

## DETECCIÓN DE LAS MUTACIONES DE NPM1 EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NOVO Y SU APLICACIÓN PARA MONITORIZAR LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

S. Ballester<sup>a</sup>, E. Barragan<sup>a</sup>, J. Cervera<sup>b</sup>, P. Bolufer<sup>a</sup>, P. Fernandez<sup>c</sup>, R. Andreu<sup>d</sup>, R. Collado<sup>e</sup>, G. Martín<sup>b</sup>, P. Montesinos<sup>b</sup>, A. Valencia<sup>b</sup>, J.C. Pajuelo<sup>b</sup>, M. Maiques<sup>f</sup>, C. Martín<sup>g</sup> y M.A. Sanz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Biopatología Clínica Hospital La Fe. Valencia <sup>b</sup>Hematología Hospital La Fe. Valencia  
<sup>c</sup>Hematología Hospital General Universitario Alicante <sup>d</sup>Hematología Hospital Dr. Peset. Valencia <sup>e</sup>hematología Hospital General. Valencia <sup>f</sup>Análisis Clínicos Hospital Universitario Guadalajara. <sup>g</sup>Análisis Clínicos Hospital Dr. Peset. Valencia.

En la leucemia mieloide aguda (LMA) monitorizar la enfermedad mínima residual (EMR) sólo es posible en aproximadamente un 30% de los pacientes que presentan alteraciones moleculares específicas (*AML1-ETO*, *CBFb-MYH11* y *PML-RARα*). Sería interesante disponer de nuevos marcadores moleculares que permitieran ampliar el espectro de pacientes que se benefician de la monitorización molecular de EMR. Estudios recientes han descrito la presencia de mutaciones en el exón 12 del gen *NPM1* en un 30% de los pacientes con LMA, pudiendo llegar hasta en un 60% de pacientes con cariotipo normal. Hemos analizado la presencia de mutaciones en *NPM1* siguiendo el método descrito por Schnittger S *et al.* (Blood 2005) en una serie de 82 pacientes con LMA *de novo*, 40 mujeres y 42 hombres, con una mediana de edad de 62 años (rango 22-94). La cuantificación de la mutación tipo A de *NPM1* se efectuó mediante PCR en tiempo real (Gorello P *et al.* Leukemia 2006). La mutación se detectó en 25 pacientes (30,5%), siendo un 72% del tipo A, 8% del B, 12% del D y 8% del Km. El análisis de las características clínicas mostró una asociación de las mutaciones de *NPM1* con la hiperleucocitosis ( $p = 0,002$ ), con mutaciones en *FLT3* ( $p < 0,0001$ ), subtipo FAB M4/M5 ( $p = 0,036$ ) y con el grupo de riesgo citogenético intermedio ( $p = 0,024$ ). En 15 pacientes positivos para la mutación A se recogieron 37 muestras durante el seguimiento evolutivo. La cuantificación en 15 muestras con enfermedad activa (13 diagnóstico, 1 recaída y 1 resistencia) mostró una mediana de los ratios *NPM1/GUS* de 12,5 (rango 1,53-43,11) mientras que en las 22 muestras en remisión hematológica se obtuvo una mediana de 0,22 (rango 0,01-1,28) observándose una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ( $p < 0,0001$ ). En el análisis de las muestras obtenidas en diferentes momentos de la evolución, se observó que el número de copias de *NPM1* se correspondía con el estado clínico, decreciendo cuando alcanzaban la remisión completa e incrementándose al presentar una recaída hematológica, mientras que en un paciente con resistencia al tratamiento de inducción, el nivel de copias de *NPM1* se mantuvo respecto al obtenido en el diagnóstico.

**Conclusiones:** 1) El método permite la detección cuantitativa rápida y específica de la mutación mayoritaria en el gen *NPM1*. 2) Permitiría evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico y monitorizar molecularmente la evolución de la enfermedad.

*Estudio parcialmente financiado FIS03/0400.*