

CO-032

RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO ENEST1ST: BCR-ABL <1.5% A LOS 2 MESES Y TIEMPO DE PARTICIÓN> <11 DÍAS, VARIABLES PREDICTIVAS DE RM4 A LOS 18 MESES>

Stegmann J.L.1, Ortí G.2, Colomer D.3, Gómez Casares M.T.4, García Gutierrez V.5, Ramírez Payer Á.6, Olavarria E.7, Vall Ilovera F.8, Giraldo P.9, Conde E.10, Vallansot R.11, López Lorenzo J.L.12, Palomera L.13, Álvarez Larrán A.14, Conesa V.15, Bautista G.16, Sánchez Guijo F.17, Peña A.18, Rozman M.3, Calzada R.19, Casado Montero L.F.20 *1Hospital de la Princesa, Madrid, 2Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, 3Hospital Clínic, Barcelona, 4Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, 5Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, 6Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, 7Imperial College Healthcare NHS Trust, London, 8Hospital Universitario Mútua Terrassa, Terrassa, 9Instituto Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, 10Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, 11Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, 12Clínica de la Concepción, Madrid, 13Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, 14Hospital del Mar, Barcelona, 15Hospital General Universitario, Elche, 16Hospital Puerta de Hierro, Madrid, 17Hospital Universitario, Salamanca, 18Hospital Clínico San Carlos, Madrid, 19Novartis, 20Hospital Virgen de la Salud, Toledo.*

Introducción: El subestudio del ensayo clínico ENEST1st tenía como objetivo primario analizar la cinética de descenso de los valores de BCRABL (IS) y estudiar su valor predictivo en relación con una respuesta posterior. Nuestra hipótesis era que los niveles de BCR-ABL1 (IS) durante los primeros tres meses de tratamiento y la cinética de descenso en este período serían predictivos de respuesta molecular profunda, en concreto de la RM4 a los 18 meses.

Tabla 1. Características de la cohorte.

Al diagnóstico			
• Sexo (V/M)	40/20	66.7% / 33.3%	
• Edad (años)	51.8	19.4-80.6	
• Bazo (cm)	0	0-22	
• Sokal	36 / 17 / 7	60% / 28.3% / 11.7%	
• Hasford	31 / 25 / 3	52.5% / 42.4% / 5.1%	
• Eutos	58 / 2	96.7 % / 3.3 %	
Al inicio		Mediana	Rango
• Tiempo de diagnóstico a nilotinib (meses)	0.64	0.03-4.4	0.93±0.91
• Leucocitos	29.1	3.2-245.1	52.8±52.5
• Granulocitos inmaduros	2.7	0-92	10.1±17.7
• Basófilos	4	0-21.5	4.8±4.1

Tabla 2. Respuesta molecular con ABL (porcentaje pacientes, n=60).

		Ratio ≤ 10%	Ratio ≤ 1%	MMR ≤ 0.1%	MR4 ≤ 0.01%	MR4.5 ≤ 0.0032%
BCR-ABL/ABL	1 M	28.3%	0%	0%	0%	0%
	1.5M	63.3%	6.7%	0%	0%	0%
	2M	78.3%	23.3%	1.7%	0%	0%
	3M	96.7%	75%	35%	8.3%	5%
	6M	93.3%	86.7%	63.3%	28.3%	13.3%
	12M	86.7%	83.3%	66.7%	46.7%	35%
	18M	80%	78.3%	70%	41.7%	30%

Métodos: Se incluyeron 60 pacientes con LMC en fase crónica (LMCFC) tratados con nilotinib en primera línea. La mediana de edad era de 51.8 (19.4-80.6) años, 66.7% de los pacientes eran varones y el 60% tenían Sokal bajo (ver Tabla 1). Los valores de BCR-ABL (IS) se midieron usando como gen control ABL y GUS, por duplicado. El análisis incluyó siete puntos de corte durante el primer trimestre de tratamiento y se realizó por intención de tratamiento. Los pacientes no evaluados en un determinado momento fueron considerados como no respondedores. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante y curvas ROC para la predicción de las variables dependientes principales (RM4 y RMM a 18 y 12 meses, respectivamente). El tiempo de partición (TP) (*halving time*) fue analizado por el método de transformación logarítmica.

Resultados: Diez pacientes discontinuaron el tratamiento, un paciente lo hizo antes de los 3 meses (15 días, por elevación de la lipasa sérica). No hubo muertes ni progresiones. Se han alcanzado respuestas de manera rápida (BCR-ABL1 \leq 10%) a los 1, 1.5, 2 y 3 meses en el 28%, 63%, 78% and 96.7% de los pacientes, respectivamente (Tabla 2). La RM4 a los 18 meses fue de 41%. El valor de BCR-ABL1 IS \leq 1,5% a los 2 meses fue predictivo de MR4 a los 18 meses. Por otro lado, nuestros resultados muestran que la forma del descenso de BCR-ABL1 es bifásica, con una mediana de TP del BCR-ABL1 de 11 días. Un TP más corto fue predictor de RM4 a los 18 meses y se asoció de manera independiente con alcanzar RMM a los 12 meses.

Conclusiones: La asociación de un TP corto con la tasa de respuestas óptimas y profundas¹ y el valor predictivo del ratio a los dos meses sobre éstas, proveen de base racional el estudio de la cinética de respuesta muy temprana en pacientes tratados con ITC potentes como nilotinib.

Referencias

1. Stegmann, JL *et al.* JCRCO 2017, en prensa.