

## MICRODELECCIONES GÉNICAS EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO PHILADELPHIA NEGATIVA

I. Gómez<sup>1</sup>, E. Such<sup>1</sup>, J. Cervera<sup>1</sup>, P. Fernández<sup>2</sup>, L. Zamora<sup>3</sup>, M. Ibáñez<sup>1</sup>, I. Luna<sup>1</sup>, B. Costán<sup>1</sup>, E. Barragán<sup>4</sup>, O. Fuster<sup>4</sup>, A. Gascón<sup>1</sup>, M. López<sup>1</sup>, S. Oltra<sup>5</sup>, L. Cordón<sup>1</sup>, D. Martínez<sup>1</sup>, P. Montesinos<sup>1</sup>, L. Senent<sup>1</sup>, J. Martínez<sup>1</sup>, J. Sanz<sup>1</sup>, C. Rivas<sup>2</sup>, J.M. Ribera<sup>3</sup>, M.A. Sanz<sup>1</sup>

Servicio de Hematología. <sup>1</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante. <sup>3</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). <sup>4</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

<sup>5</sup>Unidad de Genética. Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Introducción:** A excepción del mal pronóstico de la t(9;22), pocos son los marcadores citogenéticos y moleculares empleados en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del adulto en la práctica clínica. En los últimos años se ha demostrado que, en la LLA pediátrica, las microdeleciones génicas son un evento muy frecuente que afecta a genes involucrados en linfopoyesis B y regulación del ciclo celular, tales como *CDKN2A*, *PAX5*, *IKZF1*, *ETV6*, *RB1* y *EBF1*. En concreto, las deleciones de *IKZF1* se han relacionado con peor pronóstico tanto en niños como en adultos con LLA Philadelphia positiva (Ph+). Sin embargo, la frecuencia de este evento y su implicación pronóstica son aún desconocidas en la LLA del adulto Ph-.

**Objetivos:** Evaluar la frecuencia de deleciones en estos genes y su relación con características clínicas e implicación pronóstica en una serie de adultos con LLA Ph-.

**Métodos:** Se estudiaron 67 pacientes diagnosticados de LLA Ph- y con ADN recogido al diagnóstico. La mediana de edad de la serie fue de 38 años (extremos 15-85) y de leucocitos  $16.8 \times 10^9/L$  (rango 1-371). Se empleó MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification), una técnica basada en PCR múltiple que permite la cuantificación comparativa de múltiples regiones, con el kit P335-A1 (MRC- Holland, Amsterdam, The Netherlands), que contiene sondas para los genes *CDKN2A*, *PAX5*, *IKZF1*, *ETV6*, *RB1* y *EBF1*. Los productos de PCR se separaron por electroforesis capilar en el secuenciador ABIPRISM 3130XL DNA Analyzer (Applied Biosystems) y se analizaron con el programa GeneMapper v3.2 (Applied Biosystems) normalizando las áreas de los picos con los controles. Los valores  $<0.7$  se interpretaron como pérdida y  $>1.3$  como ganancia.

**Resultados:** En 41 (61%) pacientes se observó al menos una delección en alguno de estos genes. Las más frecuentes se encontraron en *CDKN2A* (33%) y *IKZF1* (22%), pero fueron también frecuentes en *ETV6* (16%), *PAX5* (14%), *RB1* (14%), *EBF1* (11%) y *BTG1* (6%). La delección de *CDKN2A* se asoció con leucocitos  $>50 \times 10^9/L$  ( $P = .042$ ) y con deleciones en *ETV6* ( $P < .001$ ). Ninguna otra delección se asoció con ninguna variable clínica o biológica. El análisis multivariante para la supervivencia global incluyendo todas las variables significativas en el análisis univariante (leucocitos, edad, cariotipo, deleciones en *CDKN2A*, *ETV6* y *PAX5*) mostró como variables independientes: edad  $>50$  años, [HR 4.3 (CI 95% 1.7 – 10.6);  $P = .001$ ], deleciones de *PAX5* [HR 3.5 (CI 95% 1.0 – 11.8);  $P = .043$ ] y leucocitos  $>50 \times 10^9/L$  [HR 3.1 (CI 95% 1.1 – 9);  $P = .035$ ]. Del mismo modo, el análisis multivariante para la supervivencia libre de recaída reveló las deleciones de *ETV6* como el único factor de riesgo independiente para recaída [HR 5.2 (CI 95% 1.7 – 16.2);  $P = .004$ ]. No se confirmó en nuestra serie un efecto negativo de las deleciones de *IKZF1*.

**Conclusiones:** Las deleciones en genes involucrados en regulación del ciclo celular y linfopoyesis B son un evento frecuente también en la LLA Ph- del adulto. En concreto, las deleciones en *PAX5* y *ETV6* podrían ser útiles para la estimación de riesgo.

Estudio financiado por las ayudas AP-194/10, BES2008-008053, CM09/00038, CM10/00321, RO6/0020/0031, RD07/0020/2004 y CA08/0014