

UNOS NIVELES DE METILACIÓN MÁS ELEVADOS SE ASOCIAN CON UNA SUPERVIVENCIA MÁS CORTA EN LOS ENFERMOS TRATADOS CON 5-AZACITIDINA

M. Abáigar¹, F. Ramos², R. Benito¹, M. Díez-Campelo³, L. Hermosín⁴, J.N. Rodríguez⁵, C. Aguilar⁶, M.Á. Ramos³, J. Sánchez-del-Real², N. de las Heras², M. Fuertes², J.M⁶. Hernández-Rivas^{1,3}

¹Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC. Universidad de Salamanca-CSIC. ²Hospital Virgen Blanca. León. ³Hospital Universitario de Salamanca. ⁴Hospital del SAS. Jerez (Cádiz). ⁵Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva). ⁶Hospital de Santa Bárbara. Soria

Introducción: Los agentes hipometilantes han supuesto un gran avance en el tratamiento de los Síndromes mielodisplásicos (SMD) y las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) ya que son capaces de aumentar la supervivencia de algunos de estos pacientes. Sin embargo, el significado pronóstico del estado de metilación del ADN en la respuesta terapéutica a estos agentes está poco definido.

Objetivo: Evaluar la influencia de la metilación previa al tratamiento con 5-azacitidina (AZA) en la supervivencia y respuesta al tratamiento en los SMD y LAM.

Pacientes y métodos: Se incluyeron un total de 68 pacientes tratados con AZA. 15 fueron excluidos porque no cumplían los criterios de inclusión (no disponer de material para el estudio, no completar 4 ciclos de tratamiento). En 53 pacientes (36 SMD, 17 LAM) se recogieron las características clínicas, de citogenética y de FISH. En todos los enfermos se analizó el estado de metilación mediante MS-MLPA para 24 genes supresores tumorales. La respuesta se evaluó de acuerdo con los criterios del IWG para SMD y LAM.

Resultados: 25 pacientes (47%) presentaron una citogenética patológica: 4 tenían -5/del(5q), en 7 casos había -7/del(7q), 4 presentaban +8, 4 tenían -5/del(5q) no aislada, un caso +14 y 5 una citogenética compleja. El 59% de los enfermos obtuvo algún tipo de respuesta. En la mayoría de los pacientes (74%) se observó metilación de alguno de los genes estudiados: la mayoría (19) tenían 1 gen metilado, 15 tenían 2 genes, mientras que 5 tenían más de 3 genes metilados. Los genes metilados con mayor frecuencia fueron IGSF4, CDKN2B, ESR1, CDH13 y CDKN1B. La presencia de anemia, leucocitosis, una citogenética adversa y un elevado nivel de metilación se asociaron ($p<0,05$) a una menor supervivencia en el análisis univariante. De ellas el nivel de metilación ($p<0,001$) la citogenética adversa ($p=0,02$) y la anemia ($p=0,005$) mantuvieron su significación en el análisis multivariante. El estado de metilación no se asoció de forma significativa con la respuesta a AZA, aunque 4 de los 5 pacientes con más de 3 genes metilados no respondieron. Se observó que un mayor número de blastos en sangre periférica, la presencia de anemia y la citogenética de mal pronóstico se asociaban ($p<0,05$) con la respuesta al tratamiento, pero sólo la citogenética influía de forma independiente en la respuesta ($p=0,017$). Cabe destacar que los 3 SMD con alteración del cromosoma 7 respondieron a AZA.

Conclusiones: El nivel de metilación tiene una gran influencia en la supervivencia de los enfermos tratados con AZA y es más corta en el grupo con los niveles más altos. La presencia de alteraciones citogenéticas es el factor pronóstico más importante en la respuesta a azacitidina.

JAEPre (CSIC); 355/A/09 (SACYL); Sanidad JCYL; Celgene España.