

## INFLUENCIA DEL GEN DE FUSIÓN ETV6-RUNX1 EN EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA DE PRECURSORES B

A. Jiménez Velasco, M. Alcalá Peña, A. Contento, M. Barrios, D. Díaz Canales, S. Lorente de Uña, J. Coín Ruiz, M.E. González Valentín, A.I. Heiniger

*Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga*

**Introducción y objetivos:** El reordenamiento ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) surge de la t(12;21)(p12;q22), constituyendo una de las anomalías genéticas más frecuentemente detectadas (15-30%) en las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) pediátricas de precursoros B. Su identificación debe realizarse mediante PCR o FISH, ya que dicha traslocación no es detectable por citogenética convencional. El valor pronóstico de ETV6-RUNX1 sigue siendo controvertido, recientemente el grupo del St. Jude Children's Hospital ha descrito que estos pacientes tienen un excelente pronóstico, sin embargo el grupo BMF no ha encontrado diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes ETV6-RUNX1 positivos frente a los negativos. El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar el impacto pronóstico del reordenamiento ETV6-RUNX1 en los pacientes diagnosticados de LLA de precursoros B en el Hospital Carlos Haya de Málaga y tratados con protocolos del grupo PETHEMA y SHOP.

**Pacientes y métodos:** Entre enero de 1997 y mayo de 2011, estudiamos 114 pacientes con LLA de precursoros B de nuevo diagnóstico. La media de edad fue de 6 años (0,3-14). En 83 pacientes el diagnóstico fue de LLA-común, en 17 LLA-preB, en 13 LLA-preB y en un caso LLA-B madura. Todos recibieron tratamiento según protocolos del grupo PETHEMA ajustados al riesgo y del grupo SHOP en menores de 1 año. 17 fueron sometidos a trasplante alogénico. La detección de ETV6-RUNX1 se realizó mediante RT-PCR según la metodología descrita en el proyecto Europeo BIOMED. Las principales características clínicas entre los pacientes ETV6-RUNX1 positivos y negativos se detallan en la **Tabla 1**.

**Resultados:** Detectamos ETV6-RUNX1 en 31 de los 114 pacientes (27,2%). En las LLA con ETV6-RUNX1 positivo fue más frecuente la presencia de antígenos mieloides ( $p<0.001$ ), así como la positividad para CD10 ( $p=0.006$ ) y la edad  $\geq 2$  años ( $p=0.05$ ). No hubo diferencias significativas entre las ETV6-RUNX1 positivas y negativas en los índices de remisiones completas (100% vs 98%), recaídas (16% vs 20%) y éxitos (10% vs 13%). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) estimada a los 14 años fue del  $66.1\% \pm 7$  en los negativos, frente al  $80\% \pm 8$  en los ETV6-RUNX1 positivos ( $p=0.21$ ). La supervivencia global (SG) estimada a los 14 años fue del  $82.7\% \pm 4.8$  en los negativos, frente al  $86.6\% \pm 7.3$  en los positivos ( $p=0.4$ ) (log-rank test).

**Discusión:** En nuestros pacientes con LLA de precursoros B tratados con protocolos del grupo PETHEMA no hemos encontrado diferencias significativas en la SLE y SG entre los positivos y negativos para ETV6-RUNX1. Es sabido que la intensidad del régimen de quimioterapia empleado y la edad de inclusión en los distintos protocolos de tratamiento de las LLA condiciona el pronóstico. Actualmente sigue siendo objeto de debate si las diferencias de supervivencia observadas en el grupo de LLA pediátricas ETV6-RUNX1 positivas, podrían ser debidas a la distinta estratificación en grupos de riesgo y los esquemas de quimioterapia usados en los diferentes protocolos internacionales.

*Este trabajo ha sido realizado gracias a una ayuda concedida por la AECC, premio Carmen Lavigne 2010.*

**Tabla 1.** Características clínicas según la positividad para el reordenamiento ETV6-RUNX1

	ETV6-RUNX1		$\chi^2$ p
	Negativo, n° (%)	Positivo, n° (%)	
Serie Global	83 (73)	31 (27)	
Edad			0.06
< 2 años	9 (11)	0 (0)	
$\geq 2$ años	74 (89)	31 (100)	
Sexo			0.07
Masculino	43 (52)	22 (71)	
Femenino	40 (48)	9 (29)	
NCI*			0.08
Riesgo estándar	59 (71)	27 (87)	
Alto riesgo	24 (29)	4 (13)	
Leucocitos			0.22
< $50 \times 10^9/L$	67 (81)	28 (90)	
> $50 \times 10^9/L$	16 (19)	3 (10)	
Antígenos mieloides			< 0.001
Positivos	9 (19)	17 (74)	
Negativos	39 (81)	6 (26)	
CD10			0.006
Positivo	66 (80)	31 (100)	
Negativo	17 (20)	0 (0)	
Trasplante alogénico			0.34
Sí	14 (17)	3 (10)	
No	69 (83)	28 (90)	

\* NCI: Riesgo según el National Cancer Institute. Riesgo estándar si edad comprendida entre 1 y 9 años y leucocitos <  $50 \times 10^9/L$ .