

## **LAS MUTACIONES DE NUCLEOFOSMINA (NPM1) Y FLT-3 PREDICEN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) CON CITOGENÉTICA DE RIESGO INTERMEDIO SOMETIDOS A UN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

M. Torrealbadell<sup>a</sup>, M. Camós<sup>b</sup>, S. Brunet<sup>c</sup>, M. Rozman<sup>b</sup>, M. Pratcorona<sup>a</sup>, J. Nomdedéu<sup>c</sup>, A. Carrió<sup>b</sup>, D. Costa<sup>b</sup>, D. Colomer<sup>b</sup>, E. Carreras<sup>a</sup>, J. Sierra<sup>c</sup>, E. Montserrat<sup>a</sup>, J. Esteve<sup>a</sup>

**Introducción:** El tratamiento post-remisión en la LMA se adapta al riesgo definido, fundamentalmente, por la categoría citogenética. El subgrupo de riesgo intermedio incluye pacientes con pronóstico heterogéneo. En este subgrupo de pacientes las mutaciones de los genes *NPM1* y *flt-3* parecen conferir valor pronóstico y, dada su prevalencia, podrían facilitar la toma de decisiones terapéuticas.

**Pacientes y método:** En este contexto, analizamos el valor predictivo del estado mutacional de *NPM1* y *flt-3* en una serie de pacientes con LMA sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (autoTPH). Se incluyeron 37 pacientes (edad mediana: 53, extremos: 15-66; 51% mujeres) diagnosticados de LMA de riesgo citogenético intermedio (cariotipo normal, n=23) sometidos a autoTPH en primera remisión completa durante el periodo 1995-2005. El tratamiento pre-trasplante fue similar en todos los pacientes y consistió en uno (n=32) o dos ciclos (n=5) de quimioterapia estándar de inducción y un ciclo de dosis altas de ara-C como intensificación, según tres protocolos (CETLAM LMA-94, LMA-99 y LMA-2003). El régimen de acondicionamiento incluyó irradiación corporal total en la mayoría de casos (86%) y la fuente de progenitores fue sangre periférica en todos los pacientes. La duplicación interna en tándem de *flt-3* (*flt-3* ITD) y las mutaciones del exón 12 de *NPM1* (*NPMmut*) se estudiaron en muestras al diagnóstico mediante PCR o RT-PCR y visualización con sistema *Genescan*. Tras un seguimiento mediano de 66 meses (extremos: 6-122), 12 pacientes recayeron tras el autoTPH, con una supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años de 56%±9% y 50%±9%, respectivamente. Se definieron tres subgrupos de pacientes de acuerdo con los resultados moleculares: grupo 1 (n=12, 32%), constituido por pacientes con *NPMmut* sin *flt-3* ITD; grupo 2 (n=20, 54%), que incluía los pacientes sin mutaciones de *NPM1* ni *flt-3* ITD; y grupo 3 (n=5, 13%), definido por la presencia de *flt-3* ITD independientemente del estado mutacional de *NPM1*. Las únicas variables con valor pronóstico para la supervivencia tras el auto-TPH fueron la presencia de *flt-3* ITD, que confirió un pronóstico desfavorable (SG a los 5 años: 62%±10% vs. 20%±18%, p=0.028), y la categoría molecular *NPM1/flt3* (SG a los 5 años: 90%±10% [grupo 1] vs. 48%±13% [grupo 2] vs. 20%±18% [grupo 3], p=0.02; ver figura 1).

**Conclusión:** En los pacientes con LMA y citogenética de riesgo intermedio, el autoTPH es un tratamiento post-remisión eficaz en aquellos casos con mutación de *NPM1* y ausencia de *flt-3* ITD. La mutación *flt-3* ITD, por otra parte, identifica un subgrupo de pacientes de alto riesgo, que no parecen beneficiarse del procedimiento. Finalmente, los pacientes sin mutaciones de estos genes constituyen un grupo de pronóstico intermedio, en los que el análisis de otros marcadores moleculares podría contribuir a definir con mayor precisión el pronóstico y el papel de las diversas estrategias terapéuticas post-remisión.