

VALOR PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES DE FLT3 Y NPM1 EN LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO

Pajuelo Gámez JC^a, Barragán E^a, Ballester S^a, Bolufer P^a, Esteban E^a, Palanca S^a, Cervera J^b, Montesinos P^b, Moscardó F^b, Fernández P^c, Andreu R^d, Collado R^e, Marco MJ^f, Sanz MA^b

^aAnálisis Clínicos y ^bHematología. Hospital Universitari La Fe Valencia. ^cHematología. Hospital General Alicante. ^dHematología Hospital Dr. Peset Valencia. ^eHematología Hospital General Valencia. ^fHematología Hospital General Castellón.

Descripción: El análisis citogenético permite estratificar los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) en diferentes grupos de riesgo. No obstante, un 40-50% de LMAs no presentan alteraciones citogenéticas. En estos pacientes es frecuente la presencia de otras alteraciones moleculares, como las mutaciones de *FLT3* y *NPM1*. Las mutaciones de *FLT3* son, en su mayoría, duplicaciones internas en tandem (*ITD*) (15-30%) y con menor frecuencia se deben a una mutación puntual (*D835*) (7%). Las *ITDs* se asocian con mal pronóstico, en especial aquellos casos en los que el ratio alelo mutado/alelo normal (Am/An) es elevado(>0.7).

El significado pronóstico de las mutaciones *D853* está menos establecido. El gen *NPM1* se encuentra mutado en un 30% de los pacientes con LMA. Se han descrito más de 30 mutaciones, aunque el 75-85% de los pacientes presentan la mutación A (TCTG). Estudios recientes parecen conferir un buen pronóstico a la presencia de mutaciones en *NPM1*. Se ha analizado la incidencia y el valor pronóstico de las mutaciones de *NPM1* y *FLT3* así como el ratio (Am/An) en un grupo de 98 pacientes con LMA de novo al diagnóstico.

La detección semicuantitativa de las mutaciones *ITD* y *D835* se realizó con cebadores marcados y análisis de fragmentos siguiendo los métodos de Thiede C *et al* (Blood. 2002) y Murphy KM *et al* (J Mol Diagn 2003). Las mutaciones de *NPM1* se detectaron siguiendo el método de Schnittger S *et al* (Blood 2005). Se detectaron mutaciones de *NPM1* en 26/85 (31%) pacientes: 19 (72%) tipo A, 2 (8%) tipo B (CATG), 3 (12%) tipo D (CCTG) y 2 (8%) tipo Km (CCGG). La mutación *ITD* de *FLT3* se detectó en 12/95 (13%) pacientes y la *D835* en 4/95 (4%). En la *ITD* la mediana del ratio Am/An fue de 0.7 (0.3-5.6) y en la *D835* 0.13 (0.1-0.5). Las mutaciones de *FLT3* y *NPM1* se asociaron con hiperleucocitosis ($p=0.003$ y $p=0.001$, respectivamente). Además *NPM1* se asoció con el subtipo FAB M4 ($p=0.009$), con el cariotipo normal ($p=0.003$) y con las mutaciones de *FLT3* ($p<0.0001$). No se encontró asociación significativa entre las mutaciones de *FLT3* y *NPM1* y la respuesta al tratamiento de inducción. La supervivencia global (SG) fue significativamente menor en los pacientes con mutaciones en *FLT3* ($p=0.01$) al igual que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ($p=0.006$). No se encontró impacto pronóstico para el ratio *FLT3* Am/An. Cuando se analizaron aisladamente las mutaciones de *NPM1* no se encontraron diferencias significativas en SG y SLE. Cuando se estratificaron los pacientes en función de las mutaciones de *NPM1* y *FLT3* se encontró que la SG ($p=0.04$) y SLE ($p=0.02$) fue mayor en los pacientes *NPM1*mut / *FLT3*neg > *NPM1*normal / *FLT3*neg > *NPM1*mut / *FLT3*pos = *NPM1*normal / *FLT3*pos.

Conclusiones: Las mutaciones de *FLT3* y *NPM1* son dos marcadores pronóstico que permiten estratificar los pacientes con LMA, especialmente en el subgrupo con cariotipo normal.

Este trabajo ha sido financiado en parte por las ayudas FIS030400, FIS060657, GV06233 y RD06/0020/0031.