

## IMPACTO CLÍNICO DE LA CUANTIFICACIÓN MOLECULAR DE LA EXPRESIÓN DEL JAK2V617F EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS PHI NEGATIVA

A.E. Kerguelén<sup>1</sup>, D. H-Maraver<sup>1</sup>, M.C. Albendea<sup>2</sup>, L. Lombardía<sup>3</sup>, A. de la Rúa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Adjunto. <sup>2</sup>Sección Clínica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>3</sup>Unidad de Diagnóstico Molecular. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

<sup>4</sup>Servicio de Hematología<sup>4</sup>. Hospital Universitario La Paz. Madrid

**Introducción:** La cuantificación de la carga alélica(Ca) de la mutación JAK2V617F en los pacientes(p) diagnosticados de NMPN JAK2 positivo se ha correlacionado con el fenotipo clínico al diagnóstico pero aún se desconoce su valor pronóstico en el seguimiento.

**Material y métodos:** Realizamos un estudio observacional retrospectivo en 248p diagnosticados de NMPN según criterios de WHO 2008, en el serv. de Hematología del H.U."La Paz"(1987-2011): PolicitemiaVera (PV)73, Trombocitemia Esencial (TE)163, Mielofibrosis primaria (MFP)9, MF secundaria(MFS) a TE/PV 9 y el resto NMPN no filiado. La estratificación a alto riesgo(AR) en PV y TE se realizó si edad > 60años y/o historia previa de trombosis y según score IPSS dinámico en MF. 214 casos diagnosticados a partir del 2005 disponían de estudio de la mutación JAK2V617F, siendo + en 88(41%), 35/88 eran PV (40%). El % de alelos mutados en casos JAK2 + fue evaluado en PMN de sangre periférica mediante análisis de discriminación alélica por PCR cuantitativa en tiempo real.

**Objetivos:** Estudiar la relación entre Ca de JAK2V617F mutado y (1) el fenotipo clínico al diagnóstico y (2) con las complicaciones trombóticas y/o transformación a MF2 o LAM en el seguimiento. La asociación entre variables cualitativas se analizó por el test Chi-cuadrado; y cuantitativas mediante test t-Student para muestras independientes y test U de Mann Whitney. Se ajustaron modelos de regresión multivariante de tipo logístico y lineal.

**Resultados:** El estudio cuantitativo se ha realizado en 88p: H29/M59; mediana edad(años) 61(R 30-91); 33 PV, 51 TE, 1 MFP y 3 MFS; 26p recibían tratamiento antiagregante y 62 citoreductor asociado a AAS. La mediana de seguimiento (meses) 60 (R 1-288). Intervalo (diagnóstico-estudio Ca) 72 meses (R 1-288). La mediana Ca fue  $12.62 \pm 22.60$  y 62/88(70%) eran de AR: 32PV, 27TE, 1MFP y 2 MFS. En el análisis univariante se ha encontrado asociación significativa entre Ca y edad ( $p<0.01$ ), esplenomegalia ( $p=0.01$ ) y grado de hematopoyesis tanto en la serie completa ( $p=0.028$ ) como en PV ( $p=0.047$ ). Ca>50% se asocia ( $p<0.01$ ) a diagnóstico de PV y Ca<50% a TE ( $p<0.01$ ). Existe asociación en el límite de la significación ( $p=0.052$ ) entre Ca y conteo leucocitario y no existe asociación con sexo, LDH, ni sintomatología. Ca>50% no se asocia, en el momento del estudio, con nivel Hb, nivel EPO ni panmielosis medular. En análisis multivariante esplenomegalia (16,77 IC95%(8,17-25,37)), y score clínico de AR(11,38 IC95%(5,4-17,37)) se asocia a Ca ( $p<0.01$ ). Niveles de Ca (> o <50%), se asocia ( $p<0.01$ ) con riesgo de trombosis arterial tanto en la serie completa como por grupos (TE/PV) ( $p=0.006/p=0.047$ ). La Ca no se asocia a MFS, fibrosis medular ni LAM. Los 6 casos que progresaron a LAM eran JAK (-).

**Conclusiones:** 1. Confirmamos la relación Ca de JAK2 (V617F) > 50% y diagnostico de PV y Ca<50%/TE. 2.-Ca>50% permite estratificar los pacientes a AR. La monitorización de la Ca permitirá aclarar el papel predictivo de la Ca del JAK2V617F mutado en las complicaciones a largo plazo.