

CO-094

RESPUESTA INMUNE INDUCIDA POR DASATINIB EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA PREVIAMENTE TRATADOS CON DASATINIB. RESULTADOS ENSAYO CLINICO DASAPOST.

García-Gutiérrez V.1, Sanchez-Vega B.2, Colom B.3, Casado L.F.4, Sánchez-Guijo F.5, Ayala R.6, Boque R.7, Xicoy B.8, Montero I.9, Soto C.10, De Paz R.11, Muñoz C.3, Martínez J.6, Steegmann J.L.12 *1Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, 2Servicio Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre, 3Servicio de Inmunología. Hospital Universitario de la Princesa, 4Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Salud. Toledo, 5Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca, 6Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre, 7Servicio de Hematología. Hospital Duran i Reynals, 8Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol, 9Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, 10Servicio de Hematología. Hospital Povisa. Vigo, 11Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz, 12Servicio de Hematología. Hospital Universitario de la Princesa. IIS-IP.*

Introducción: Dasatinib es un inhibidor de tirosin cinasa de segunda generación aprobado para el tratamiento de leucemias Ph positivas. La linfocitosis inducida por dasatinib se ha relacionado con una mayor eficacia del fármaco y efectos secundarios. Sin embargo, desconocemos el motivo por el que se produce dicha linfocitosis. Nuestro objetivo es el estudio de la linfocitosis inducida por dasatinib en pacientes tratados con éste dentro del ensayo clínico DASAPOST (NCT01802450).

Material y Métodos: DASAPOST es un ensayo clínico multicéntrico fase II donde pacientes tratados con imatinib y con criterios de respuesta subóptima tardía fueron tratados con dasatinib con el objetivo principal de respuesta molecular mayor (RMM) tras 6 meses de tratamiento. La monitorización de BCR-ABL1 se realizó de forma centralizada. Se realizaron estudios de linfocitosis (total y subpoblaciones) y migración linfocitaria de forma trimestral hasta los 12 meses. Todas las determinaciones se realizaron de forma basal y 2 horas tras toma de dasatinib. Se realizó estudio de clonalidad TCRgamma tras secuenciación mediante Miseq (Illumina) con diseño de librerías kit NEBNext® Ultra™ DNA Library Prep Kit (for Illumina®). Definimos clonalidad como presencia de al menos un 5% del total de la secuencia de TCR. La diversidad del receptor de células T se determinó calculando el índice de diversidad de Shannon, dando una idea de la expansión clonal de las células T: un menor índice de diversidad indica expansión clonal mientras un índice de diversidad más alto es indicativo de poblaciones policlonales.

Table 1.

Tabla 1. Relación de variables analizadas relacionadas con la respuesta al tratamiento

T.TEST	RMM 3 meses			
	Plaquetas	Neutrófilos	Linfocitos basales	Linf CD8 basales
No MMR	182 ± 51,8	2,93 ± 1,17	1,63 ± 0,37	0,34 ± 0,16
MMR	249,1 ± 30,9	4,09 ± 0,97	2,73 ± 0,78	0,76 ± 0,36
	P=0,005	P=0,039	P=0,051	P=0,007
T.TEST	RMM 6 meses			
	CD8 basales	Linfocitos %	Linfocitos basales	
No MMR	0,34 ± 0,16	22,8 ± 6,57	1,59 ± 0,28	
MMR	0,76 ± 0,36	30,7 ± 6,39	2,03 ± 0,72	
	P=0,007	P=0,017	P=0,09	

Resultados: Desde abril 2013 a mayo 2017 se reclutaron un total de 18 pacientes en 12 centros españoles. Los resultados de eficacia han sido ya comunicados destacando una probabilidad de RMM tras 6 meses del 66%. Tres pacientes abandonaron el estudio por toxicidad. En la tabla 1 se muestra como el número total de linfocitos fue superior en la toma basal en aquellos pacientes que alcanzaron RMM. Sin embargo, no se encontró asociación entre la respuesta al tratamiento y el número de CD4, células NK o la movilización linfocitaria tras la toma de dasatinib. En el estudio de clonalidad observamos una menor clonalidad de células T en pacientes tratados con dasatinib comparados con población control (p=0.0191). Al comparar los pacientes en función de la respuesta al tratamiento, se encontró una tendencia en cuanto a la aparición de clonalidad en respondedores que no fue estadísticamente significativa (muy probablemente por la baja muestra estudiada) (3.337 95% CI 3.155- 3.519, 3.510 95% CI 3.230-3.790, respectively, p= 0.3535).

Figura 1. Diversidad del reservorio T

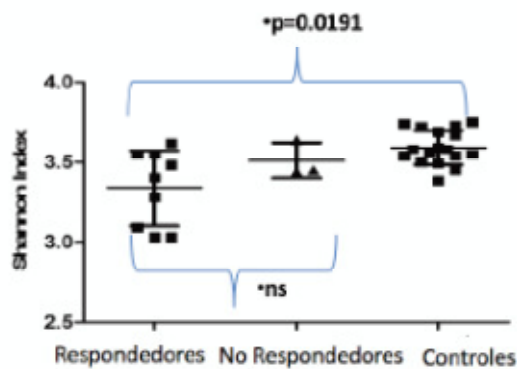


Figura 1.

Conclusiones: La linfocitosis fue excepcional en nuestra serie. No hemos encontrado asociación significativa entre la respuesta y la movilización de linfocitos en cualquier punto de tiempo estudiado. El número absoluto de linfocitos CD8 al inicio del estudio fue significativamente mayor en pacientes que recibieron MMR a los 3 meses. Observamos una menor diversidad clonal que en las muestras control, de acuerdo con una cierta expansión de clones de linfocitos seleccionados durante este tratamiento,

sin aparición de clones dominantes. Estos hallazgos invitan a estudiar la diversidad clonal mediante NGS en una serie más grande de pacientes.