

# Importancia del estudio de las mutaciones FLT3 en la LMA

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer hematológico.<sup>1</sup> Se trata de uno de los tipos de leucemia más frecuentes entre los adultos.<sup>2</sup> Puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente a partir de los 65 años.<sup>3</sup>

- En España, la tasa de incidencia de LMA **en los últimos 5 años fue del 3,7 casos/100000 habitantes**. Cada año, alrededor de **1903** personas son diagnosticadas de LMA en España.<sup>3</sup>
- La LMA es una enfermedad que progresa rápidamente y **su incidencia aumenta con la edad**.<sup>4</sup>
- Los pacientes con **mejor pronóstico** son aquellos con LMA de novo y > 65 años, con una supervivencia media de 16,5 meses y un **45% de los pacientes son largos supervivientes**. Aquellos pacientes con peor pronóstico,  $\geq$  65 años con LMA secundaria tienen una supervivencia media estimada de 6,8 meses, con menos de un 10% de largos supervivientes.<sup>3</sup>



## Mutaciones en la LMA

En la LMA pueden estar presentes diferentes alteraciones cromosómicas y mutaciones genéticas, incluyendo NPM1, IDH1, IDH2, N-RAS, CEBPA, TET2 y FLT3. La mutación más frecuente es la de FLT3, que afecta a más de un tercio de los pacientes con LMA.<sup>5</sup>

Las decisiones de manejo de la LMA deben incluir **el estudio genético**; **las guías clínicas** subrayan su importancia para valorar el pronóstico del paciente y las estrategias de tratamiento.<sup>6,7</sup>

Las mutaciones de FLT3 están relacionadas con el crecimiento de las células malignas.<sup>8</sup>

Los pacientes que tienen determinadas mutaciones genéticas, incluidas las de FLT3, presentan tasas de supervivencia más bajas.<sup>6</sup>

## ¿En qué consisten los estudios de mutaciones?

La mayoría de los estudios genéticos que se utilizan para identificar las mutaciones de la LMA analizan muestras de sangre y médula ósea de los pacientes.<sup>9</sup>

LeukemiaNet, una red de excelencia para la investigación del cáncer hematológico financiada por la UE, recomienda una técnica de estudio genético denominada «reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa» (RT-PCR).<sup>6</sup>



La prueba RT-PCR se utiliza para hacer millones de copias de una pequeña sección de ADN en solo unas horas, lo que permite un análisis fiable del ADN a partir de una muestra pequeña.<sup>10,11</sup>

Una vez que se dispone de una cantidad suficiente de ADN, esta prueba es capaz de identificar varias mutaciones genéticas.<sup>12,13</sup>



Los programas informáticos analizan los resultados y proporcionan un detallado informe de las mutaciones genéticas predominantes.<sup>12,13</sup>

## Mutaciones en la LMA recidivante y refractaria

- Se habla de «LMA refractaria» cuando se detectan células leucémicas residuales en la médula ósea del paciente después de dos ciclos de quimioterapia intensiva.<sup>6</sup>
- Se habla de «LMA recidivante» cuando el paciente vuelve a desarrollar LMA tras haber alcanzado previamente la remisión completa.<sup>14</sup>



En la LMA, el pronóstico de **los pacientes con enfermedad recidivante o refractaria es desfavorable, y los datos de supervivencia son especialmente malos en caso de mutación FLT3 positiva**.<sup>15,16</sup>

Debido a los malos resultados de los pacientes con LMA y mutación en FLT3, **es importante confirmar la mutación en caso de recidiva a fin de establecer la estrategia de tratamiento**.<sup>17,18</sup>

---

## Referencias bibliográficas

1. <https://www.fcarreras.org/es/leucemiamieloideaguda>. 2. American Cancer Society. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML). Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>. Última consulta: septiembre de 2019. 3. Montesinos P, Gil A, Sierra J. Current status of acute myeloid leukaemia in Spain: Results from a Delphi study on its epidemiology, disease management and unmet clinical needs [published online ahead of print, 2020 Jun 29]. *Med Clin (Barc)*. 2020;S0025-7753(20)30355-9. 4. Kantarjian H, et al. Acute myeloid leukemia--major progress over four decades and glimpses into the future. *Am. J. Hematol*. 2016;91(1):131-45. doi: 10.1002/ajh.24246. 5. Patel J, et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366:1079-89. 6. Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-447. 7. Gully,ML et al, Genetic Tests to Evaluate Prognosis and Predict Therapeutic Response in Acute Myeloid Leukemia. *J Moll Diagn. J Mol Diagn*. 2010;1:3-16. 8. Reiter K, et al. Tyrosine kinase inhibition increases the cell surface localization of FLT3-ITD and enhances FLT3-directed immunotherapy of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2018;32:313-322. 9. American Cancer Society. Tests for Acute Myeloid Leukemia (AML). Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>. Última consulta: septiembre de 2019. 10. Roche Diagnostics. PCR: how we copy DNA. Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/global/en/article-listing/what-is-pcr.html>. Última consulta: septiembre de 2019. 11. Roche Diagnostics. Advances in PCR: Roche innovations. Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/global/en/article-listing/advances-in-pcr-roche-innovations.html>. Última consulta: septiembre de 2019. 12. FDA. Technical Data Sheet LeukoStrat® CDx FLT3 Mutation Assay. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/p160040c.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/p160040c.pdf). Última consulta: septiembre de 2019. 13. ThermoFisher Scientific. Fragment Analysis Fundamentals. Disponible en: <https://www.thermofisher.com/uk/en/home/life-science/sequencing/fragment-analysis/fragment-analysis-fundamentals.html>. Última consulta: septiembre de 2019. 14. Griffin J, et al. Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization in Patients with FLT3-Mutated and Wild Type Acute Myeloid Leukemia: A Medical Chart Study. *Eur J Haematol*. 2018. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/ejh.13205. 15. Chevallier P, Labopin M, Turlure P, et al. A new leukemia prognostic scoring system for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study. *Leukemia* 2011;25(6):939-44. 16. Ravandi F, Kantarjian H, Faderl S, et al. Outcome of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res* 2010;34(6):752-6. 17. Warren M, Luthra R, Yin CC, et al. Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Mod Pathol* 2012;25(10):1405-12. 18. McCormick SR, McCormick MJ, Grutkoski PS, et al. FLT3 mutations at diagnosis and relapse in acute myeloid leukemia: cytogenetic and pathologic correlations, including cuplike blast morphology. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(8):1143-51.

---