factor determinante en la supervivencia y respuesta terapéutica durante el tratamiento con ITK. En el estudio de Khorashad et al., los pacientes fueron clasificados según el tipo de mutación en tres grupos: *P-loop*, *no P-loop* y sin mutaciones. Seis pacientes con mutaciones altamente resistentes, tuvieron una supervivencia libre de progresión menor que los 27 con mutaciones de niveles de resistencia bajo, intermedio o desconocido ( $p=0,001$ ) y siete pacientes con mutaciones específicamente en el sitio P-loop tuvieron un pronóstico significativamente más desfavorable que quienes tenían otras mutaciones o no las tenían ( $p=0,001$ ).<sup>16</sup>

Branford et al., también agruparon las mutaciones según su relevancia clínica y encontraron 13 pacientes con mutaciones en el sitio P-loop, de los cuales, 12 de 13 (92%) fallecieron en un promedio de 4,5 meses luego de la detección mutacional, mientras que solo tres de los 14 con mutaciones en un sitio diferente al P-loop, murieron en un promedio de cinco meses; esto soporta la hipótesis de que las mutaciones en el sitio P-loop incrementan la oncogenicidad BCR-ABL.<sup>17</sup>

Aunque el sitio de mutaciones P-loop fue también el más frecuente en el estudio de Press et al., los hallazgos en cuanto a la supervivencia fueron diferentes. De los 34 pacientes con mutaciones detectadas, 10 presentaron mutaciones en el P-loop y 24 otro tipo de mutación, pero al analizar la PFS en cada grupo no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa ( $p>0,8$ ).<sup>25</sup> De igual forma, fueron las mutaciones no P-loop las que estuvieron asociadas a un pobre pronóstico en el estudio de Jabbour et al., mientras que las del P-loop no tuvieron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes; aquí el desarrollo o el tipo de mutación no estuvo independientemente asociada con la supervivencia ( $p=0,36$ ).<sup>21</sup>

Además de la importancia de las mutaciones en el sitio P-loop como factor pronóstico, se han inves-



tigado otras mutaciones de igual o mayor relevancia clínica que ocasionan resistencia a los ITK, no solo de primera, sino de segunda línea. Para algunas como la F317L, la media de supervivencia desde la detección de la mutación no varió mucho con respecto a la existencia de otras mutaciones, según reportes de Jabbour et al. ( $p=0,45$ ).<sup>23</sup> De igual forma, en un estudio realizado por el mismo investigador en el 2008, la mutación T315I se detectó en 20 pacientes después de la falla al IM (promedio de 37 meses desde el inicio de la terapia) y en siete después del tratamiento con un segundo ITK (promedio de 10 meses desde el inicio de la terapia). Catorce de 20 pacientes con la T315I que fallaron al imatinib, recibieron un segundo ITK y cinco de ellos respondieron logrando únicamente respuesta hematológica, mientras que los otros siete de 20 sin mutación T315I previa al segundo ITK, respondieron a éste logrando respuesta hematológica, citogenética y molecular. Sin embargo, aunque la respuesta citogenética fue más elevada en los grupos de pacientes con otras mutaciones, o sin ellas, comparadas con los de la T315I, no se encontraron diferencias, en términos de supervivencia, entre los tres grupos.<sup>22</sup>

En cambio, hay otros estudios donde se evidencia que, tanto las mutaciones en el sitio P-loop como la T315I, se asocian a resultados adversos con un registro de supervivencia total de 28,3 meses para las P-loop y 12,6 meses para la T315I y con datos estadísticamente significativos de una OS mayor en pacientes con otras mutaciones que con la T315I ( $p=0,006$ ).<sup>20</sup> De la misma manera, en el estudio de Soverini et al., nueve pacientes con mutaciones en el sitio P-loop experimentaron progresión a AP y BC en un promedio de 12 meses desde el inicio de la terapia y seis de ellos murieron como consecuencia de la enfermedad, mientras que solo dos de 10 con mutaciones en otras regiones experimentaron progresión y solo uno murió. Entonces, el tiempo de progresión y el tiempo de supervivencia en este caso fueron significativamente más cortos para quienes presentaron mutaciones en la región P-loop que para los otros grupos ( $p=0,032$  para progresión y  $p=0,045$  para supervivencia).<sup>19</sup>

#### **SUPERVIVENCIA Y FASE CLÍNICA DE LA DETECCIÓN MUTACIONAL**

La fase de la enfermedad en la cual se realiza la detección mutacional también tiene una influencia determinante en la supervivencia de los pacientes. Durante la fase crónica temprana, no es común detectar muta-

ciones que lleven a resistencia al tratamiento, pero en fases avanzadas como la AP y la BC, aumentan los casos de detección mutacional y resistencia y, por ende, se presenta la pérdida de la respuesta terapéutica que incrementa la probabilidad de progresión de la enfermedad y la disminución en la supervivencia. Branford et al., reportaron en su estudio 40 pacientes en fase crónica, de los cuales solo seis adquirieron resistencia al IM y en ninguno se identificaron mutaciones, mientras que de los 40 pacientes en AP, 15 adquirieron resistencia y 13 de ellos (87%) tuvieron mutaciones detectables y de los 64 pacientes en fase crónica tardía, 13 adquirieron la resistencia y 11 de ellos (85%) reportaron presencia de mutaciones, cinco tuvieron transformación a fase blástica, seis transformación a fase acelerada y dos perdieron la respuesta citogenética.<sup>17</sup> La supervivencia total fue variable en los pacientes, dependiendo del tipo de mutación y específicamente de la fase de la detección mutacional, puesto que durante la fase crónica tardía hubo una diferencia significativa entre los pacientes con mutaciones en el sitio P-loop y aquellos con mutaciones no P-loop ( $p=0,0013$ ), y sólo los que tuvieron este tipo de mutaciones murieron; mientras que en la fase acelerada, esta diferencia no fue significativa ( $P=0,14$ ), puesto que tres de los seis pacientes con mutaciones no P-loop también fallecieron.<sup>17</sup>

Willis et al., también describieron la ausencia de mutaciones durante la fase crónica y la presencia de ellas en 10 de 27 pacientes (37%) en fase acelerada y en cinco de 19 (26,3%) con crisis blástica. De estos últimos, los cinco fueron refractarios al IM, dos murieron al día 35, uno murió al día 105, otro al día 19 y otro al día 208 por progresión en la enfermedad.<sup>18</sup>

En el estudio de Nicolini et al., las mutaciones en la región P-loop y la T315I fueron las que se detectaron con mayor frecuencia durante las fases avanzadas de la enfermedad (28% y 20% del total de mutaciones, respectivamente), en comparación con la fase crónica ( $p=0,003$ ). Sin embargo, durante la CP más pacientes con estos tipos de mutación no lograron respuesta citogenética ( $p=0,0006$ ), lo cual sugiere un fenotipo más resistente. En esta fase, la OS y la PFS fueron inferiores en presencia de mutaciones P-loop y T315I que con otras mutaciones ( $p=0,0141$  y  $p=0,0143$  respectivamente), y durante las fases avanzadas de la enfermedad, la mutación T315I también tuvo un impacto negativo sobre la OS ( $P=0,013$ ).<sup>20</sup>

De igual forma, las mutaciones más frecuentes en el estudio de Jabbour et al., fueron las localizadas en la región P-loop y la F317L, las cuales ejercieron un impacto negativo y llevaron a resistencia, transformación a fases avanzadas y pérdida de la respuesta hematológica y citogenética, de acuerdo con la fase clínica en la que se detectaron las mutaciones en cada uno de los pacientes; es decir, que durante la CP temprana un menor número de pacientes desarrollaron estos eventos, mientras que el riesgo de padecerlos se incrementó durante la fase crónica tardía y las fases avanzadas, con resultados más desfavorables.<sup>21</sup> Según otro reporte de este mismo investigador, en un paciente en fase acelerada, la T315I apareció luego de cinco meses desde el inicio de la terapia con nilotinib y aunque inicialmente el paciente logró una respuesta molecular por 21 meses, luego la perdió. Después de un seguimiento promedio de 29 meses desde la falla a la terapia y 18 meses desde la detección mutacional, 11 pacientes murieron, incluyendo dos de 10 en CP, cuatro de nueve en AP y cinco de ocho en BC, y a pesar de que en CP no se investigó la supervivencia, sí se pudo determinar que en AP y BC, dicha supervivencia fue de 23 y 11 meses desde la falla al imatinib, y de 14 y cuatro meses desde la detección mutacional, respectivamente, con el logro de un impacto pronóstico estadísticamente significativo ( $p=0,03$ ).<sup>22</sup> El mismo Jabbour reportó, en el 2008, resultados importantes para otra mutación: la F317L, con la cual se encontró que, después de un seguimiento promedio de 25 meses desde su detección, cerca de la mitad de los pacientes que la tenían murieron (8 de 20), incluyendo uno de ocho en CP, tres de seis en AP y cuatro de seis en BC. Entonces, la supervivencia total a dos años por fase de LMC desde la detección de esta mutación fue de 75%, 50% y 20%, respectivamente ( $p=0,04$ ), observándose una clara y progresiva diferencia según la fase clínica de la enfermedad.<sup>23</sup>

#### FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SUPERVIVENCIA

Varias características asociadas a la presencia de mutaciones están descritas como factores pronósticos en términos de supervivencia para los pacientes con LMC: transformación de la enfermedad a AP y BC, desarrollo de evolución clonal y falla a lograr una respuesta citogenética con el imatinib.<sup>16,21</sup> En aquellos casos donde se presentó el manejo terapéutico

con un ITK de segunda generación, se encontró que la PFS y la OS, también fueron dependientes del estadio de la enfermedad al inicio de la terapia (CP>AP>BC), de la ausencia de mutaciones de intermedia o alta resistencia y de una respuesta citogenética previa al IM.<sup>24</sup>

Hay estudios que muestran cómo los pacientes que inicialmente lograron respuesta citogenética completa, la perdieron durante el seguimiento a causa del desarrollo de mutaciones, convirtiéndose éste en el hallazgo de mayor importancia predictiva para la pérdida de dicha respuesta ( $p=0,005$  en el estudio de Khorashad et al.).<sup>16,17</sup> De la misma manera, otros investigadores (Press et al.) consideraron en sus trabajos que la presencia de mutaciones KD y los niveles de RNA BCR-ABL al tiempo del análisis mutacional, fueron los factores de pronóstico adverso de mayor significancia; además, con independencia para predecir un riesgo elevado de progresión de la enfermedad ( $p<0,001$ ).<sup>25</sup>

La determinación del tipo de mutación también apareció como factor de interés pronóstico, puesto que algunas de ellas no demostraron tener un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes, quienes pudieron responder a una terapia con un inhibidor de mayor potencia. Por ejemplo, Jabbour et al., identificaron mutaciones en 99 pacientes al tiempo de la falla al imatinib y en 36 después del ITK de segunda línea (dasatinib). Estos investigadores estudiaron el comportamiento de la mutación F317L, detectada en 20 pacientes en un tiempo promedio de 23 meses desde el inicio del imatinib y 10 meses desde el inicio del dasatinib, y encontraron que la supervivencia fue similar entre los que presentaron esta mutación y los que tenían otras diferentes, y la varianza en los resultados fue dependiente de la fase clínica de la enfermedad.<sup>23</sup> En este estudio, al igual que en otro desarrollado por Jabbour et al., donde tampoco se encontró una asociación significativa entre el tipo de mutación y la supervivencia de los pacientes ( $p=0,36$ ),<sup>21</sup> los resultados pudieron afectarse por el tratamiento utilizado, ya que luego de la falla al imatinib, los pacientes se sometieron a terapia con ITK de segunda línea, tales como dasatinib y nilotinib, que han mostrado una eficacia significativa en el manejo de resistencia al IM.

Otro aspecto considerado de gran importancia pronóstica fue la selección clonal. Según algunos estu-

dios, los clones mutados pueden coexistir con los de tipo salvaje uno a uno (aproximadamente en un 50% a 50%), dichos clones, presentes a bajo nivel, pueden ser seleccionados por el imatinib y llevar a que los pacientes con mutaciones presenten una falla terapéutica más rápida que quienes no las poseen; por lo tanto, bajo estas condiciones, la supervivencia se acorta.<sup>18</sup> Los mutantes por sí solos no representan una desventaja selectiva, ya que pueden darse otras anomalías responsables de la selección, de la expansión de las clonas, o de ambas, y del fenotipo resistente, pero algunos estudios coincidieron en que la acumulación gradual de un *pool* de mutantes BCR-ABL, favorece la expansión de ellas cuando hay una baja afinidad por el inhibidor.<sup>17,19</sup>

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las mutaciones KD son el mecanismo de resistencia secundaria al imatinib más común y mejor caracterizado, y el único para el cual existen pruebas diagnósticas disponibles.<sup>25</sup> Sin embargo, los hallazgos de las diferentes investigaciones en cuanto a su importancia pronóstica, cuando se detectan en una fase temprana del tratamiento, resultan controversiales debido a varios factores de tipo metodológico que intervienen entre uno y otro estudio.

La dosis del medicamento utilizado, los tipos de mutaciones detectadas, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la terapia y la falla terapéutica, luego de seis meses de tratamiento, soportan el concepto de la acumulación gradual del *pool* de mutaciones BCR-ABL por la rápida selección de las clonas mutantes en presencia del imatinib.<sup>18</sup> Esta evolución clonal, además de otros factores como la fase clínica de la enfermedad al inicio de la terapia y la transformación durante el tratamiento, afectan fuertemente la supervivencia.<sup>21</sup>

Algunos estudios sugieren que la presencia de mutaciones en el dominio cinasa en pacientes en fase crónica con resistencia citogenética primaria al IM, están asociadas significativamente a una mayor probabilidad de progresión y a un pronóstico adverso en términos de supervivencia<sup>19</sup> y que durante las fases avanzadas de la enfermedad, particularmente en BC, la alta frecuencia de mutaciones puede obedecer a diferentes cambios genómicos y cromosomales que

se presentan durante estas fases;<sup>20</sup> por lo cual, una tamización mutacional durante los primeros meses de terapia podría ser fundamental en el mejoramiento de la estrategia terapéutica,<sup>19</sup> permitir la detección del riesgo de resistencia y facilitar la sustitución de la terapia para mejorar los índices de supervivencia en los pacientes con LMC.<sup>17</sup>

Los análisis dejan ver que la presencia de mutaciones puede predecir una resistencia emergente. Es posible que los pacientes fallen al control de la respuesta citogenética en los primeros seis meses de la terapia y en este tiempo puedan detectarse las mutaciones puntuales por análisis D-HPLC (*denaturing high-performance liquid chromatography*).<sup>19</sup> La razón por la cual varios estudios fallan a la detección de mutaciones pretratamiento, puede ser una carencia de sensibilidad de las técnicas usadas para el análisis mutacional.<sup>19</sup> La diversidad de técnicas empleadas para su detección ha llevado a diferencias en los reportes de las frecuencias de mutaciones y el hallazgo de un patrón heterogéneo de mutaciones individuales. Algunos estudios han intentado definir cuál es la técnica más apropiada para ello, pero el impacto clínico de los niveles bajos de las mutaciones permanece incierto y requiere futuras investigaciones.<sup>26</sup> Lo que sí es cierto, es que la sensibilidad relativa de cada mutación a diferentes ITK varía considerablemente y que los resultados del tipo de mutación y de sus niveles de sensibilidad, también ayudan a predecir la probabilidad de alcanzar una respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia total en los pacientes.<sup>24</sup>

Las clonas mutantes resistentes al IM detectadas en bajos niveles previamente a la terapia, pueden desaparecer durante el tratamiento indicando que las pruebas para la detección fueron muy sensibles pero poco útiles. Aunque la expansión de clonas resistentes es uno de los hallazgos fundamentales que propician complicaciones por la rápida progresión en la enfermedad, la alta sensibilidad de detección de las pruebas para pacientes con mutaciones KD previa a la terapia con IM,<sup>26,27</sup> no son ninguna garantía, puesto que es imposible predecir si las clonas mutantes se expandirán, y causarán la falla terapéutica, o desaparecerán.<sup>18</sup>

En el proceso de clasificación de los pacientes, también pueden cometerse errores que enmascaren el impacto real de un tipo de mutación específica. Por ejemplo, la inclusión de la mutación T315I, conocida por su elevada resistencia a todos los ITK, dentro del

grupo de mutaciones no P-loop en el estudio de Jabbour et al.,<sup>21</sup> pudo sesgar adversamente el pronóstico de este grupo de pacientes, y ocasionar que mutaciones como las del sitio P-loop no se asociaran a pobre pronóstico, rápida transformación y corta supervivencia, como lo reportaron otras investigaciones.<sup>17,19</sup>

El tiempo de detección de las mutaciones también es crucial, pues a pesar de que los pacientes presentan ocasionalmente mutaciones de base, éstas se desarrollan en su mayoría durante la terapia, de allí que en algunos estudios no se hayan reportado mutaciones en fase crónica temprana, antes de iniciar el tratamiento.<sup>17</sup> Así mismo, el conocimiento del tipo de mutación precisa puede ayudar a predecir futura progresión de la enfermedad y guiar el manejo terapéutico. Las contradicciones en varias investigaciones acerca del resultado adverso en términos de supervivencia para un tipo de mutación específico, puede deberse a las características de la población seleccionada o al número de pacientes incluidos en el estudio.<sup>25</sup>

Actualmente, no se han publicado datos que soporten la evidencia de que la tamización temprana de mutaciones emergentes tiene efectos más benéficos que la detección posterior a la resistencia. Sin embargo, los datos de varias investigaciones sugieren que, durante las fases avanzadas, la monitorización de las mutaciones podría asistir a los médicos en la optimización del tratamiento y las diferencias encontradas entre los pacientes en fase crónica temprana y tardía, soportan la hipótesis de que las mutaciones tienden a acumularse durante el curso natural de la enfermedad como resultado de la inestabilidad genética, lo cual conduce al deterioro clínico.<sup>28</sup> También, en el caso de que se determine que las mutaciones no son las responsables de la resistencia, se puede sugerir la existencia de otros mecanismos, de manera que el análisis mutacional, en este caso, serviría como soporte para decisiones clínicas importantes y proveería una guía a los médicos de cómo integrar exitosamente ese análisis a la implementación de la terapia.<sup>29</sup>

Otro aspecto de interés se relaciona con el tratamiento aplicado. La disponibilidad de ITK de segunda generación ha proveído nuevas opciones para pacientes con resistencia al imatinib. Sin embargo, varias mutaciones se presentan más frecuentemente luego de esta terapia, como, por ejemplo, la F317L luego de dasatinib, algunas de las P-loop luego de nilotinib o la T315I que es altamente resistente,<sup>30</sup> esto hace que la

utilización de un inhibidor más potente sin conocer previamente el tipo de mutación, no garantice su utilidad. De acuerdo con los hallazgos de otro estudio, la falla terapéutica a ITK de segunda generación es altamente predictiva del desarrollo de nuevas mutaciones, por lo cual, los pacientes con resistencia al imatinib por mutaciones tienen una probabilidad más elevada de desarrollar otras nuevas bajo presión selectiva de estos ITK.<sup>31</sup>

Finalmente, se puede concluir que el impacto de las mutaciones en la supervivencia es multifactorial, por esta razón, es necesario desarrollar más investigaciones que, a través de una metodología controlada, demuestren claramente la utilidad de la monitorización regular de mutaciones emergentes durante los primeros meses de la terapia, para realizar el seguimiento y manejo de los pacientes con LMC, y justificar su implementación en la práctica médica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Organization WH.** Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition ed. Fred T. Bosman ESJ, Sunil R. Lakhani, Hiroko Ohgaki, editor. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
2. **Pavon V.** Leucemia mieloide crónica: actualización en citogenética y biología molecular. La Habana – Cuba; 2005.
3. **Frame D.** Chronic myeloid leukemia: standard treatment options. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Dec; 63(23 Suppl 8): S10-4; quiz S21-2.
4. **Schiffer C.** BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2007 Jul; 357(3): 258-65.
5. **Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al.** Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006 Sep; 108(6): 1809-20.
6. **Aguilera D, Tsimberidou A.** Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Apr; 5(2): 281-9.
7. **Melo J, Chuah C.** Novel agents in CML therapy: tyrosine kinase inhibitors and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008: 427-35.
8. **Melo J, Chuah C.** Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Lett.* 2007 May; 249(2): 121-32.
9. **Cang S, Liu D.** P-loop mutations and novel therapeutic approaches for imatinib failures in chronic myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.* 2008; 1: 15.

10. **Baccarani M, Pane F, Saglio G.** Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008 Feb; 93(2): 161-9.
11. **Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al.** Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006 Jul; 108(1): 28-37.
12. **Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M.** Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007 Jul; 370(9584): 342-50.
13. **Hernández-Boluda J, Cervantes F.** Prognostic factors in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009 Sep; 22(3): 343-53.
14. **Pai M, McCulloch M, Gorman J, Pai N, Enanoria W, Kennedy G, et al.** Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. *Natl Med J India* 17(2): 86-95.
15. **O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo D, Devetten M, Devine S, et al.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Oct; 7(9): 984-1023.
16. **Khorashad J, de Lavallade H, Apperley J, Milojkovic D, Reid A, Bua M, et al.** Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol*. 2008 Oct; 26(29): 4806-13.
17. **Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J, et al.** Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*. 2003 Jul; 102(1): 276-83.
18. **Willis S, Lange T, Demehri S, Otto S, Crossman L, Niederwieser D, et al.** High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood*. 2005 Sep; 106(6): 2128-37.
19. **Soverini S, Martinelli G, Rosti G, Bassi S, Amabile M, Poerio A, et al.** ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun; 23(18): 4100-9.
20. **Nicolini F, Corm S, Lê Q, Sorel N, Hayette S, Bories D, et al.** Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia*. 2006 Jun; 20(6): 1061-6.
21. **Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Talpaz M, Bekele N, O'Brien S, et al.** Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia*. 2006 Oct; 20(10): 1767-73.
22. **Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Breeden M, Garcia-Manero G, O'Brien S, et al.** Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2008 Jul; 112(1): 53-5.
23. **Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Reddy N, O'Brien S, Garcia-Manero G, et al.** Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2008 Dec; 112(13): 4839-42.
24. **Jabbour E, Jones D, Kantarjian H, O'Brien S, Tam C, Koller C, et al.** Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood*. 2009; 112(13): 4839-4842.
25. **Press R, Willis S, Laudadio J, Mauro M, Deininger M.** Determining the rise in BCR-ABL RNA that optimally predicts a kinase domain mutation in patients with chronic myeloid leukemia on imatinib. *Blood*. 2009 Jul; 114(13): 2598-605.
26. **Ernst T, Gruber F, Pelz-Ackermann O, Maier J, Pfirrmann M, Müller M, et al.** A co-operative evaluation of different methods of detecting BCR-ABL kinase domain mutations in patients with chronic myeloid leukemia on second-line dasatinib or nilotinib therapy after failure of imatinib. *Haematologica*. 2009 Sep; 94(9): 1227-35.
27. **Bao F, Munker R, Lowery C, Martin S, Shi R, Veillon D, et al.** Comparison of FISH and quantitative RT-PCR for the diagnosis and follow-up of BCR-ABL-positive leukemias. *Mol Diagn Ther*. 2007; 11(4): 239-45.
28. **Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al.** Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006 Dec; 12(24): 7374-9.
29. **Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim D, Müller M, et al.** Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol*. 2009 Sep; 27(25): 4204-10.
30. **Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, Yin C, Shan J, O'Brien S, et al.** Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2007 Dec; 110(12): 4005-11.
31. **Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S, et al.** Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009 Sep; 114(10): 2168-71.