



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza.**

**PREVALENCIA DE MUTACIONES EN EL DOMINIO CINASA DE
TIROSINA DE ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE
CRONICA CON FALLA A INHIBIDORES DE CINASA DE
TIROSINA**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. RAMÓN ALBERTO BARREDA GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. ELENA GARCÍA RUIZ

**CIUDAD DE MEXICO
SEPTIEMBRE 2023**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza Antonio Fraga Mouret
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Maria Catalina López Aparicio
Jefe de Servicio de Hematología
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza Antonio Fraga Mouret
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Elena García Ruiz
Asesor de tesis
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza Antonio Fraga Mouret
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Ramón Alberto Barreda González
Residente de Hematología
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza
Antonio Fraga Mouret
Instituto Mexicano del Seguro Social.

No. de Registro Institucional:
R-2023-3501-138



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3501**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 002 047**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 033 2017121**

FECHA **Martes, 15 de agosto de 2023**

Doctor (a) GARCIA RUIZ ELENA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE MUTACIONES EN EL DOMINIO CINASA DE TIROSINA DE ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA CON FALLA A INHIBIDORES DE CINASA DE TIROSINA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3501-138

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Doctor (a) ANDRES GARCIA RINCON
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

| | | |
|----|----------------------------------|----|
| A. | RESUMEN | 5 |
| B. | INTRODUCCION | 8 |
| C. | MATERIAL Y METODO | 13 |
| D. | RESULTADOS | 14 |
| E. | DISCUSION | 24 |
| F. | CONCLUSION..... | 29 |
| G. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 30 |
| H. | ANEXOS | 35 |

A. RESUMEN

Título: PREVALENCIA DE MUTACIONES EN EL DOMINIO CINASA DE TIROSINA DE ABL EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON FALLA A INHIBIDORES DE CINASA DE TIROSINA.

Objetivo: Conocer la prevalencia de mutaciones puntuales en el dominio de Cinasa de Tirosina ABL en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con falla terapéutica a inhibidores de Cinasa de Tirosina en el servicio de Hematología Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: Estudio de observacional, retrospectivo, transversal concentrando en una base de datos los expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica con falla a ITK, registrados entre enero de 1996 y diciembre 2022. Para el análisis estadístico se usó estadística descriptiva, con distribución de frecuencias, porcentaje, media, mediana y desviación estándar.

Resultados: Se analizaron 132 expedientes con una relación Hombre:Mujer de 1.39, un promedio de edad al diagnóstico de 40.91 años. Los riesgos SOKAL presentaron 19.7% para riesgo BAJO, 25% INTERMEDIO y 50.8% ALTO. La fase clínica al diagnóstico más común fue la CRONICA en 95.45%. Se reportaron 80 mutaciones (60.60%): A350V, D276G, E255V, F359I, F359V, G250E, G250E/INS35, H386R, H396R, L273M, L364I, M388 (0.8%) cada una; la mutación más prevalente fue la Inserción de 35 nucleótidos entre el exón 8 y 9 (INS35) 57 (43.2%), M244V 4 (3%), Y253H 4 (3%), T315I 3 (2.3%) y NO DETECTADAS en 52 (39.4%).

Conclusión: La prevalencia de mutaciones en el dominio de Cinasa de Tirosina ABL en la población de estudio es del 60.60%.

Palabras clave: Leucemia Mieloide Crónica, Dominio de Cinasa de Tirosina, Mutación, Inhibidor de Cinasa de Tirosina, BCR-ABL.

SUMMARY

Title: Prevalence of mutations in the ABL Tyrosine Kinase Domain in patients with chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors failure

Objective: To determine the prevalence of point mutations in the domain of ABL Tyrosine Kinase in patients with Chronic Myeloid Leukemia with therapeutic failure to Tyrosine Kinase inhibitors in the Hematology service at Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" National Medical Center La Raza.

Material and methods: Observational, retrospective, cross-sectional study comprised of a database of medical records of patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia with failure to ITK, registered between January 1996 and December 2022. Descriptive statistics were used for statistical analysis, with frequency distribution, percentage, mean, median and standard deviation.

Results: We analyzed 132 records with a male:female ratio of 1.39, a mean age at diagnosis of 40.91. The risks for SOKAL presented 19.7% for LOW risk, 25% INTERMEDIATE and 50.8% HIGH. The most common clinical phase at diagnosis was CRONICA in 95.45%. 80 mutations (60.60%) were reported: A350V, D276G, E255V, F359I, F359V, G250E, G250E/INS35, H386R, H396R, L273M, L364I, M388 (0.8%) each; the most prevalent mutation was the insertion of 35 nucleotides between exon 8 and 9 (INS35) 57 (43.2%), M244V 4 (3%), Y253H 4 (3%), T315I 3 (2.3%) and NOT DETECTED in 52 (39.4%).

Conclusion: The prevalence of mutations in the ABL tyrosine kinase domain in the study population is 60.60%.

Key words: Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Domain, Mutation, Tyrosine Kinase Inhibitor, BCR-ABL.

LISTA DEL ABREVIATURAS

LMC – LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

**BCR-ABL - BREAKPOINT CLUSTER REGION ABELSON TYROSINE-PROTEIN
KINASE**

PH - CROMOSOMA PHILADELPHIA

SOKAL – SCORE DE PRONOSTICO DE SOBREVIDA PARA LMC

EUTOS - SCORE PRONOSTICO AJUSTADO A TRATAMIENTO BASADO EN ITK

RMM – RESPUESTA MOLECULAR MAYOR

RCC – RESPUESTA CITOGENETICA COMPLETA

RH – RESPUESTA HEMATOLÓGICA

ITK – INHIBIDOR DE CINASA DE TIROSINA

DCT – DOMINIO DE CINASA DE TIROSINA

DE – DESVIACION ESTANDAR

QPCR – REACCION DE CADENA DE POLIMERASA CUANTITATIVA

ARN – ACIDO DEOXIRIBUNOCLEICO

B. INTRODUCCION

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematológica causada por la producción de el gen de fusión ABL, que codifica una proteína de 210 KD (P210 BCRABL1) con actividad tirosina quinasa (1) (2).

Esta Leucemia representa el 10 al 15% de los cánceres hematológicos en adultos, con una incidencia estimada de 0.7 a 1.7 casos por cada 100,000 habitantes en países europeos (3). En México, la incidencia y prevalencia específica de la LMC pueden variar según los estudios y las regiones geográficas; Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de la LMC en México es similar a la reportada en otros países. Se estima que la tasa de incidencia anual de la LMC en México es de alrededor de 1 a 1.5 casos por cada 100,000 habitantes. Un punto donde la población latinoamericana difiere con la anglosajona es que en cuanto a las leucemias crónicas, la leucemia mieloide crónica es más común que la leucemia linfocítica crónica con una relación de hasta 3 a 1 (4) (5) (6).

En cuanto a la edad de presentación, la LMC generalmente afecta a adultos de mediana edad, con un pico de incidencia entre los 40 y los 60 años; La edad promedio al diagnóstico en México se estima es hasta 10 años menor respecto a otras poblaciones del mundo con una media de 43.6 años. Sin embargo, también se han reportado casos en niños y adolescentes, aunque son menos frecuentes (5) (4). En cuanto a la distribución por género de LMC es en ambos géneros con una relación hombre-mujer que varía según los estudios, pero generalmente se estima en alrededor de 1.2 a 1.5 hombres por cada mujer afectada (3).

La fisiopatología de la leucemia mieloide crónica (LMC) está definida por la presencia de la translocación genética denominada cromosoma Filadelfia (Ph), fusión entre dos genes: el gen BCR (Breakpoint Cluster Region), ubicado en el cromosoma 22 y el gen ABL1 (Abelson Tyrosine-Protein Kinase 1) ubicado en el cromosoma 9. Como resultado de esta fusión, se forma un oncogen híbrido llamado ABL, que codifica una proteína anormal con actividad de tirosina quinasa. El punto de ruptura del cromosoma 9 es constante, sin embargo, el del cromosoma 22 es variable, con la posibilidad de formar dos productos e13a2 y e14a2. El resultado de estas rupturas y sus variaciones siempre es la proteína

ABL con un peso molecular de 210 kDa y con actividad de Cinasa de Tirosina, otras proteínas y vías de señalización intracelular, como la vía de RAS, JAK-STAT (Janus quinase-signal transducer and activator of transcription, MAPK (mitogen-activated protein kinase) y PI3K/Akt, perpetuando la proliferación y supervivencia celular desreguladas reemplazando gradualmente la hematopoyesis normal en médula ósea (2) (7).

La historia natural de enfermedad en la mayoría de los casos permite identificar inicialmente una fase crónica indolente hasta en 45% de los casos. El resto de los pacientes debuta con manifestaciones clínicas secundarias a una alta proliferación mieloide. La progresión de la enfermedad se caracteriza por un incremento en la cantidad de blastos, refractariedad a tratamiento y empeoramiento del cuadro clínico hasta una franca fase blástica, indistinguible de una leucemia aguda con una sobrevida media de 12 meses (1) (8).

La clasificación Europea de LeukemiaNet y la de OMS incluyen los siguientes criterios clínicos y de laboratorios para identificar Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA), Fase Blástica (FB), y basados en la presencia y/aumento de precursores clonales y blastos en diferentes porcentajes (9). Ver Tabla 1.

La 5ª edición de la Clasificación de Tumores Hemato-linfoides de la OMS en 2022 hace omisión de la FA con la finalidad de hacer énfasis en identificar al diagnóstico o FC características de alto riesgo para desarrollar FB y resistencia a ITK (10).

Existen al menos 3 modelos pronósticos universalmente utilizados para definir el riesgo de sobrevida global y mortalidad asociada a progresión; El modelo de SOKAL creado en 1984 utiliza 4 variables (Tamaño Bazo, Blastos, Edad y Conteo plaquetario) y otorga 3 grupos de riesgo. HASFORD en 1998 introduce el % de basófilos y eosinófilos como variables para determinar 3 grupos de riesgo en pacientes tratados con Interferón- α . EUTOS presenta el cambio más relevante en cuanto la estimación de riesgo con la finalidad de predecir sobrevida libre de progresión a FA o FB, la probabilidad de respuesta citogenética completa a 18 meses de tratamiento con ITKs y en su última modificación para definir el riesgo de mortalidad asociada a enfermedad (11) (12).

La comprensión de la fisiopatología de la LMC, especialmente la presencia de la proteína ABL y sus efectos desreguladores en la proliferación y supervivencia celular, ha sido

fundamental para el desarrollo de terapias dirigidas, como los inhibidores de la tirosina quinasa, que actúan específicamente sobre esta proteína para bloquear su actividad y controlar la enfermedad. A pesar del impacto en la supervivencia general y libre de progresión con la introducción de ITKs, hasta un 10 a 20% de pacientes presenta progresión a FA o FB durante el tratamiento con ITK de primera línea (13) (14) (1).

Como parte del seguimiento de respuesta al tratamiento en LMC se monitorizan variables clínicas y laboratoriales, que de forma objetiva reflejan la erradicación de la clona involucrada. Es relevante establecer parámetros basales de estas variables, incluyendo, cifras del diferencial de la biometría hemática, conteo plaquetario, dimensiones del bazo y estudios citogenéticos disponibles; de esta forma se han establecido 3 tipos de respuesta, que de acuerdo a las guías europeas Leukemia Net 2020: Respuesta Hematológica, Respuesta Citogenética y Respuesta Molecular (9). Ver Tabla 2

La frecuencia de esta valoración por medio de citometría hemática y exploración física debe realizarse al diagnóstico para establecer parámetros basales para seguimiento y en cada consulta subsecuente. A pesar de que la pérdida de respuesta hematológica no suele preceder a la citogenética, esta es relevante para el monitoreo de efectos adversos asociados a el tratamiento con ITK y citorreductores (15) (12) (16).

En centros de concentración para el tratamiento de pacientes hematológicos como el del Hospital de Especialidades CMN La Raza esta se adecúa la disponibilidad de recursos para valorar a estas respuestas de acuerdo con protocolos internos y la evolución clínica de cada caso individual.

El estudio de mutaciones asociadas al dominio de ABL vía laboratorio subrogado, autorizado en pacientes a los 12 meses del inicio de tratamiento con ITK. El método utilizado consiste en una primera amplificación selectiva de ARN por PCR del producto de *fusión BCR-ABL1* en células de LMC y posteriormente una segunda amplificación por PCR del dominio *ABL* quinasa el cual se lleva a secuenciación (17).

En la actualidad, el método de predilección por su sensibilidad es la medición del % de transcritos de BCR-ABL1, idealmente por técnica RQ-PCR (Reacción de Cadena de Polimerasa Cuantitativa en Tiempo real), de acuerdo a estándar internacional o disponga

de un factor de conversión (FC). Esta medición es comparada con el % al diagnóstico y expresada en valores logarítmicos de acuerdo al diferencial o reducción lograda. La recomendación de periodicidad para la medición del transcrito de acuerdo con la European LeukemiaNet 2020 son las siguientes (9). Ver Tabla 4

Los inhibidores de Cinasa de Tirosina son el pilar de tratamiento en LMC, con imatinib (ITK de 1ª generación) siendo el fármaco con mayor evidencia en estudios aleatorizados, mayor accesibilidad y menor costo en la mayoría de los escenarios internacionales, sin embargo, este no es el único ITK aprobado para tratamiento de primera línea (Nilotinib y Dasatinib cuentan con aprobación por la FDA desde 2010 y en México desde 2010) (6) (5).

En México y en nuestro centro médico imatinib es el ITK de primera línea de tratamiento y se estima que hasta un 30 a 50% suspenden Imatinib al año 5 de tratamiento y del 15-20% de estos pacientes presentan falla (resistencia primaria o secundaria). En cuanto a los ITK de segunda generación, las tasas de resistencia descritas son de hasta 10% y hasta el 70% falla a conseguir RMM y 50-56% no consigue Respuesta Citogenética completa (cita de tercera línea), de acuerdo con los reportes de la literatura internacional (18) (19).

En nuestro país la monitorización de la respuesta molecular con estudios citogenéticos se realiza de acuerdo con guías internacionales y nacionales, adaptadas a las limitaciones de cada institución. En la UMAE La Raza se realiza una primera determinación por cariotipo al diagnóstico, QT-PCR al seguimiento. En cuanto al estudio de Secuenciación de mutaciones en el dominio Cinasa de Tirosina de ABL, un estudio subrogado, se requiere de la autorización previa con criterios de falla, progresión o pérdida de respuesta hematológica citogenética.

A pesar de la excepcional respuesta lograda con la introducción de Imatinib como estándar de tratamiento en gran porcentaje de pacientes, el pronóstico sigue siendo sombrío a quienes desarrollan resistencia o intolerancia, fenómeno que ha llevado a lograr un mejor entendimiento de la fisiopatología y los posibles mecanismos asociados (20).

La bibliografía actual propone mecanismos de resistencia y su clasificación de acuerdo a si son dependientes a BCR::ABL1. Uno de los mecanismos de resistencia más reconocidos y estudiados, dependientes de BCR::ABL1 es la presencia de mutaciones en el dominio de Cinasa de Tirosina de ABL, presentes en 40-60% de pacientes con falla a imatinib y localizadas en el dominio de unión a ATP (P-loop) previniendo el ajuste estructural de BCR:ABL1, dominio catalítico, el Loop de activación (A-loop) perpetuando el estado activo de cinasa, o con alteraciones en aminoácidos afectando directamente al sitio de unión de la molécula Imatinib o el sitio de unión del Miristoil en BCR-ABL1 (21) (22) (23) (18) (14). Se han descrito alrededor de 100 mutaciones este dominio y su relación causal con resistencia imatinib con distintas prevalencias de acuerdo la población. se han reportado la prevalencia y la caracterización de diferentes mutaciones en este dominio en diferentes poblaciones, como las descritas en Colombia por Vazquez et al. en 2018 en pacientes con resistencia documentada a Imatinib, Etiopía por Tadesse et al. en 2021 documentando resultados para respuesta molecular y citogenética, Sudan por Elsir et al. 2021 para la prevalencia de Mutación T315I (24) (25) (26) (4). El panorama mutacional parece ser diverso y variar de acuerdo a la población de estudio, sin embargo ante las mas frecuentes existen recomendaciones por la European LeukemiaNet 2020 para mutaciones asociadas a resistencia y la sugerencia de tratamiento de acuerdo al ITK con mayor evidencia para conseguir RMM como es el caso de T315I y Ponatinib, F317L/V/I/C, T315A y Nilotinib/Bosutinib/Ponatinib, V299L y Nilotinib/Ponatinib, Y253H, E255V/K, F359V/I/C y Dasatinib/Bosutinib/Ponatinib (27) (22) (18) (28) (29) (30) (31) (32) (33).

La prevalencia y el tipo de mutación más frecuente en población mexicana es desconocida.

C. MATERIAL Y METODO

OBJETIVO PRIMARIO

- Conocer la prevalencia de mutaciones en el dominio de Cinasa de Tirosina ABL en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con falla terapéutica a inhibidores de Cinasa de Tirosina en el servicio de Hematología Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Identificar la frecuencia de cada una de las mutaciones encontradas en el grupo de estudio
- Identificar las características demográficas del grupo de estudio
- Identificar las características demográficas de acuerdo a la presencia o ausencia de mutaciones en el dominio de Cinasa de Tirosina BCR-ABL
- Identificar el tiempo inicio de tratamiento con inhibidor de cinasa de tirosina a la falla terapéutica.

Se realizó un estudio de observacional, retrospectivo, transversal en el Servicio de Hematología Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, concentrando en una base de datos los expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica con falla a ITK, registrados entre enero de 1996 y diciembre 2022 por medio del instrumento de recolección de datos (ver anexos) con un total de **183** expedientes cumpliendo con los criterios de selección. Posterior a aplicar criterios de eliminación (Expedientes médicos sin registro de estudio de secuenciación de ADN, Expedientes médicos incompletos o no legibles) se excluyeron **51** expedientes, dejando un total de **132** para el estudio.

Para el análisis estadístico se usó estadística descriptiva, con distribución de frecuencias, porcentaje, media, mediana y desviación estándar a través del programa SPSS Statistics Versión 25.

D. RESULTADOS

Se incluyeron 132 pacientes diagnosticados con LMC que presentaran falla terapéutica a ITK y estudio de mutaciones asociadas al dominio de cinasa de tirosina ABL, de los cuales 55 (41.7%) fueron Mujeres con un promedio de edad al diagnóstico de 40.78 años y 77 (58.3%) Hombres con un promedio de edad al diagnóstico de 40.65 años.

| | NO. | % | RANGO EDAD | PROMEDIO EDAD |
|--------|-----|------|------------|---------------|
| MUJER | 55 | 41.7 | 14-77 | 40.78 |
| HOMBRE | 77 | 58.3 | 15-80 | 40.65 |
| TOTAL | 132 | 100 | 14-80 | 40.91 |

Tabla 5.

La estadificación de riesgo al diagnóstico de acuerdo al score de SOKAL presento un 50% (N=66) con riesgo ALTO, 25% (N=33) con riesgo INTERMEDIO, 20.45% (N=27) con riesgo BAJO y 4.5% (N=6) desconocido. Por medio del score EUTOS se reportó un 53% (N=70) de pacientes con riesgo ALTO, 21.2% (N=28) con riesgo BAJO y 25.8% (N=34) con riesgo DESCONOCIDO.

| | SOKAL | | EUTOS | |
|-------------|-------|------------|-------|------------|
| | No. | Porcentaje | No. | Porcentaje |
| BAJO | 27 | 20.45% | 28 | 21.2% |
| INTERMEDIO | 33 | 25% | -- | -- |
| ALTO | 66 | 50% | 70 | 53% |
| DESCONOCIDO | 6 | 4.5% | 34 | 25.8% |
| | 132 | 100% | 132 | 100% |

Tabla 6. Clasificación de riesgo al diagnóstico de acuerdo al modelo SOKAL y EUTOS. Se reportaron las siguientes fases clínica al diagnóstico. Fase CRONICA 95.5% (N=126), Fase ACELERADA 3% (N=4), Fase BLASTICA 1.5% (N=2).

| FASE AL DIAGNÓSTICO | | |
|---------------------|-----|------------|
| | No. | Porcentaje |
| CRONICA | 126 | 95.5% |
| ACELERADA | 4 | 3% |
| BLASTICA | 2 | 1.5% |
| TOTAL | 132 | 100% |

Tabla 7.

En cuanto a los tipos de resistencia el ITK de primera línea se encontró a RESISTENCIA PRIMARIA con un 50% (N=66), RESISTENCIA SECUNDARIA 43.9% (N=58), TOXICIDAD 1.6% (N=2), PROGRESION 4.5% (N=6)

TIPO DE RESISTENCIA A 1ER ITK

| | No. | Porcentaje |
|------------------------|-----|------------|
| RESISTENCIA PRIMARIA | 66 | 50% |
| RESISTENCIA SECUNDARIA | 58 | 43.9% |
| TOXICIDAD | 2 | 1.6% |
| PROGRESION | 6 | 4.5% |
| TOTAL | 132 | 100% |

Tabla 8.

La mejor respuesta terapéutica obtenida a cualquier ITK reportada fue NINGUNA 0.8% (N=1), RESPUESTA HEMATOLÓGICA 16.7% (N=22), RESPUESTA CITOGENETICA COMPLETA 6.8% (N=9), RESPUESTA CITOGENETICA PARCIAL 0.8% (N=1), RESPUESTA MOLECULAR MAYOR 27.3% (N=36), RESPUESTA MOLECULAR 4 0.8% (N=1), RESPUESTA MOLECULAR 4.5 5.3% (N=7), RESUESTA MOLECULAR 5 41.7% (N=55).

MEJOR RESPUESTA OBTENIDA

| | No. | Porcentaje |
|--------------|-----|------------|
| NINGUNA | 1 | 0.8% |
| HEMATOLÓGICA | 22 | 16.7% |
| RCC | 9 | 6.8% |
| RCP | 1 | 0.8% |
| RMM | 36 | 27.3% |
| RM4 | 1 | 0.8% |
| RM4.5 | 7 | 5.3% |
| RM5 | 55 | 41.7% |
| TOTAL | 132 | 100% |

TABLA 9.

La mejor respuesta obtenida de por ITK se reportó de la siguiente manera: IMATINIB 19% (N=19), NILOTINIB 56.1% (N=74), DASATINIB 29.5% (N=39).

MEJOR RESPUESTA POR ITK

| | NO. | PORCENTAJE |
|-----------|-----|------------|
| IMATINIB | 19 | 19% |
| NILOTINIB | 74 | 56.1% |
| DASATINIB | 39 | 29.5% |
| TOTAL | 132 | 100% |

Tabla 10.

Para el tratamiento de primera línea se utilizaron los siguientes: IMATINIB 97% (N=128), NILOTINIB 1.5% (N=2), DASATINIB 1.5% (N=2). Para el tratamiento de segunda línea se reportaron los siguientes ITK IMATINIB + TALIDOMIDA 0.8% (N=1), NILOTINIB 62.9% (N=83), DASATINIB 36.4% (N=48). 17 PACIENTES (12.1%) recibieron una tercera línea de tratamiento con los siguientes ITK: NILOTINIB 4.5% (N=6), DASATINIB 6.8% (N=9), PONATINIB 0.8% (N=1). Pacientes que no recibieron tercera ITK de tercera línea 87.0% (N=116)

| TRATAMIENTO 1ª LINEA | | | TRATAMIENTO 2ª LINEA | | |
|----------------------|-----|------------|-----------------------|-----|------------|
| | NO. | PORCENTAJE | | NO. | PORCENTAJE |
| IMATINIB | 128 | 97% | IMATINIB + TALIDOMIDA | 1 | 0.8% |
| NILOTINIB | 2 | 1.5% | NILOTINIB | 83 | 62.9% |
| DASATINIB | 2 | 1.5% | DASATINIB | 48 | 36.4% |
| TOTAL | 132 | 100% | TOTAL | 132 | 100% |

| TRATAMIENTO 3ª LINEA | | |
|----------------------|-----|------------|
| | NO. | PORCENTAJE |
| NINGUNO | 116 | 87.9% |
| NILOTINIB | 6 | 4.5% |
| DASATINIB | 9 | 6.8% |
| PONATINIB | 1 | 0.8% |
| TOTAL | 132 | 100% |

Tabla 11.

El análisis de mutaciones del Dominio de Cinasa de Tirosina se realizó en un total 132 pacientes, detectadas en 60.6% (N=80) y no detectadas en 39.4% (N=52). Se detectaron

15 mutaciones distintas de las que la INS35 representó 43.2% (N=57) del total de los estudios realizados.

MUTACIONES

| | No. | Porcentaje |
|----------------------------------|------------|---------------|
| A350V | 1 | 0.8% |
| D276G | 1 | 0.8% |
| E255V | 1 | 0.8% |
| F359I | 1 | 0.8% |
| F359V | 1 | 0.8% |
| G250E | 1 | 0.8% |
| G250E/35INS | 1 | 0.8% |
| H386R | 1 | 0.8% |
| H396R | 1 | 0.8% |
| 35INS | 57 | 43.2% |
| L273M | 1 | 0.8% |
| L364I | 1 | 0.8% |
| M244V | 4 | 3% |
| M388 | 1 | 0.8% |
| T315I | 3 | 2.3% |
| Y253H | 4 | 3% |
| TOTAL PAC. CON MUTACIONES | 80 | 60.60% |
| NO DETECTADA | 52 | 39.4% |
| TOTAL | 132 | 100% |

Tabla 12.

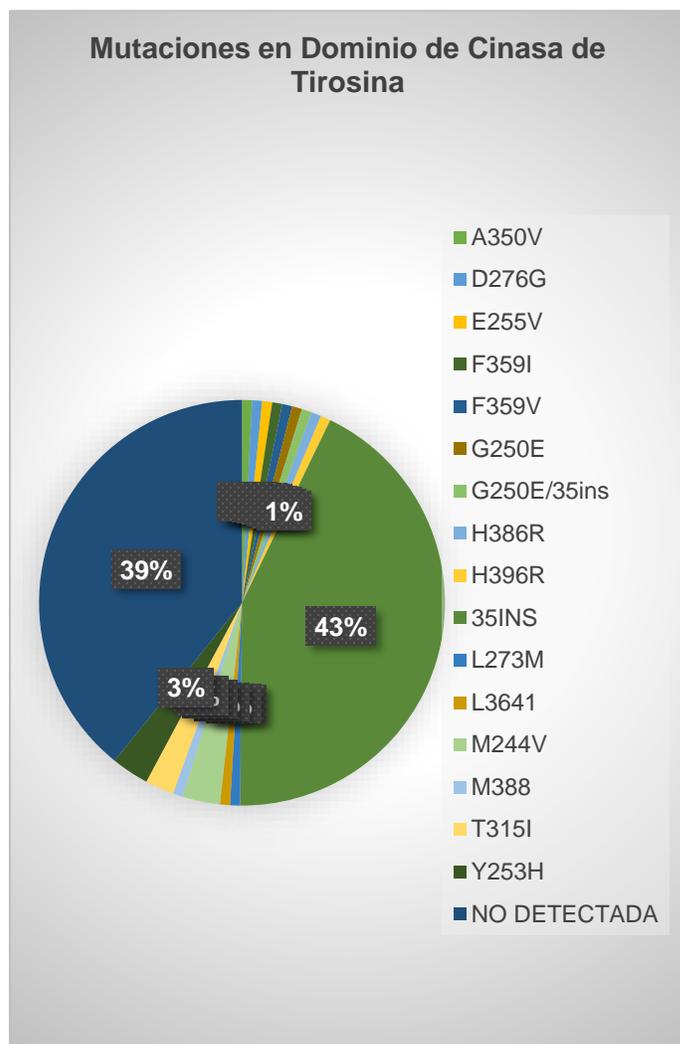


Figura 1.

El porcentaje de mutaciones de acuerdo con el sexo reportado fue de 33.75% en Mujeres versus 66.25% en hombres. Para las mutaciones con mayor prevalencia INS35, M244V, T315I, Y253H, se registraron para las Mujeres 35.08%, 75%, 33.3% y 25% respectivamente; mientras que para Hombres 64.91%, 25%, 66.67% y 75%.

| MUTACIONES | FEM | MAS | TOTAL GENERAL |
|--------------|------------------------------|------------------------------|---------------|
| A350V | | 1 | 1 |
| D276G | | 1 | 1 |
| E255V | | 1 | 1 |
| F359I | | 1 | 1 |
| F359V | | 1 | 1 |
| G250E | | 1 | 1 |
| G250E/INS35 | | 1 | 1 |
| H386R | 1 | | 1 |
| H396R | | 1 | 1 |
| INS35 | 20 (35.08%) | 37 (64.91%) | 57 (100%) |
| L273M | | 1 | 1 |
| L364I | | 1 | 1 |
| M244V | 3 (75%) | 1 (25%) | 4 (100%) |
| M388L | 1 | | 1 |
| T315I | 1 (33.3%) | 2 (66.67%) | 3 (100%) |
| Y253H | 1 (25%) | 3 (75%) | 4 (100%) |
| TOTAL | 27 (33.75%) | 53 (66.25%) | 80 |
| NO DETECTADA | 28 (53.84%) | 24 (46.15%) | 52 (100%) |

Tabla 13.

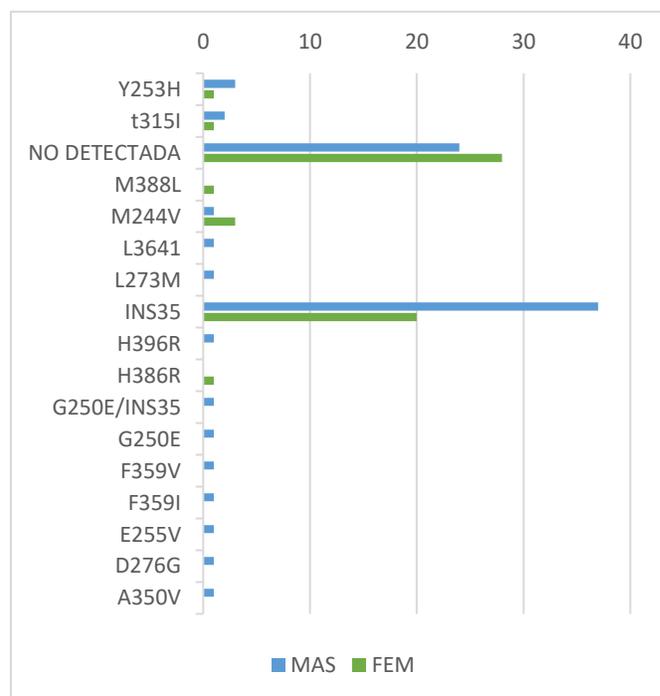


Figura 2.

Para el riesgo de SOKAL y su asociación individual por mutaciones reportadas con 50% de ella en riesgo ALTO, 25% en riesgo INTERMEDIO, 19.60% de riesgo BAJO. 4.55% fueron desconocidas. INS35 presente en 57 pacientes se identifica con 50.88% en riesgo ALTO, 24.7% en riesgo INTERMEDIO y 21.5% en riesgo BAJO. T315I presente en 3 pacientes con 33.3% en cada uno de los riesgos. M244V en 4 pacientes con 75% de riesgo ALTO y 25% Riesgo INTERMEDIO. Pacientes sin mutaciones detectadas con 52 de los cuales 50% presentan riesgo ALTO, 24.57% riesgo INTERMEDIO, 21.15% de riesgo BAJO.

| SOKAL | | | | | |
|----------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| MUTACIONES | ALTO | BAJO | DESCONOCIDO | INTERMEDIO | TOTAL (100%) |
| A350V | | | | 1(100%) | 1 |
| D276G | | | 1 | | 1 |
| E255V | 1(100%) | | | | 1 |
| F359I | | 1(100%) | | | 1 |
| F359V | 1(100%) | | | | 1 |
| G250E | | 1(100%) | | | 1 |
| G250E/INS35 | 1(100%) | | | | 1 |
| H386R | | 1(100%) | | | 1 |
| H396R | 1(100%) | | | | 1 |
| INS35 | 29 (50.88%) | 12 (21.05%) | 2 (3.51%) | 14 (24.57%) | 57 |
| L273M | 1(100%) | | | | 1 |
| L364I | | | | 1(100%) | 1 |
| M244V | 3 (75%) | | | 1 (25%) | 4 |
| M388L | | 1(100%) | | | 1 |
| T315I | 1 (33.3%) | | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 3 |
| Y253H | 2 (50%) | | | 2 (50%) | 4 |
| NO DETECTADA | 26 (50%) | 11 (21.15%) | 2 (3.85%) | 13 (25%) | 52 |
| TOTAL GENERAL | 66 (50%) | 27 (20.45%) | 6 (4.55%) | 33 (25%) | 132 (100%) |

Tabla 14.

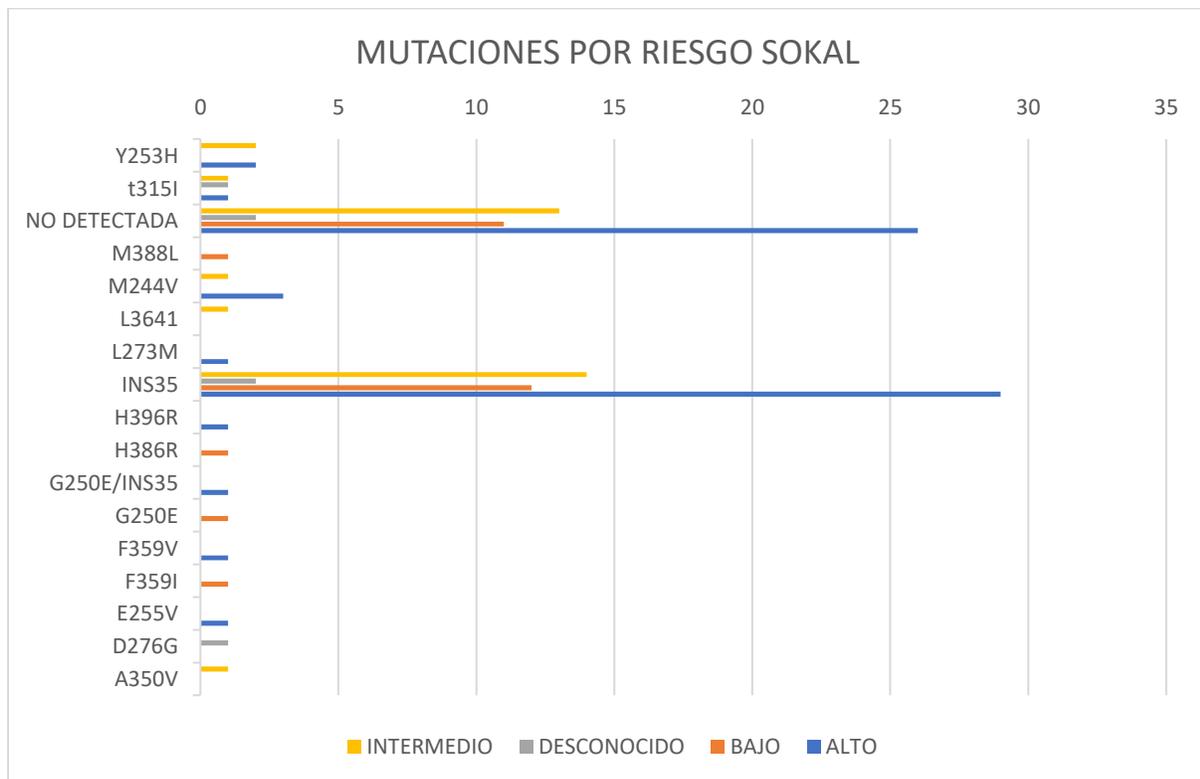


Figura 3.

La fase CRONICA al diagnóstico está presente en 95.45% (126) de pacientes. Para la mutación INS35 representa 96.49% de los pacientes, para t315I 66.67% y 100% de Y252H. De los pacientes sin mutaciones detectadas, 96.15% presentó fase CRONICA al diagnóstico, 3.85% fase ACELERADA. Se registraron 2 pacientes en Fase BLASTICA al diagnóstico (1.52%), pertenecientes a INS35 y T315I.

| MUTACIONES | ACELERADA | BLASTICA | CRONICA | TOTAL GENERAL (100%) |
|---------------|--------------|--------------|-----------------|----------------------|
| A350V | | | 1 | 1 |
| D276G | | | 1 | 1 |
| E255V | | | 1 | 1 |
| F359I | | | 1 | 1 |
| F359V | | | 1 | 1 |
| G250E | | | 1 | 1 |
| G250E/INS35 | | | 1 | 1 |
| H386R | | | 1 | 1 |
| H396R | | | 1 | 1 |
| INS35 | 1 (1.75%) | 1 (1.75%) | 55 (96.49%) | 57 |
| L273M | 1 | | | 1 |
| L364I | | | 1 | 1 |
| M244V | | | 4 | 4 |
| M388L | | | 1 | 1 |
| NO DETECTADA | 2 (3.85%) | | 50 (96.15%) | 52 |
| T315I | | 1 (33.3%) | 2 (66.67%) | 3 |
| Y253H | | | 4 | 4 |
| TOTAL GENERAL | 4 (3.03%) | 2 (1.52%) | 126 (95.45%) | 132 (100%) |

Tabla 15.

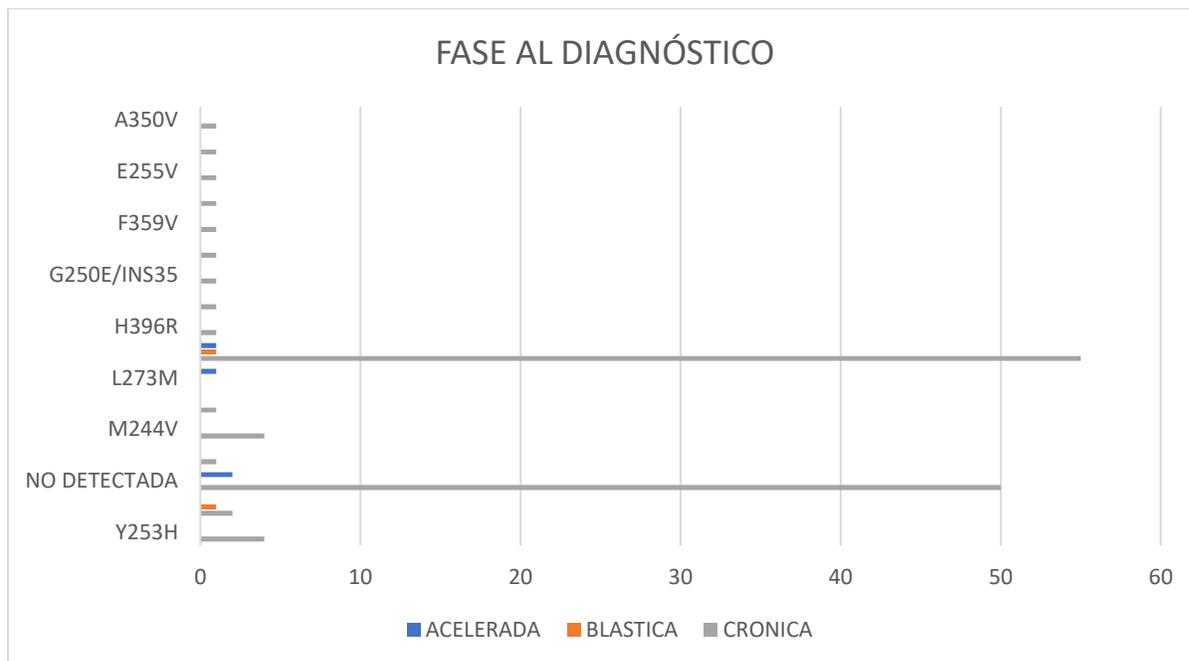


Figura 4

Para las variables de tiempo como el transcurrido entre el inicio de tratamiento con ITK a la Falla Terapéutica y el tiempo entre inicio de ITK de primera a segunda línea se utilizaron medidas de dispersión central determinando en meses la media y la desviación estándar de la siguiente forma: Tiempo entre 1ª y 2ª línea: Media 33.27 meses con una DS 32.296; Tiempo entre inicio de ITK y Falla terapéutica: Media 28.97 con una DS 31.266.

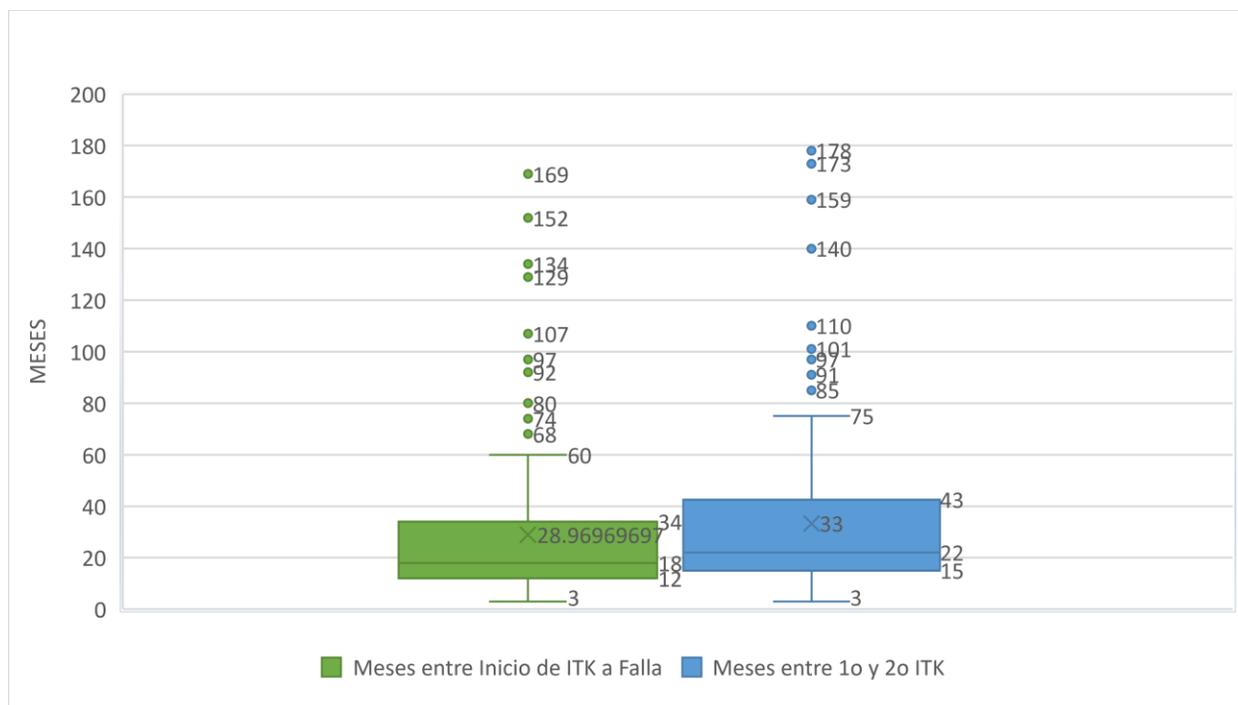


Figura 5.

| | NO. | MÍNIMO | MÁXIMO | MEDIA | DS |
|------------------------------------|-----|--------|--------|-------|--------|
| TIEMPO ENTRE 1ª Y 2ª LÍNEA | 132 | 3 | 178 | 33.27 | 32.296 |
| TIEMPO ENTRE INICIO DE ITK Y FALLA | 132 | 3 | 171 | 28.97 | 31.266 |

Tabla 15.

Se reportan promedios de los meses transcurridos entre el inicio de tratamiento con ITK y la falla terapéutica, así como los meses transcurridos entre el inicio de ITK de primera línea y el de segunda línea de acuerdo a las mutaciones registradas. Para las mutaciones ocurridas en un solo paciente es posible establecer un promedio. Las mutaciones con promedios y desviación estándar de las variables de tiempo son las siguientes: INS35 meses entre inicio ITK A FALLA 25.59 (DE 34.49) y meses entre 1a Y 2ª LINEA 31.38 (DE 37.22). M244V meses entre inicio ITK A FALLA 26 (DE 7.84) y meses entre 1a Y 2ª

LINEA 28 (DE 10.02). T315I meses entre inicio ITK A FALLA 65.66 (DE 47.39) y meses entre 1a Y 2ª LINEA 39.33 (DE 36.55). Y253H meses entre inicio ITK A FALLA 18.25 (DE 10.30) y meses entre 1a Y 2ª LINEA 21.5 (DE 8.44). Para los pacientes sin mutaciones identificadas se reportó 30.73 promedio con DE 28.73 para los Meses entre inicio de ITK a FALLA y un promedio de 35.25 con DE 30.31 para los Meses entre 1ª y 2ª LINEA.

| MUTACIONES | MESES ENTRE INICIO ITK A FALLA PROMEDIO | D E | MESES ENTRE 1ª Y 2ª LINEA PROMEDIO | D E |
|--------------|---|-------|------------------------------------|-------|
| A350V | 15 | - | 51 | - |
| D276G | 44 | - | 47 | - |
| E255V | 58 | - | 58 | - |
| F359I | 14 | - | 14 | - |
| F359V | 11 | - | 31 | - |
| G250E | 15 | - | 15 | - |
| G250E/INS35 | 51 | - | 53 | - |
| H386R | 45 | - | 41 | - |
| H396R | 24 | - | 24 | - |
| INS35 | 25.59 | 34.49 | 31.38 | 37.22 |
| L273M | 34 | - | 35 | - |
| L364I | 68 | - | 69 | - |
| M244V | 26 | 7.84 | 28 | 10.02 |
| M388L | 14 | - | 14 | - |
| NO DETECTADA | 30.73 | 28.73 | 35.26 | 30.31 |
| T315I | 65.66 | 47.39 | 39.33 | 36.55 |
| Y253H | 18.25 | 10.30 | 21.5 | 8.44 |

Tabla 16.

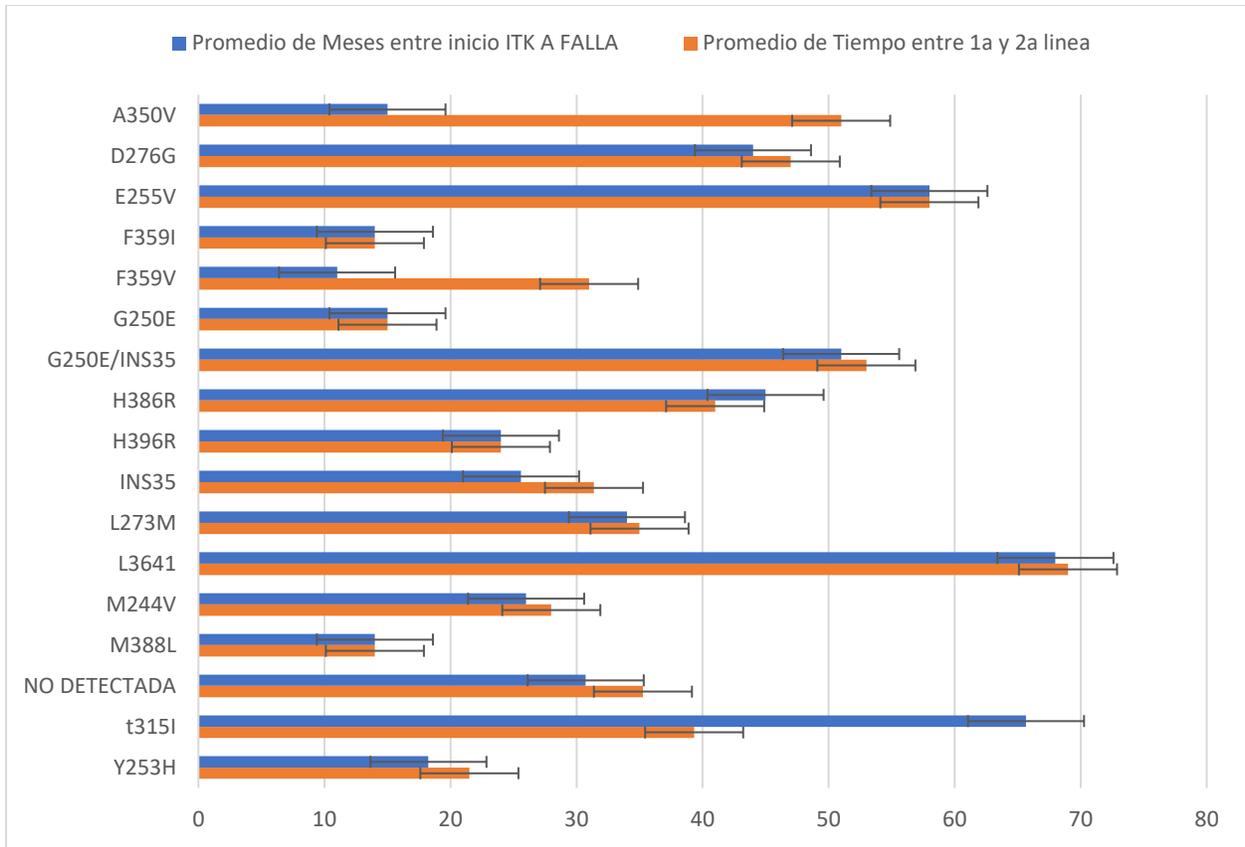


Figura 6.

E. DISCUSION

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematológica causada por la producción de el gen de fusión ABL, que codifica una proteína de 210 KD (P210 BCRABL1) con actividad tirosina quinasa (1) (2). El consenso actual internacional para el tratamiento de la LMC en pacientes cuando se presenta falla/resistencia terapéutica (definida como: Ausencia de RH y/o Ph >95% a los 3 meses, BCR-ABL > 10% y/o Ph >35% a los 6 meses, BCR-ABL > 1% y/o Ph >0% a los 12, Pérdida de RHC, RCC, RMM, mutaciones o alteraciones genéticas clonales en cualquier momento) al estándar de tratamiento con ITK, incluye la determinación de mutaciones asociadas al dominio de Cinasa de Tirosina de ABL. Actualmente se han descrito alrededor de 100 mutaciones de este dominio que propician resistencia a ITK con distintas prevalencias de acuerdo la población, sin embargo, en la mexicana este dato es desconocido.

Las mutaciones asociadas al dominio de cinasa de tirosina como mecanismo de resistencia dependiente del uso de ITK ha sido estudiado extensivamente y se considera un pilar en abordaje y tratamiento de pacientes con LMC, por la capacidad de modificar la sobrevida general, sobrevida libre de enfermedad y riesgo de falla terapéutica que condicione progresión a Leucemia Aguda.

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo y transversal en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" que incluyó 132 expedientes clínicos de pacientes seleccionados de acuerdo los criterios de inclusión, y en los que se tiene registro del diagnóstico de LMC, tratamiento a base de ITK, evidencia de falla/resistencia terapéutica y registro de estudio de mutaciones asociadas al dominio de cinasa de tirosina ABL.

Las características demográficas del grupo de estudio presentan una prevalencia mayor en hombres del 58.3% y de 41.7% en mujeres (H:M 1.39), con un promedio de edad al diagnóstico de 40.91 años comparada por la reportada en bibliografía nacional de 43.6 años al diagnóstico; en relación con la incidencia internacional, la población estudiada presenta un promedio similar con países asiáticos y europeos. (4). Hacemos hincapié

en que la población de estudio no representa el total de pacientes diagnosticados en este centro.

Se estudiaron los índices pronósticos de riesgo de este grupo. A pesar de que el índice pronóstico con mayor validez para predecir probabilidad de lograr RCC a los 18 meses de inicio de Imatinib es EUTOS (9), 25.8% de los expedientes recabados para el estudio no contaba con el registro al diagnóstico este. Los riesgos por SOKAL identificados se presentaron en 20.45% de pacientes para riesgo BAJO, 25% para riesgo INTERMEDIO y 50% para riesgo ALTO. La relación de mayor prevalencia de riesgo ALTO de SOKAL en pacientes sin mutaciones detectadas fue menor comparada con los pacientes que si las presentaron (39.39% vs 60.60%). En este estudio no se analizó el desenlace entre estas dos variables, pero se puede inferir que como mecanismo de resistencia a ITK, las mutaciones en el Dominio de Cinasa de Tirosina desempeñan un rol con mayor relevancia en el contexto de la falla y no al diagnóstico, por lo que la relación de estas dos variables tiene un comportamiento independiente entre ellas (34). De igual forma, la Fase clínica al diagnóstico más común fue la CRONICA, presente en 95.45% de los pacientes totales.

La detección de las mutaciones del dominio de cinasa de tirosina en nuestro centro hematológico se realiza por medio de un laboratorio subrogado (Quest Diagnostics, Nichols Institute, 33608 Ortega Highway, San Juan Capistrano, CA. 92675) por amplificación tipo transcripción inversa por PCR de ARN del transcrito BCR-ABL leucocitario. Posteriormente se realiza una segunda amplificación por PCR de forma selectiva correspondiente al dominio de quinasa de tirosina ABL (exones 4 a 9). Esta se secuencia para detectar mutaciones. En el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades La Raza este proceso representa una limitante para el seguimiento sugerido por guías internacionales, ya que la autorización para este estudio y su disponibilidad dependen de factores administrativos y de la individualización de cada caso. Para la medición de la respuesta molecular por QPCR el protocolo institucional ofrece una medición anual, por lo que la caracterización de este tipo de respuesta se realiza a los 12 meses del diagnóstico. Se utilizan los criterios de falla definidos por

LeukemiaNet2020 (9) para solicitar estudio panel de mutaciones independiente de la determinación de respuesta molecular en caso de cumplirlos (28).

Como objetivo principal de este estudio, la prevalencia calculada para las Mutaciones del Dominio de Cinasa de Tirosina en la población estudiada fue del 60.60% correspondiente a 80 de 132 pacientes, y con un 39.4% de casos sin detección de alguna.

En un estudio descriptivo realizado en 2021 en el Tikur Anbessa Specialized Hospital, Etiopía para determinar el espectro de Mutaciones del Dominio de Cinasa de Tirosina se encontró una prevalencia de 64.5% (N=31). También se describen prevalencias de otras poblaciones en la bibliografía como en Egipto con 57% (N=28), China 58% (N=127), India 51.9% (N=385), Italia 43% (N=297), Estados Unidos 36% (N=171), , Nigeria 25% (N=14), Australia 19% (N=144), Reino Unido 12% (N=319) (24) (26) (35).

La prevalencia en este estudio es similar a la reportada en bibliografía europea, asiática y africana vs Estados Unidos y Reino Unido. En estas, la cohorte mas grande pertenece India con 385 casos y la particularidad de ser el único estudio que incluyó pacientes pediátricos (35).

Se reportaron 80 casos con mutaciones (60.60%), de las que A350V, D276G, E255V, F359I, F359V, G250E, G250E/INS35, H386R, H396R, L273M, L364I, M388 se presentaron aisladas en 1 solo paciente (0.8%) cada una; la mutación mas prevalente fue la Inserción de 35 nucleótidos entre el exón 8 y 9 que condiciona un ABL trunco (INS35) en 57 pacientes (43.2%), seguido de M244V 4 (3%), Y253H 4 (3%), T315I 3 (2.3%) y las NO DETECTADAS en 52 (39.4%).

El porcentaje casos con presencia de mutaciones de acuerdo con el sexo reportado fue de 33.75% en Mujeres versus 66.25% en hombres. La inserción de 35 nucleótidos entre el exón 8 y 9 se reportó positiva en 57 pacientes de los cuales 64.91% fueron hombres y 35.08% mujeres.

Se han identificado diferentes regiones del dominio de cinasa de tirosina con potencial para presentar mutaciones. Las reportadas en este estudio corresponden la región P-

Loop: E255V (1), G250E (1), M244V (4), L273M (1), Y253H (4); Para la región SH2: A350V (4), F359I (1), F359V (1), L364I (1). En la región A-Loop: H386R (1), H396R (1), M388 (1); Sitio de unión IM: D276G (1), T315I (3), Mutaciones con cambio del marco de lectura: INS35 57 pacientes (43.2%).

Existe debate entre la relevancia clínica de la presencia de mutaciones que modifican el marco de lectura como es el caso de INS35 que condiciona compromiso de la secuencia de aminoácidos truncándola hasta el dominio de cinasa de tirosina y dejando incompleta la secuencia restante de ABL (37). La prevalencia de esta mutación al diagnóstico (previo tratamiento de ITK) es desconocida, sin embargo, se ha reportado una prevalencia en pacientes con falla a ITK similar a la reportada en nuestro estudio (37). Bajo la premisa de que este fenómeno inhibe la actividad de cinasa y por ende no contribuye a la resistencia dependiente de ITK, se considera que esta mutación pudiera ser irrelevante para desarrollar resistencia a terapia con ITK (38) (29) (40) (33).

Otros estudios han evidenciado que la terapia con ITK tiene la capacidad de exacerbar los errores de cambio de marco vía inhibición de ARN Polimerasa II otorgándole un potencial patológico. A pesar de este hallazgo, se ha evidenciado que la expresión de INS35 ocurre independiente del uso de ITK, fluctúa y persiste en pacientes con RM RC tardía (33). No existe una recomendación actual para modificar ITK selectivamente en pacientes que la presentan, pero sí se establece una asociación a falla/resistencia a ITK por lo tanto, el cambio ITK, aumento en dosis o revaloración con QPCR se considera una práctica adecuada (33) (40). En nuestro centro hematológico, este estudio no está disponible de forma inmediata al momento de identificar falla/resistencia, por lo que INS35 obedece a un reajuste terapéutico.

97% de los pacientes iniciaron tratamiento con ITK a base de Imatinib (primera línea de tratamiento establecida en nuestro centro). 2 pacientes recibieron Nilotinib como primera línea, el primero en el contexto de debut en fase blástica con posterior determinación de T315I y el segundo por su diagnóstico extrainstitucional, misma razón para la primera línea a base de Dasatinib en 2 pacientes. 87.9% de los pacientes no ha requerido una tercera línea de tratamiento. Se registró 1 paciente con Ponatinib asociado a T315I.

La valoración de la respuesta terapéutica documentó RM5 en 41.7% de los 132 pacientes como la mejor respuesta lograda en algún momento de su enfermedad. El ITK con mayor número de MEJORES RESPUESTAS es Nilotinib, administrado en 62.9% de los pacientes como segunda línea.

En la actualidad se pueden catalogar las múltiples mutaciones del dominio de cinasa de tirosina de acuerdo al grado de sensibilidad a ITK. Imatinib es el fármaco con mayor evidencia en la bibliografía de este fenómeno (39). Se analizaron los tiempos promedio en meses del inicio del tratamiento a la falla terapéutica con el promedio más alto de 65.66 (DE 47.39) para T315I, una mutación conocida por propiciar panresistencia a ITK y un promedio en meses entre el tratamiento de 1ª línea y 2ª línea de 39.33. En nuestro centro, el tratamiento con Ponatinib requiere autorización específica. Un paciente recibió este ITK como tercera línea posterior a lograr segunda fase crónica sin posibilidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Otras dos mutaciones catalogadas de con alta resistencia a Imatinib registradas fueron D276G, E255V, Y253H con 44, 58, 18.25 meses respectivamente entre el inicio de tratamiento con ITK y falla terapéutica. INS35 presentó un promedio de 25.9 (DE 34.49) meses del inicio de tratamiento con ITK a la falla. La mutación con el periodo más corto entre inicio de tratamiento con ITK y falla (11 meses) fue F359V que cuenta con una sensibilidad intermedia a Imatinib y Nilotinib, y pero que particularmente debutó con un SOKAL y EUTOS alto y actualmente se encuentra en tratamiento con un tercer inhibidor con Dasatinib (43) (41) (42) .

F. CONCLUSION

La prevalencia de mutaciones en el dominio de Cinasa de Tirosina ABL en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica con falla terapéutica a inhibidores de Cinasa de Tirosina en el servicio de Hematología Hospital De Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, es de 60.60% (80 casos). La frecuencia de las mutaciones encontradas fue de 0.8% para cada una de las siguientes: A350V, D276G, E255V, F359I, F359V, G250E, G250E/INS35, H386R, H396R, L273M, L364I, M388; la mutación más prevalente fue la Inserción de 35 nucleótidos entre el exón 8 y 9 que condiciona un ABL trunco (INS35) en 57 pacientes (43.2%), seguido de M244V 4 (3%), Y253H 4 (3%), T315I 3 (2.3%) y las NO DETECTADAS en 52 (39.4%).

Los datos demográficos como el sexo y la edad del diagnóstico son equiparables con los reportados para la población mexicana en otros estudios.

A pesar de haber determinado variables de tiempo en relación con líneas de tratamiento con ITK y falla terapéutica, no se incluyó sobrevida ni desenlaces de tiempo en este estudio pues a pesar de que las mutaciones del dominio de cinasa de tirosina son un mecanismo reconocido por su potencial para alterar el pronóstico de estos pacientes, existen otros no dependientes de ITK y que no se identificaron en este estudio.

La mutación registrada con mayor frecuencia en este estudio tiene un papel en la fisiopatología de esta enfermedad no dilucidado completamente por lo que las recomendaciones internacionales sugieren considerarla como una variable no causal pero relacionada con pobre respuesta y resistencia a ITK.

En nuestro centro, la presencia de esta mutación en el contexto de falla/resistencia, es seguido de a un cambio de terapia de ITK.

Una limitante importante para este estudio identificó fue el tiempo de la falla a la determinación de mutaciones. En este centro médico, este estudio no se encuentra disponible de forma inmediata y requiere autorización previa por el instituto; se registraron en algunos casos hasta 13 meses de lapso para su toma.

Creemos que la prevalencia registrada de este fenómeno pueda presentar una oportunidad reflejada en la mejora de la atención de este grupo de pacientes.

G. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortes J, Pavlovsky C, SauBele S. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2021 Agosto; 398(10314).
2. Al-Bayati AMS, Al-Bayti AAH, Husain V. A short review about chronic myeloid leukemia. *Journal of Life and Bio-Sciences Research*. 2023 Enero; 4(1).
3. Lin Q, Mao L, Shao L, Han Q, Zhu H, Jin J, et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Frontiers in Oncology*. 2020 Diciembre; 10.
4. Santoyo A, Ramos C, Saavedra A, González L, Martínez A, Olarte I, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centro de referencia del Valle de México. *Gaceta Médica de México*. 2016 Marzo; 152(2).
5. Alvarado M, Cardiel M, García Camacho A. Consenso de leucemia mieloide crónica por hematólogos del ISSSTE. *Revista de Hematología*. 2016 enero; 17(1).
6. Cervera E, Godínez F, Sosa R, Rivas R, Best C, Hernández J, et al. Mexican Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukaemia. *Journal of Cancer Therapy*. 2013 May; 4.
7. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 - common ground and common sense. *Blood Cancer Journal*. 2023 Abril; 13(58).
8. Haznedaroğlu İ, Kuzu I, İlhan O. WHO 2016 Definition of Chronic Myeloid Leukemia and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Turkish Journal of Hematology*. 2020 Marzo; 37(1).
9. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Marzo; 34.
10. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumors: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Junio; 36.
11. Pinto-Simões B, Ramos-Braga JW, do Carmo-Rego A, de Souza CA. Importance of monitoring and early switch to second generation tyrosine kinase inhibitors for the

- prognosis of patients with chronic myeloid leukemia with imatinib resistance or intolerance. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2010 Septiembre; 33(1).
12. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia in 2020. *Hemaphysphere*. 2020 Octubre; 4(5).
 13. Meza-Espinoza JP, González-García JR, Contreras-Gutiérrez JA, Picos-Cárdenas VJ. Leucemia Mieloide Crónica: Un artículo de divulgación científica. *Revista Médica de la Universidad Autónoma de Sinaloa*. 2022 Julio; 12(3).
 14. Fernandes A, Shanmuganathan N, Branford S. Genomic Mechanisms Influencing Outcome in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers*. 2022 Enero; 14(3).
 15. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*. 2012 Agosto; 120(7).
 16. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2022 Septiembre; 97(9).
 17. Soverini S, Bavaro L, De Benedittis C, Martelli M, Orofino N, Sica S, et al. Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: the NEXT-in-CML study. *Blood*. 2020 Febrero; 135(8).
 18. Chandrasekhar C, Santosh Kumar P, Potukuchi V G K S. Novel mutations in the kinase domain of BCR-ABL gene causing imatinib resistance in chronic myeloid leukemia patients. *Scientific Reports*. 2020 Febrero; 9(2412).
 19. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *Journal of Hematology Oncology*. 2021 Marzo; 14(44).
 20. Poudel G, Tolland MG, Hughes T, Pagani I. Mechanisms of Resistance and Implications for Treatment Strategies in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers*. 2022 Julio; 14(14).
 21. Adnan S, Kankainen M, Mustjoki S. Mutational landscape of chronic myeloid leukemia: more than a single oncogen leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2021 Mayo; 62(9).
 22. Awad SA, Brück O, Shanmuganathan N, Jarviven T, Lähteenmäki H, Klievink J, et al. Epigenetic modifier gene mutations in chronic myeloid leukemia (CML) at

- diagnosis are associated with risk of relapse upon treatment discontinuation. *Blood Cancer Journal*. 2022 Abril; 12(69).
23. Bavaro L, Martelli M, Cavo M, Soverini S. Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Diciembre; 20(24).
 24. Tadesse F, Asres G, Abubeker A, Gebremedhin A, Radich J. Spectrum of BCR-ABL Mutations and Treatment Outcomes in Ethiopian Imatinib-Resistant Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *JCO Global Oncology*. 2021 Julio; 7.
 25. Awidi A, Ababneh N, Magablah A, Bsoul N, Mefleh R, Marei L, et al. ABL Kinase Domain Mutations in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Jordan. *GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS*. 2012 Noviembre; 16(11).
 26. Detección de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de BCR-ABL1 en pacientes colombianos con leucemia mieloide crónica LMC, resistentes al imatinib. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2018 Abril; 22(1).
 27. Tachibana T, Kondo T, Uchida N, Doki N, Takada S, Takahashi S, et al. The Clinical Significance of BCR-ABL1 Mutations in Patients With Philadelphia Chromosome_Positive Chronic Myeloid Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2022 Marzo; 28.
 28. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020 Mayo; 34.
 29. Ishida T, Miyazaki K, Okina S, Miyata T, Hayama K, Higashihara M, et al. The clinical outcomes of chronic myeloid leukemia patients harboring alternatively spliced BCR-ABL variants. *Hematology*. 2019 Agosto; 24(1).
 30. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini F, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011 Agosto; 118(5).

31. Khair HE, Mohamed B, Nour BY, Waggiallah HA. Prevalence of BCR-ABL T315I Mutation in Different Chronic Myeloid Leukemia patient Categories. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2022; 25(2).
32. Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology*. 2009 Enero; 2009(1).
33. Yuda J, Odawara J, Minami M, Muta T, Kohno K, Tanimoto K, et al. Tyrosine kinase inhibitors induce alternative spliced BCR-ABLins35bp variant via inhibition of RNA polymerase II on genomic BCR-ABL. *Cancer Science*. 2020 Marzo; 111.
34. Houshmand M, Simonetti G, Circosta P. Chronic myeloid leukemia stem cells. *Leukemia*. 2019 Mayo; 33.
35. Patkar N, Ghodke K, Joshi S, Chaudhary S, Mascerhenas R, Dusseja S. Characteristics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia from India: not just missense mutations but insertions and deletions are also associated with TKI resistance. *Leukemia & Lymphoma*. 2016 Marzo; 57(11).
36. Kim T, Tyndel MS, Kim HJ, Ahn JS, Choi S, Park HJ, et al. Spectrum of somatic mutation dynamics in chronic myeloid leukemia following tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2017 Enero; 129(1).
37. Avilés V S, Chávez G A, Mayani H. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Gaceta Médica de México*. 2013 Noviembre; 149(6).
38. Liu J, Yang H, Xu X, Yi S, Meng L. Mutations in the BCR-ABL1 kinase domain in patients with chronic myeloid leukemia treated with TKIs or at diagnosis. .
39. Soverini S, Bavaro L, De Benedettis C, Martelli M, Lurlo A, Oforino N, et al. Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: the NEXT-in-CML study. *Blood*. 2020 Febrero; 135(8).
40. Murthy GSG. How I Manage Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Perspectives from Clinical Practice. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 2022 Marzo; 12.

41. Dávila MI, Cerda RM, Leal C, Arana R, Báez E. Alteraciones Cromosómicas secundarias en pacientes con leucemia mieloide crónica, en un hospital de referencia del noreste de México. *Gaceta Médica Mexicana*. 2004 Abril; 140(6).
42. Laudadio J, Deininger MW, Mauro M, Drunker B, Press RD. An Intron-Derived Insertion/Truncation Mutation in the BCR-ABL Kinase Domain in Chronic Myeloid Leukemia Patients Undergo Kinase Inhibitor Therapy. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2008 Marzo; 10(2).
43. Loscocco F, Visani G, Galimberti S, Curti A, Isidori A. BCR-ABL Independent Mechanisms of Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Frontiers in Oncology*. 2019 Septiembre; 9(939).
44. Tan Y, Zhang L, Zhu G, Yang Y, Guo W, Chen L, et al. BCR/ABL1 Δ E7-8-9 isoform contributes to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Hematological Oncology*. 2022 Junio; 40(5).
45. Jabbour E, Parikh SA, Kantarjian H, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia – Mechanisms of Resistance and Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2011 Octubre; 25(5).
46. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2020 Marzo; 95.
47. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Annals of Hematology*. 2015 Abril; 94(2).
48. Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of Resistance to Imatinib and Second-Generation Tyrosine Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Cancers Research*. 2009 Diciembre; 15(24).
49. O'Hare T, Zabriskie MS, Eide CA, Agarwal A, Adrian LT, You H, et al. The BCR-ABL35INS insertion/truncation mutant is kinase-inactive and does not contribute to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Noviembre; 118(19).

H. ANEXOS

Tabla 1.

| Fases Clínicas | European LeukemiaNet 2020 | OMS 2016 |
|------------------|---|--|
| Crónica | <ul style="list-style-type: none"> Blastos: <15% en sangre periférica Blastos y promielocitos: <30% en sangre periférica y médula ósea Basófilos: <20% en sangre periférica y médula ósea Plaquetas: >100 × 10⁹/L Sin alteraciones cromosómicas adicionales al diagnóstico | Ninguno de los criterios para Fase Acelerada o Blástica |
| Acelerada | <ul style="list-style-type: none"> Blastos: ≥15% en sangre periférica o médula ósea Blastos y promielocitos: ≥30% en sangre periférica o médula ósea Basófilos: ≥20% en sangre periférica o médula ósea Trombocitopenia Persistente (≤100×10⁹/L) no relacionadas a tratamiento Anomalías cromosómicas clonales de Ph, ruta mayor, o durante el tratamiento. | <ul style="list-style-type: none"> Blastos: 10-19% en sangre periférica o médula ósea Basófilos: ≥20% en sangre periférica o médula ósea ≤100×10⁹/L o ≥1000×10⁹/L Evolución clonal Esplenomegalia progresiva Mal control de la leucocitosis. |
| Blástica | <ul style="list-style-type: none"> Blastos: ≥30% en sangre periférica o médula ósea Enfermedad extramedular (infiltración blástica) | <ul style="list-style-type: none"> Blastos: 20 en sangre periférica o médula ósea Blastos y promielocitos en sangre periférica: 30% Blastos y promielocitos en médula ósea: 50% Infiltración Blástica extramedular (linfática, sistema nervioso central u otros órganos) |

Fases Clínicas de LCM de acuerdo a los criterios clínicos y paraclínicos por European LeukemiaNet 2020 y OMS 2016

Tabla 2.

| RESPUESTA HEMATOLOGICA | RESPUESTA CITOGENETICA |
|---|--|
| Recuento de leucocitos < 10x10 ⁹ /L. | Sin respuesta citogenética: metafases Ph+ > 95%. |
| Basófilos < 5%. | Mínima (RCmin): metafases Ph+ 66-95%. |
| Ausencia de mielocitos, promielocitos y mieloblastos en el recuento leucocitario. | Menor (RCm): metafases Ph+ 36-65%. |
| Recuento de plaquetas < a 450x10 ⁹ /L. | Parcial (RCP): metafases Ph+ 1-35%. |
| Bazo no palpable. | Completa (RCC): metafases Ph+ 0%. |

Tabla 3

RESPUESTA MOLECULAR

| | MMR | MR4 | MR4.5 | MR5 |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Mínima referencia de transcritos | 10,000 ABL1 24,000 GUSB | 10,000 ABL1 24,000 GUSB | 32,000 ABL1 77,000 GUSB | 100,000 ABL1 240,000 GUSB |
| Transcritos de ABL de acuerdo a Escala Internacional (IS) | ≤0.1% | ≤0.01% | ≤0.0032% | ≤0.001% |

Unidades respecto a la determinación basal al diagnóstico.

Tabla 4.

| | Optima | Alarma | Falla |
|--------------------------|--------|--|---|
| Basal | NA | Riesgo Alto, ACA/Ruta mayor PH+, ELTS Riesgo Alto | NA |
| 3 meses | ≤10% | >10% | >10% si confirmado dentro de mes 1–3 |
| 6 meses | ≤1% | >1–10% | >10% |
| 12 meses | ≤0.1% | >0.1–1% | >1% |
| Cualquier momento | ≤0.1% | >0.1–1%, Perdida de ≤0.1% (MMR) | >1%, Mutaciones con resistencia, Alteraciones citogenéticas Ph+ de riesgo alto. |

Metas de respuesta con % de ABL por PCRq de acuerdo con European LeukemiaNet 2020