

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES DE NPM Y DE FLT3 EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON CARIOTIPO NORMAL

S. Brunet, B. Sánchez-González, J. Esteve, J.F. Nomdedéu, J.M. Ribera, J. Berlanga, I. Heras, R. Guardia, J. Besalduch, A. Llorente, M. Tormo, M.P. Queipo de Llano, J.M. Martí, L. Font, J. Bargay, P. Vivancos, C. Pedro, J. Bueno, A. García, D. Gallardo, E. Montserrat, J. Sierra.

Grupo Cooperativo CETLAM

Recientemente se han descrito mutaciones somáticas del gen de la nucleofosmina (NPM) en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y citogenética normal. Las mutaciones de NPM se han asociado a buena evolución, aunque con frecuencia se observan junto a la duplicación interna en tandem del gen FLT3 (DIT/FLT3) que por el contrario tiene mal pronóstico.

Objetivos: Analizar el impacto pronóstico de las mutaciones de la NPM y la DIT/FLT3 en la obtención de remisión completa (RC), supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) en los pacientes con LMA y citogenética normal, incluidos en el protocolo LMA-2003 del grupo CETLAM.

Métodos: Entre Diciembre 2003 y Abril-2007, 130 pacientes de edad ≤ 70 años incluidos en el protocolo LMA-2003 del CETLAM tuvieron citogenética normal. El tratamiento (Tto) de inducción de estos pacientes consistió en 1 ó 2 ciclos de idarubicina, ara-C en dosis intermedia y VP-16 (*IDICE*) asociados a G-CSF como "priming". La intensificación incluyó ara-C y mitoxantrone en dosis intermedia, así como G-CSF con el mismo objetivo que en la inducción. El Tto posterior en estos pacientes con cariotipo normal se ajustó al riesgo: a) 1 ciclo de inducción para RC: Auto-TPH; b) 2 ciclos para RC, leucocitosis $> 50 \times 10^9/l$ o mutaciones de FLT3: auto-TPH o alo-TPH.

Resultados: Las mutaciones del gen de la NPM se detectaron en 61 de los 130 pacientes (47%) y la DIT/FLT3+ en 52 de los 130 pacientes (40%). De acuerdo con los resultados moleculares se constituyeron 3 grupos: 1.- pacientes con NPM mutada sin DIT/FLT3+ (n=34, 26%); 2.- pacientes sin NPM mutada ni DIT/FLT3+ (n=44, 34%); y 3.- DIT/FLT3+ independientemente del NPM (n=52, 40%). De los 130 pacientes, 98 (75%) alcanzaron RC. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de obtención de RC analizados sólo según la mutación del gen NPM. Por el contrario, si se detectó distinta frecuencia de RC entre los 3 grupos moleculares; NPM+/FLT3- 94%, NPM-/FLT3- 82%, FLT3+ 60%, $p=0,001$. La SG en los 3 grupos moleculares fue del $60 \pm 10\%$, $60 \pm 10\%$ y $20 \pm 10\%$, $p=0,001$. En los pacientes con cariotipo normal, FLT3-, que alcanzaron la RC con un ciclo y que recibieron un auto-TPH (n=20) se observó una SG del $86 \pm 13\%$ y SLE del $63 \pm 17\%$ si tuvieron mutación de NPM y del $67 \pm 16\%$ y del $42 \pm 17\%$, respectivamente, cuando no existió esta alteración molecular. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Comentarios: En pacientes con citogenética normal tratados con un protocolo homogéneo, la DIT/FLT3+ influyó negativamente en la tasa de RC y en la SG. Las mutaciones de NPM no tuvieron impacto favorable significativo, aunque es necesario analizar series más numerosas de pacientes para llegar a conclusiones definitivas sobre este aspecto. Al mismo tiempo, es preciso investigar otros marcadores moleculares que añadan significado pronóstico y permitan adoptar medidas terapéuticas ajustadas al riesgo y a dianas específicas.