

## ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS AL DIAGNÓSTICO EN 508 PACIENTES CON LLC Y LBM. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL GCECGH Y GELLC

A. Puiggrós, R. Collado, E. Luño, I. Marugán, J. Grau, T. González, M<sup>a</sup>.J. Calasanz, M. Salido, J.Á. Hernández, A. Aventin, V. Noriega, M<sup>a</sup>.J. Marco, A. Ferrer, D. Ivars, C. Sanzo, I. Benet, N. Ruiz-Xivillé, E. Fernández, M. Ardanaz, C. Muñoz, J. Delgado, E. Abella, E. Gimeno, C. Ferrá, M<sup>a</sup>.J. Terol, J.M<sup>a</sup> Hernández, F. Solé, F. Carbonell, B. Espinet; en nombre del GCECGH y GELLC

*Laboratorios de Citogenética y Citología Hematológica y Servicios de Hematología. Hospital del Mar. Barcelona. Hospital General Universitario de Valencia. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Universidad de Navarra. Pamplona. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Hospital de Sant Pau. Barcelona. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Barcelona. Hospital General de Castellón. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. Hospital Clínico Universitario de Salamanca*

**Introducción:** Numerosos estudios han demostrado que las alteraciones citogenéticas tienen valor pronóstico en la leucemia linfática crónica (LLC). La tasa de detección de cariotipos alterados por citogenética convencional (CC) es del 40%, siendo +12, del(13q) y del(11q) las alteraciones más frecuentes. Debido al bajo índice mitótico de la LLC *in vitro*, la CC ha sido complementada por el FISH. Existen pocas series amplias de CC en LLC y ningún estudio cooperativo español. Respecto a la linfocitosis B monoclonal (LBM), los estudios por FISH sugieren alteraciones similares a la LLC pero no existen series amplias con CC.

**Objetivos:** 1. Diseñar una base de datos que recoja la CC en una serie larga de LLC y LBM; 2. Describir la frecuencia de las alteraciones citogenéticas al diagnóstico; 3. Caracterizar aquellas recurrentes que puedan modular el pronóstico.

**Pacientes y métodos:** De 1536 pacientes de la base de datos, se seleccionaron 508 con CC al diagnóstico, 435 LLC y 73 LBM (293H/215M; edad mediana 69a). Se realizó CC en SP (445), MO (58) y ganglio (5) (cultivos 72h+TPA). El FISH de LLC (13q, CEP12, 11q y 17p) se realizó en 358 LLC y 66 LBM.

**Resultados:** La frecuencia de cariotipos alterados no difería significativamente entre LLC y LBM (36,1% vs 32,9%). Las anomalías más frecuentes en LLC fueron: +12, alt. 13q, del(11q), t(18q21), t(14q32), del(6q) y +18, +19 (con +12). Diez pacientes con LLC presentaron alteraciones en el cromosoma 17 [-17, i(17q), add(17p) o t(17p)], y en siete de ellos se demostró delección de TP53. Las alteraciones en la LBM fueron similares, aunque la frecuencia de del(11q) y de anomalías de 17p fue inferior (dos y un caso). El FISH detectó alteraciones en el 62% de casos con LLC y 53% en LBM. En ambas entidades se hallaron porcentajes similares de +12 (17 vs 19%) y del(13q) (44 vs 36%). Sin embargo, la detección de del(11q) y del(17p) fue muy inferior en la LBM. Aunque la tasa de detección de anomalías fue superior por FISH, 21 de los pacientes con FISH normal mostraron cariotipo alterado.

**Conclusiones:** 1. La frecuencia y tipo de alteraciones por CC de la serie española son similares a los descritos en otras series de LLC. 2. El porcentaje de detección de anomalías por FISH es ligeramente inferior al descrito por Döhner y cols (2000), especialmente de del(11q) (6,7% vs 18%). 3. La incidencia de alteraciones en LBM es similar a la de LLC, aunque las alteraciones de 11q y 17p, de mal pronóstico, son menos frecuentes. 4. Los resultados son preliminares: se están recogiendo más casos para analizar el impacto clínico de alteraciones citogenéticas poco frecuentes.

(ver tabla en página siguiente)

# ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES CITOGENÉTICAS AL DIAGNÓSTICO EN 508 PACIENTES CON LLC Y LBM. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL GCECGH Y GELLC

Tabla					
			LLC	LBM	p
Casos totales			435	73	-
Casos con CC alterada (%)			157 (36,1%)	24 (32,9%)	0,596
Detalle del resultado de CC			n (% respecto alterados)	n (% respecto alterados)	
Complejidad cariotípica	1 alteración		111 (70,7%)	18 (75%)	0,179
	2 alteraciones		25 (15,9%)	3 (12,5%)	0,23
	Cariotipo complejo		21 (13,4%)	3 (12,5%)	0,254
Rango de alteraciones detectado			[ 1- 17 ]	[ 1- 4 ]	0,462
Alteraciones recurrentes	Trisomía 12		61 (38,9%)	10 (45,8)	0,169
	Alteraciones 13q	del(13q)	30 (19,1%)	4 (16,7%)	0,218
		t(13q)	10 (6,4%)	0	0,231
		Total 13q	40 (25,5%)	4 (16,7%)	0,141
	Delección 11q		19 (12,1%)	2 (8,2%)	0,254
	Translocaciones 18q21 *		6 (3,8%)	1 (4,2%)	0,403
	Translocaciones 14q32*		5 (3,2%)	2 (8,3%)	0,183
	Trisomía 18 y 19		4 (2,5%)	1 (4,2%)	0,381
	Delección 6q		5 (3,2%)	1 (4,2%)	0,398
	Alteraciones 17**	-17	5 (3,2%)	0	0,486
		add(17p)	3 (1,9%)	0	0,65
		t(17p)	1 (0,6%)	0	0,867
		i(17q)	2 (1,3%)	1 (4,2%)	0,302
		Total 17p-	11 (7%)	1 (4,2%)	0,337
Detalle del resultado de FISH			n (% respecto estudiados)	n (% respecto estudiados)	
Casos estudiados por FISH			358	66	-
Resultado global FISH	0 alteraciones		135 (37,7%)	31 (47%)	0,156
	1 alteración		194 (54,2%)	32 (48,5%)	0,393
	2 alteraciones		26 (7,3%)	3 (4,5%)	0,169
	3 alteraciones		3 (0,8%)	0	0,601
	4 alteraciones		0	0	-
Detalle alteraciones FISH	Delección 13q		156 (43,6%)	24 (36,3%)	0,27
	Trisomía 12		61 (17%)	13 (19,7%)	0,117
	Delección 11q		24 (6,7%)	0	0,015
	Delección 17p		14 (3,9%)	1 (1,5%)	0,217

\* t(14;18)(q32;q21) en 3 LLC y 1 LBM

\*\* Un paciente presenta -17.x i(17p)

\* t(14;18)(q32;q21) en 3 LLC y 1 LBM

\*\* Un paciente presenta -17 y t(17p)

Agradecimientos: FI10/00625; RD07/0020/2004 (RTICC,FEDER); 2009/SGR541.