

## DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO ÍNDICE DE PUNTUACIÓN PRONÓSTICA PARA PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN EDAD PEDIÁTRICA BASADO EN DATOS CLÍNICOS Y EPIGENÉTICOS

V. Martín-Palanco<sup>1</sup>, M.ªV. García-Ortiz<sup>1</sup>, I. Badell<sup>2</sup>, P. Gómez<sup>1</sup>, M. Melo<sup>3</sup>, M. Muñoz-Calero<sup>1</sup>, A. Torres<sup>1</sup>, J. Nomdedeu<sup>2</sup>, J. Román-Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Hospital de San Pablo. Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Parc Tauli. Sabadell (Barcelona)

**Introducción:** El *plateau* alcanzado en las curvas de supervivencia de la LAL pediátrica en la última década, indica claramente que los factores de riesgo habituales han alcanzado techo y por tanto, se hace necesaria la búsqueda de nuevos biomarcadores pronósticos. Nuestro propósito es diseñar un índice pronóstico (Prognosis Index Score, PIS) basado en parámetros clínicos tradicionales junto a nuevos datos moleculares de metilación génica.

**Material y métodos:** Analizamos 245 pacientes con LAL de novo divididos en una cohorte de estudio y otra de validación. La cohorte de estudio consistía en 165 pacientes (Junio 1990 - Marzo 2007) tratados con esquemas PETHEMA. La cohorte de validación la componían 80 pacientes (Marzo 1990 - Diciembre 2009) incluidos en protocolos SHOP. Estudiamos la metilación (MSP) de 50 genes (36 genes relacionados con el cáncer y 14 microRNAs) pertenecientes a las principales vías de transformación celular y localizados en regiones de pérdida de heterocigosidad.

**Resultados:** En el análisis univariante la metilación de 16 genes se asoció con una menor supervivencia global (SG). En el análisis multivariante 6/16 genes permanecían como factores pronósticos independientes: hsa-mir-124-1, hsa-mir-196-2, Wnt5a, Reprimo, Wif1 y Lats1. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función del perfil de metilación: MP-negativo (ningún gen metilado), MP-positivo (al menos un gen metilado). Además, el análisis univariante reveló que 4 variables clínicas (recuento de leucocitos, edad al diagnóstico, TEL-AML1 e inmunofenotipo) y el fenotipo metilador (MP+) estaban significativamente asociados con la SG. Sin embargo, el análisis multivariante mostró que sólo tres de ellas se asociaban significativamente con la SG (edad, MP e inmunofenotipo) y se utilizaron para diseñar un modelo de predicción del riesgo individual de SG. El PIS se definió como la suma de los factores de riesgo presentes (cada factor de riesgo recibe la puntuación 1, excepto MP+ que recibe el valor 2). Los pacientes pudieron recibir puntuaciones entre 0 y 4 y fueron agrupados en 4 categorías: bajo riesgo (score 0-1), riesgo intermedio, (score 2), alto riesgo (score 3) y muy alto riesgo (score 4). La media de supervivencia fue de 202,6, 150,2, 80,3 y 33,3 meses, respectivamente ( $P < 0.0001$ ). Estos cuatro grupos también mostraron diferencias significativas en las tasas de recaída y mortalidad, así como, en la probabilidad de Supervivencia Libre de enfermedad. Estos resultados fueron validados en una serie independiente de 80 pacientes procedentes de otro centro y tratados con protocolos diferentes.

**Conclusión:** Hemos creado un nuevo Índice de puntuación pronóstica para niños diagnosticados de LAL que integra por primera vez factores de riesgo tradicionales y datos epigenéticos. El modelo identifica pacientes de bajo riesgo, con una SG a largo plazo mayor del 95%, que serían candidatos a una reducción del tratamiento, y otros dos subgrupos (alto y muy alto riesgo) con muy mal pronóstico, para los cuales los tratamientos actuales son cuestionables y que se beneficiarían de tratamientos más agresivos o de su inclusión en ensayos con drogas epigenéticas.