

## VALORACIÓN DE LA PCR CUANTITATIVA EN TIEMPO REAL (RQ-PCR) PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

C. Santamaría<sup>a</sup>, C. Chillón<sup>a</sup>, C. Fernández<sup>a</sup>, P. Martín-Jiménez<sup>a</sup>, M. Alcoceba<sup>a</sup>, M.E. Sarasquete<sup>a</sup>, A. Balanzategui<sup>a</sup>, A. Armellini<sup>a</sup>, R. García-Sanz<sup>a</sup>, M.J. Peñarrubia<sup>b</sup>, L. Guerras<sup>c</sup>, F. Ramos<sup>d</sup>, C. Rayón<sup>e</sup>, J.F. San Miguel<sup>a</sup> y M. González<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario de Salamanca. <sup>b</sup>Hospital Rio Hortega de Valladolid. <sup>c</sup>Hospital Clínico de Valladolid. <sup>d</sup>Complejo Hospitalario de León. <sup>e</sup>Hospital General de Oviedo.

**Fundamento:** La cuantificación del transcrito *PML/RARA* por medio de PCR en tiempo real (RQ-PCR) se considera actualmente como la técnica de elección para el estudio de enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA). Sin embargo, pocos estudios han analizado el impacto pronóstico del número de copias normalizado (NCN) del gen de fusión respecto al estadio terapéutico en que se encuentre el paciente. El objetivo del presente trabajo es validar la técnica de RQ-PCR para el estudio de EMR en pacientes con LPA.

**Metodología:** En 145 pacientes LPA de nuevo diagnóstico tratados según los protocolos PETHEMA-LPA96 ó -LPA99 se analizó la EMR paralelamente por RT-PCR cualitativa (Biomed I, Leukemia, 1999) y RQ-PCR cuantitativa (EAC, Leukemia, 2003). Se evaluaron 1065 muestras de SP y/o MO en diferentes fases evolutivas: al diagnóstico (Dx) n = 145, en post-inducción (PI) n = 96, post-consolidación (PC) n = 96, en fase de mantenimiento (FM) n = 429 y fuera de tratamiento (FT) n = 299. En la actualidad, con una mediana de seguimiento de 34,4 meses (intervalo 4,2-120), 122 pacientes permanecen en remisión completa (RC), incluyendo a 46 aún en tratamiento mientras que 23 presentaron recaída hematológica.

**Resultado:** En el momento del Dx y PI, el número de copias del gen de fusión normalizado a 10000 copias del gen control ABL según protocolo EAC, no tuvo valor pronóstico en la supervivencia global (SG) ni libre de recaída (SLR). Tampoco lo tuvo la cinética de reducción o la negativización de la prueba en PI. En cambio, sí que tuvo influencia la evaluación en la fase de PC. Así, solo 3/96 muestras fueron positivas y dos de ellas correspondieron a pacientes que recayeron. Igualmente, un resultado de RQ-PCR positiva en FM y FT se asoció a una SG y SLR más corta ( $p < 0,001$ ). En estas fases, la técnica estratificó a los pacientes en tres grupos de riesgo de recaída de acuerdo al NCN. Todos los pacientes con NCN > 10 copias recayeron (12/12 y 7/7 en FM y FT, respectivamente), mientras que aquellos con NCN ≤ 1 copia permanecieron en RC (0/80 y 0/42 en FM y FT, respectivamente). Un tercer grupo con NCN entre 1 y 10 copias presentaron un pronóstico intermedio: 3 de 9 y 3 de 8 recayeron en FM y FT, respectivamente. La RQ-PCR permitió predecir la recaída en todos los pacientes siempre que la determinación se hubiese realizado en los cuatro meses previos a la recaída hematológica. Al comparar la RT-PCR cuantitativa y cualitativa la información de la segunda fue similar, pues todos los pacientes que recayeron presentaron una RT-PCR cualitativa positiva.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran que la RQ-PCR es una técnica altamente efectiva para identificar pacientes con alto riesgo de recaída, lo cual permitiría iniciar de forma precoz el tratamiento de rescate sin esperar a la recaída hematológica.