

# IMPACTO DE NUEVOS POLIMORFISMOS RELACIONADOS CON LA CITOTOXICIDAD DE LA CITARABINA EN EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Megías JE\*<sup>1</sup>, Bosó V<sup>1</sup>, Montesinos P<sup>2</sup>, Herrero MJ<sup>1,3</sup>, Martínez-Cuadrón D<sup>2</sup>, Aliño SF<sup>1,3,4</sup>, Sanz MA<sup>3</sup>, Poveda JL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Farmacogenética, Área Clínica del Medicamento, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia. <sup>3</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. <sup>4</sup>Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia. Con el apoyo del grupo cooperativo PETHEMA y el Instituto Investigación Sanitaria La Fe. \*corresponding author: megias\_jua@gva.es

## OBJETIVOS

X Un estudio reciente\* del genoma completo en leucemia mieloide aguda (LMA) en pediatría descubrió **nuevos polimorfismos** de nucleótido único (SNPs) relacionados con la **citotoxicidad** y la **efectividad** de la  **citarabina**

X Se desconoce el efecto de estos SNPs en la **efectividad y toxicidad** en pacientes **adultos con LMA**

\*Gamazon *et al.* Blood. 2013;121(21):4366-76

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Población:** 225 pacientes adultos con LMA *de novo* tratados con un esquema de inducción basado en citarabina e idarubicina (protocolos PETHEMA LMA-99, 2007 y 2010)

**SNPs:** rs12036333, rs10758713, rs9883101, rs6550826, IRX2:rs2897047, MCC:rs7729269

**Técnica:** genotipado con espectrofotometría de masas MALDI-TOF (Mass Array Sequenom®)

**Eficacia:** remisión completa (RC) vs remisión parcial/resistencia (muertes en inducción excluidas); muerte en inducción vs RC; supervivencia global (OS), supervivencia libre de evento (EFS), supervivencia libre de enfermedad (DFS) y supervivencia libre de recaída (RFS) a los 5 años

**Toxicidad inducida antraciclina:** grado 0-1 vs grado 2-4, escala OMS

**Toxicidad hematológica:** tiempo de recuperación de la neutropenia o trombocitopenia desde el 1º día de QT

**Estadística:** asociación entre variables y genotipos (modelo codominante) mediante regresión logística ajustando por edad, sexo, riesgo citogenético, ECOG, recuento de leucocitos y plaquetas, hemoglobina, creatinina, bilirrubina, albúmina y LDH al diagnóstico (R® versión 3.1.2)

## RESULTADOS

**Pacientes:** edad media 51,1 años (rango 16-76 años)

**Efectividad:** sin diferencias en RC, sí en supervivencia (Figuras 1-6)

**Toxicidad:** toxicidades significativas resumidas en la Tabla 1.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la DFS con rs12036333  
HR: 2,2 IC95%: 1,1-4,3 P=0,024; log rank test P<0,001

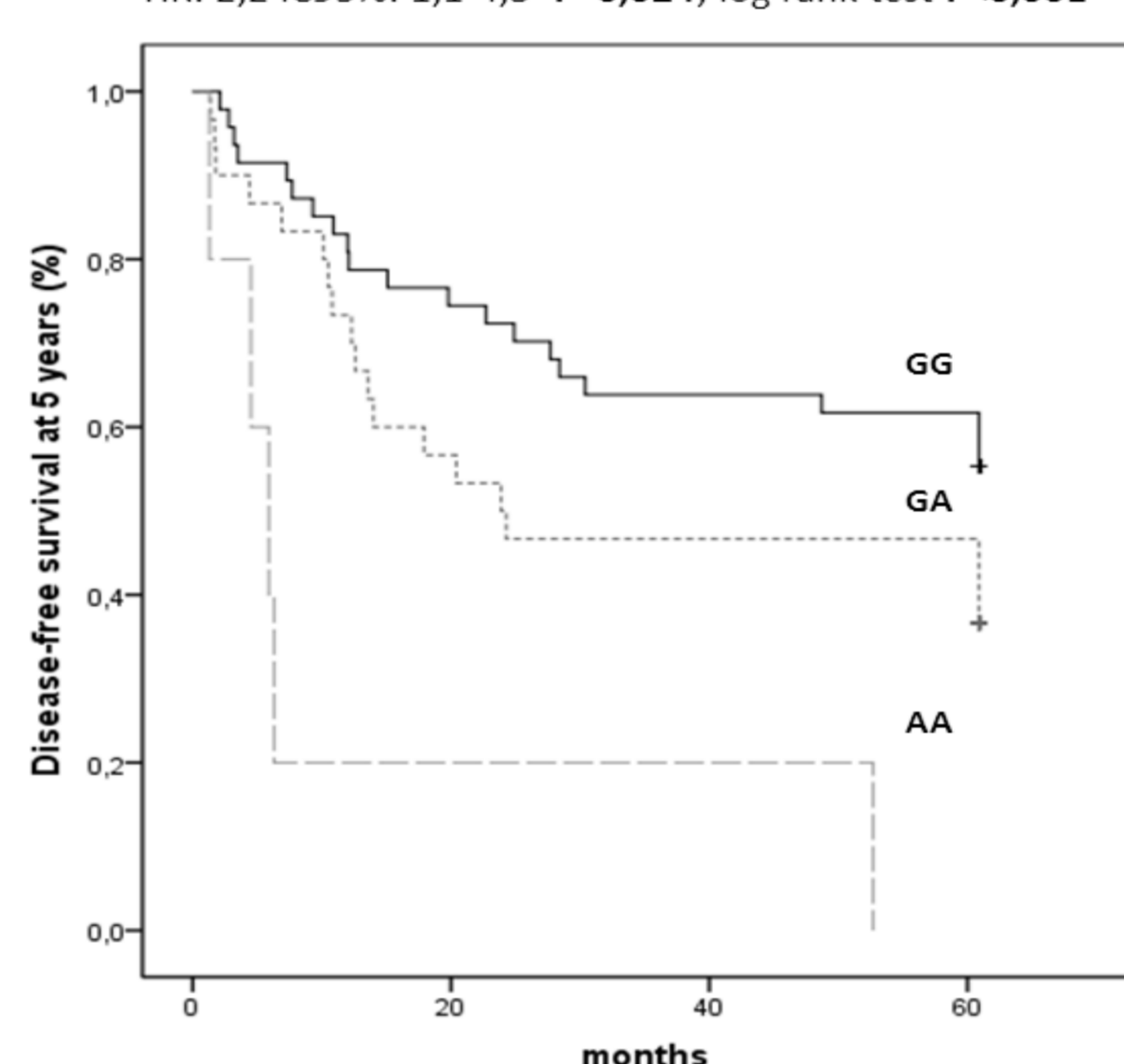


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la OS con rs9883101  
HR: 0,6 IC95%: 0,4-0,9 P=0,009; log rank test P=0,05

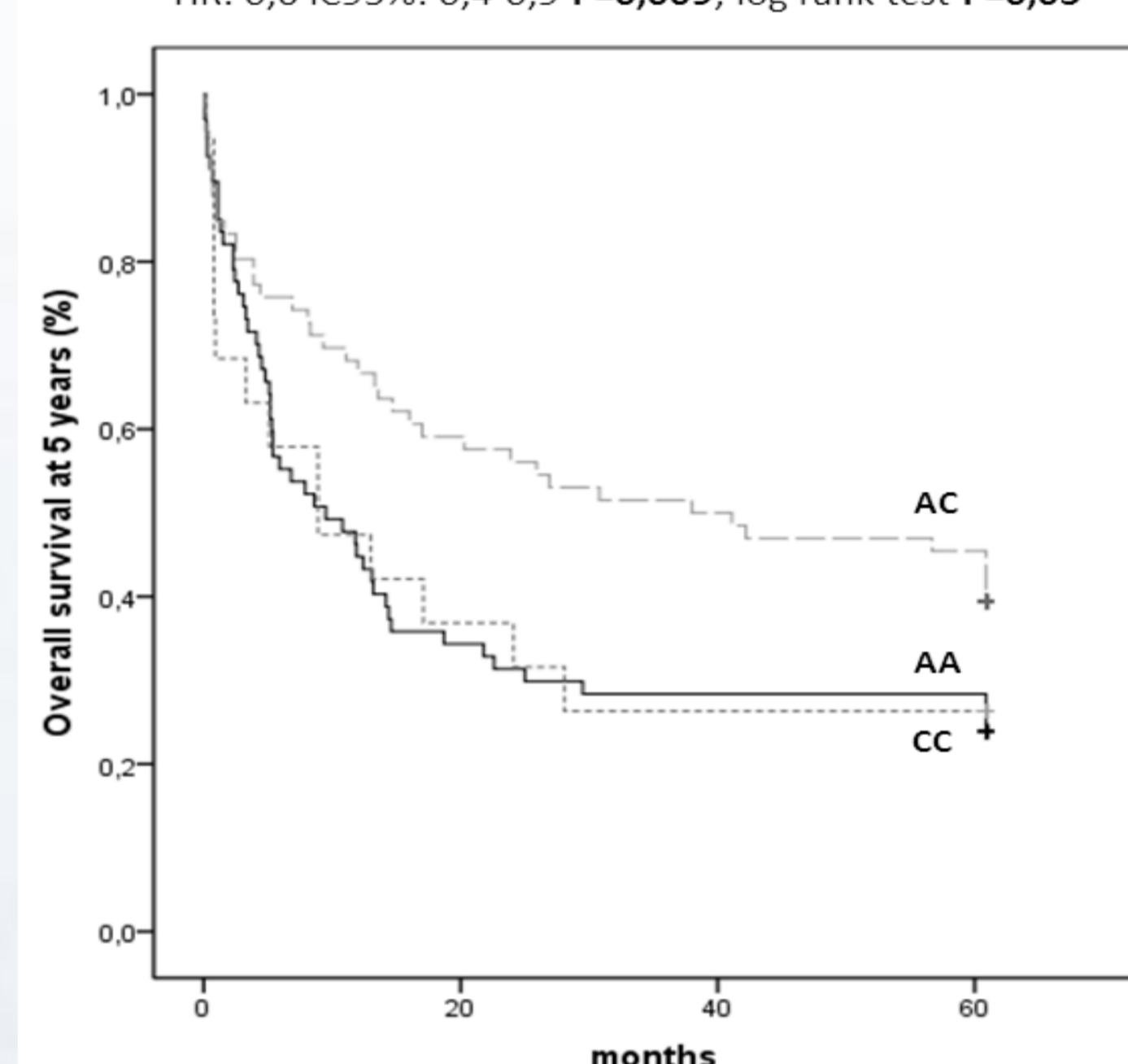


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la RFS con rs9883101  
HR: 8,3 IC95%: 1,8-39,7 P=0,008; log rank test P=0,05

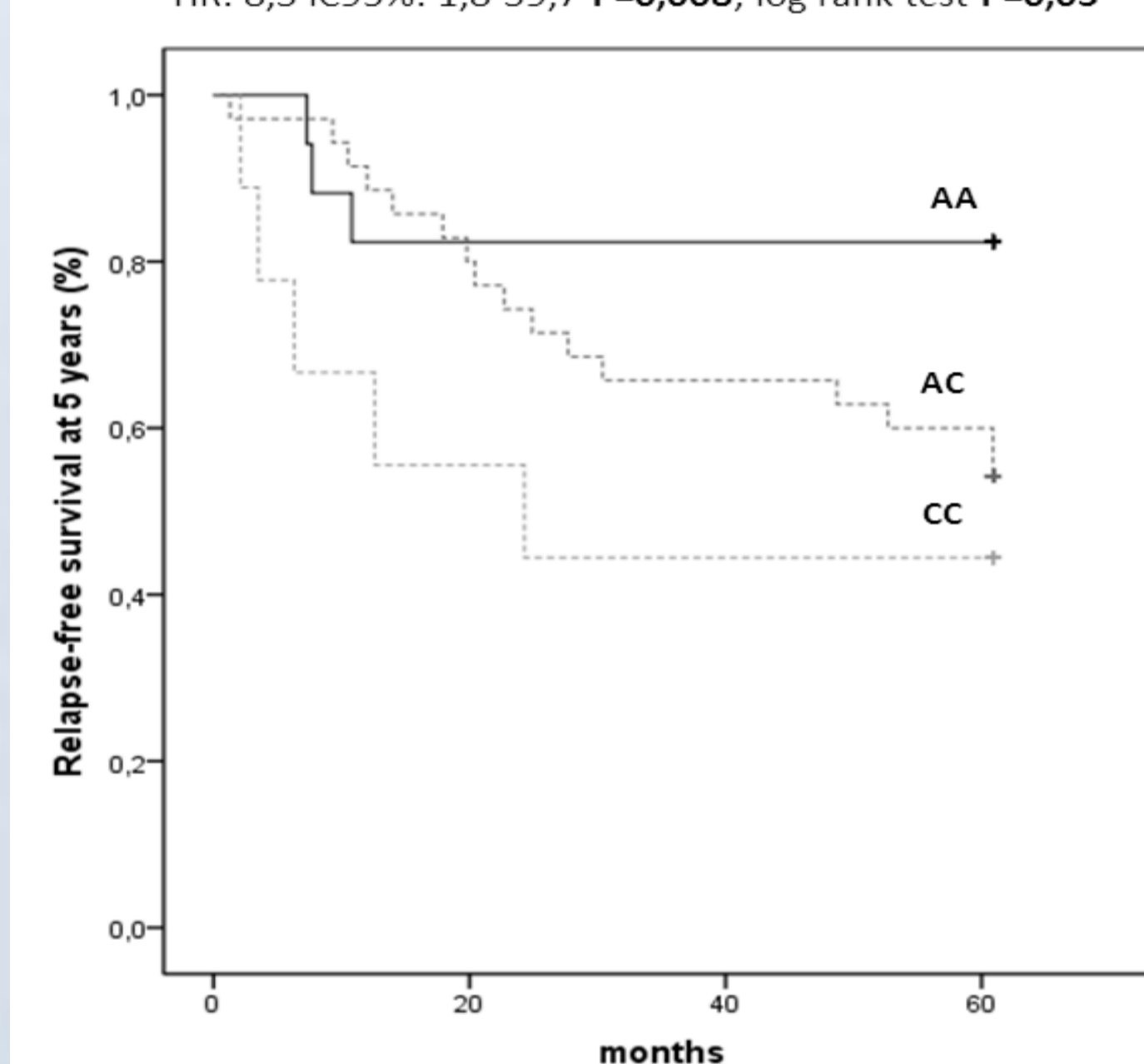


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para la OS con rs9883101  
HR: 0,6 IC95%: 0,4-0,9 P=0,011; log rank test P=0,05

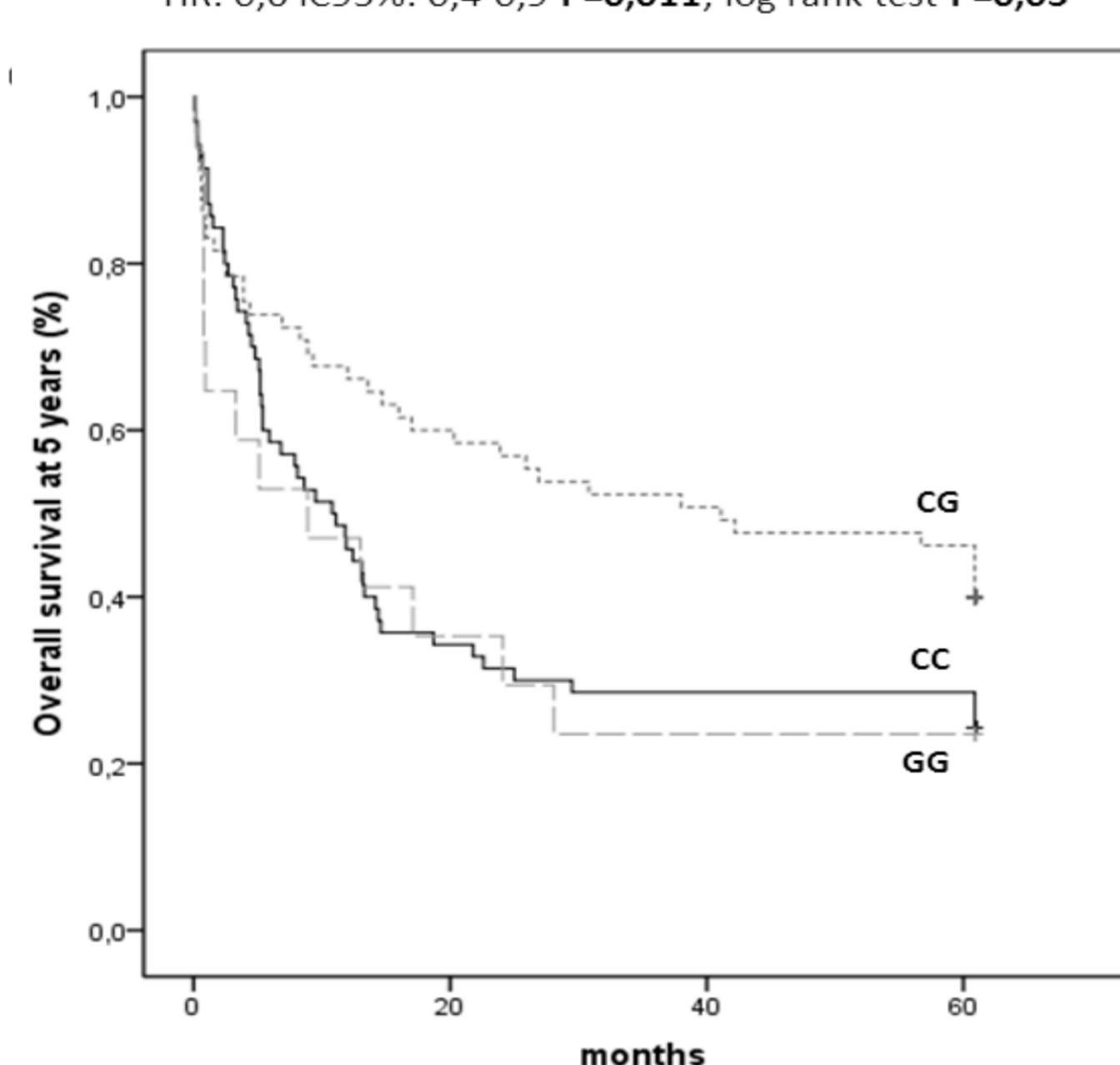


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para la RFS con rs9883101  
HR: 6,3 IC95%: 1,4-28,2 P=0,016; log rank test P>0,05

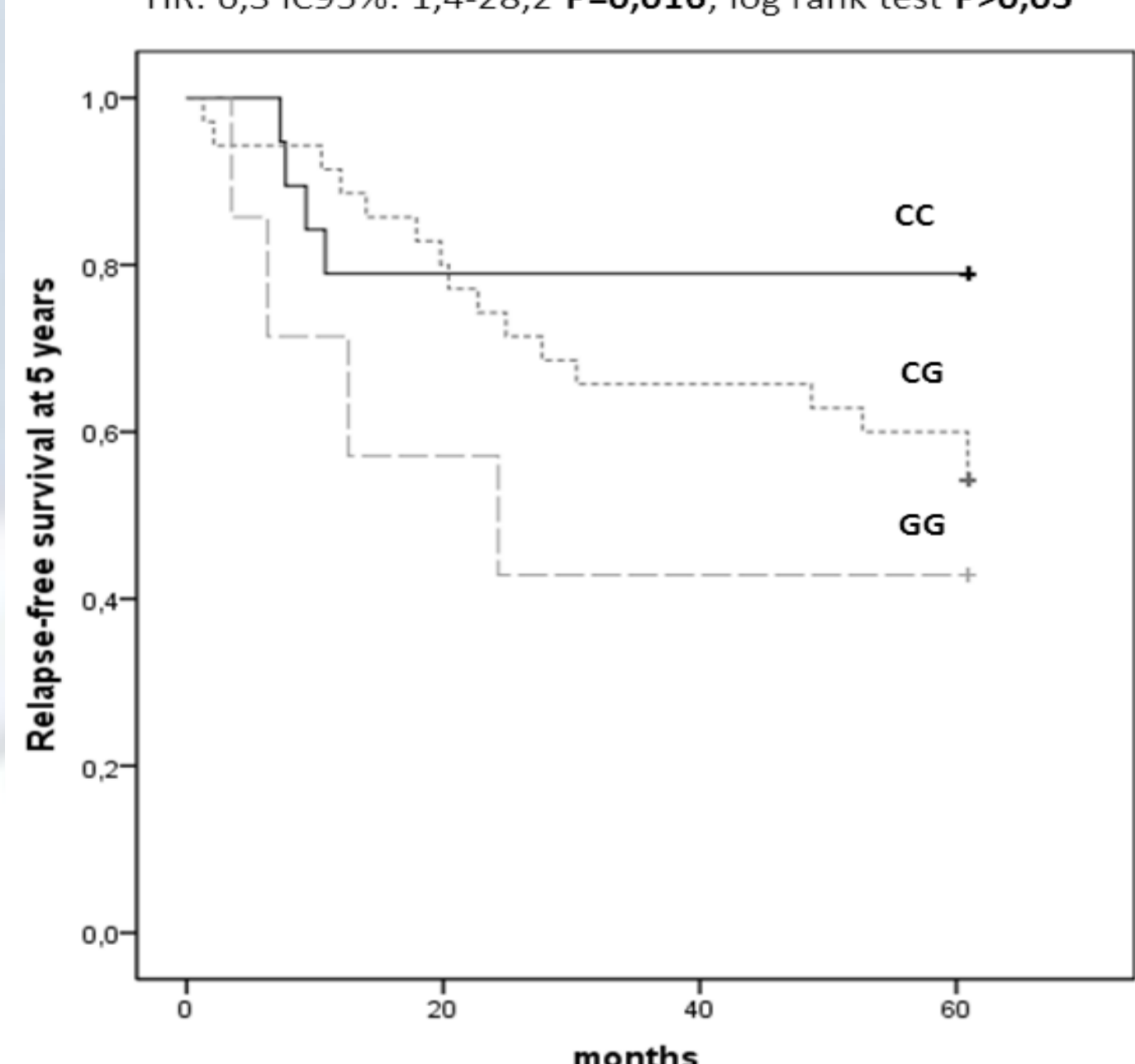


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para la OS con IRX2 rs2897047  
HR: 0,6 IC95%: 0,4-0,9 P=0,019; log rank test P>0,05

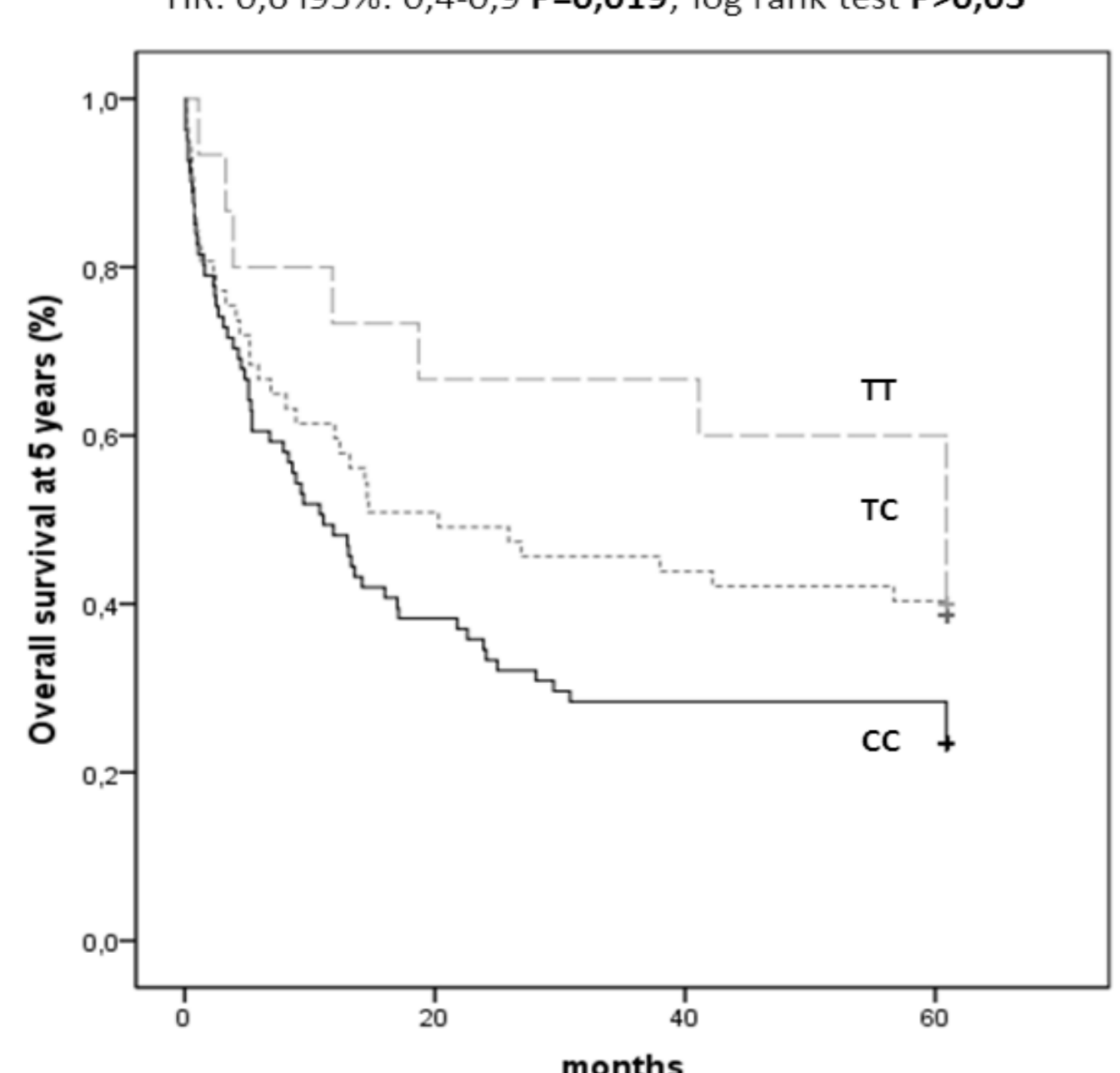


TABLA 1. Asociaciones significativas entre SNPs de ABCB1 y las variables de efectividad

Toxicidad	Genv/SNP	Genotipos	Grado 0-1 n (%)	Grado 2-4 n (%)	OR (IC95%)	P
Renal	MCC rs7729269	TT	125 (89.9)	14 (10.1)	1	2.8 (1.1-7.4) NS
		TC	55 (82.1)	12 (17.9)	2.8 (1.1-7.4)	
		CC	15 (83.3)	3 (16.7)	ND	
Hepática	MCC rs7729269	TT	118 (84.9)	21 (15.1)	1	2.4 (1.1-5.5) NS
		TC	46 (68.7)	21 (31.3)	2.4 (1.1-5.5)	
		CC	14 (77.8)	4 (22.2)	ND	
Pulmonar	MCC rs7729269	TT	123 (88.5)	16 (11.5)	1	2.7 (1.2-6.2) NS
		TC	49 (73.1)	18 (26.9)	2.7 (1.2-6.2)	
		CC	13 (72.2)	5 (27.8)	ND	
Cutánea	MCC rs7729269	TT	101 (72.7)	38 (27.3)	1	2.9 (1.5-5.6) NS
		TC	35 (52.2)	32 (47.8)	2.9 (1.5-5.6)	
		CC	12 (66.7)	6 (33.3)	ND	
Tiempo de recuperación de la neutropenia	MCC rs7729269	TT	<30 días 25 (32.9)	≥30 días 51 (67.1)	1	0.4 (0.2-0.9) 0.006
		TC	20 (46.5)	23 (53.5)	0.4 (0.2-0.9)	
		CC	9 (75.0)	3 (25.0)	0.1 (0.02-0.5)	
Tiempo de recuperación de la neutropenia	rs10758713	GG	77 (76.2)	24 (23.8)	1	3.6 (1.3-9.8) NS
		GA	15 (53.6)	13 (46.4)	3.6 (1.3-9.8)	
		AA	2 (66.7)	1 (33.3)	ND	

ND: no determinado; NS: no significativo; OR: odds ratio; SNP: single nucleotide polymorphism

## CONCLUSIONES

X Nuestros resultados **confirman** en pacientes **adultos con LMA** lo ya sugerido en pediatría, demostrando además de **influencia en supervivencia**, asociaciones nuevas relacionadas con la **toxicidad** de la citarabina

X Estudios confirmatorios que validen estas asociaciones pueden permitir su empleo como biomarcadores