

## Mutaciones del módulo FLT3 en leucemia aguda mieloblástica

Jorge Cuervo-Sierra,\* José Carlos Jaime-Pérez,\* David Gómez-Almaguer\*

### RESUMEN

La leucemia mieloblástica aguda tiene altas morbilidad y mortalidad relacionadas con tasas altas de recaída temprana o enfermedad resistente. Entre los factores pronóstico utilizados para estratificar el riesgo de la enfermedad están: la edad, el número de leucocitos al diagnóstico, la citogenética y la etiología (si es secundaria a quimioterapia o a otras neoplasias). A pesar de dichos factores no se tiene un marcador preciso que defina el riesgo de enfermedad resistente o de difícil control. Las mutaciones del receptor de FLT3, específicamente las mutaciones por duplicación en tándem interna (ITD-FLT3), se han relacionado con un pronóstico desfavorable y altas tasas de recaída, a pesar de los esquemas de tratamiento intensivos que incluyen quimioterapia más inhibidores específicos del receptor FLT3 o, inclusive, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Se han tratado de correlacionar las mutaciones del FLT3 con alteraciones citogenéticas, sobre todo en la población clasificada como de riesgo intermedio (citogenética normal) en las que se observan ciertas asociaciones que mejoran o empobrecen el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda. En la actualidad se sigue investigando acerca del papel de los inhibidores del FLT3 junto con otros fármacos dirigidos específicamente a regular los mecanismos fisiopatogénicos múltiples implicados en la leucemia mieloblástica aguda. En este artículo se revisa el estado actual del conocimiento de las mutaciones del FLT3 y su impacto en el curso de la leucemia mieloblástica aguda.

**Palabras clave:** mutaciones del módulo FLT3, leucemia aguda mieloblástica.

### ABSTRACT

Acute myeloblastic leukemia (AML) has a high morbidity and mortality related to high early relapse rates and frequent refractory disease. Among the prognostic factors used for stratifying the disease risk are the age, the white blood cell count at diagnosis, the cytogenetics, the AML etiology ( chemotherapy related or neoplasia related); despite these factors there is no accurate marker to define risk of refractory or uncontrolled disease. The FLT3 receptor mutations, specifically internal tandem duplication mutations (ITD-FLT3), have been associated with adverse outcome and high relapse rates despite the intensive treatment schemes including chemotherapy plus specific FLT3 inhibitors or allogeneic stem cell transplantation. Attempts to correlate FLT3 mutations with cytogenetics have found several associations between normal cytogenetics or intermediate risk and the ITD-FLT3 mutations, some favor the prognostic and others do not. Currently there are investigations trying to define the role of the FLT3 inhibitors and other drugs directed to overcome the different pathophysiological mechanisms involved in AML. This article is intended to review the state of knowledge of FLT3 mutations and its impact on the clinical course of AML.

**Key words:** Acute myeloblastic leukemia, FLT3 receptor mutations.

\* Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.

Correspondencia: Dr. Jorge Cuervo Sierra. Servicio de Hematología. Centro Universitario contra el Cáncer. Avenida Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, Monterrey 64460 NL. México. Correo electrónico: plus1996@gmail.com

Recibido: julio 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Cuervo-Sierra J, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. Mutaciones del módulo FLT3 en leucemia aguda mieloblástica. Rev Hematol Mex 2012;13(4):177-184.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La leucemia mieloide aguda tiene una incidencia de 3.7 por cada 100,000 habitantes, con aproximadamente 12,000 casos nuevos diagnosticados cada año en Estados Unidos y más de 90% de esos casos ocurren en adultos. La leucemia mieloblástica aguda es una de las primeras 10 causas de mortalidad por cáncer en adultos de uno y otro sexo, y es la segunda causa más frecuente de leucemias después de la leucemia linfocítica crónica, pero ocupa el primer lugar en muertes con 8,950 decesos por año.<sup>1</sup>

El riesgo de enfermedad se incrementa diez veces a partir de los 30 años (1 caso por cada 100,000 habitantes)

hasta los 65 años (1 caso por cada 10,000 habitantes). La mediana de edad en la leucemia mieloblástica aguda es de 70 años. El pronóstico de la enfermedad está directamente relacionado con la edad; la supervivencia a cinco años para menores de 65 años es de 37.9% y para mayores de 65 es de 5.1%.<sup>2</sup> El esquema de quimioterapia aceptado como patrón de referencia para su tratamiento consta de una antraciclina y arabinósido de citosina (conocido convencionalmente como esquema 7+3).<sup>3</sup> Con este esquema se alcanzan remisiones completas en 60 a 80% de los casos de adultos jóvenes y en 40 a 60% de los casos de adultos mayores.

La supervivencia libre de eventos a largo plazo permanece entre 35 y 50% en niños y adultos jóvenes, 20 a 30% en adultos mayores y menos de 10% en pacientes mayores de 60 años de edad.<sup>4</sup> Luego de lograr la remisión se requiere tratamiento adicional para prevenir la recaída. Pueden utilizarse cursos de quimioterapia de consolidación (tres, en promedio) o realizar un trasplante de células hematopoyéticas, dependiendo del riesgo de la enfermedad.

En la leucemia mieloblástica aguda existen factores pronóstico que predicen la respuesta del individuo al tratamiento,<sup>5</sup> entre ellos:

1. La edad, los pacientes mayores de 60 años tienen peor pronóstico.
2. Alteraciones citogenéticas, como traslocación 8;21 [t(8;21)], inversión del 16 [inv(16)], traslocación 15;17 [t(15;17)] y traslocación 16;16 [t(16;16)], que generalmente se asocian con buen pronóstico. Las monosomías 5 y 7, al igual que los cariotipos complejos, son más frecuentes en los adultos mayores pero implican pobre pronóstico.
3. Expresión aumentada de genes de resistencia multidroga, característica adversa que se encuentra frecuentemente en pacientes de mayor edad.
4. La leucocitosis mayor de 100000/mm<sup>3</sup> se asocia con riesgo aumentado de muerte temprana.
5. La leucemia secundaria a un síndrome mielodisplásico o a tratamiento previo con quimioterapia tiene, en general, un pronóstico desfavorable.
6. Las mutaciones del FLT3 (gen que codifica un receptor de tirosin cinasa) se encuentran, incluso, en 30% de las leucemia mieloblástica aguda y se asocian con pobre pronóstico (principalmente la duplicación en tándem interna o ITD).

La evolución clínica de la leucemia mieloblástica aguda tiende a ser desfavorable, con altas tasas de recaída temprana (duración mediana de la remisión de 1-2 años) o de enfermedad resistente (hasta 20% de pacientes no alcanzarán la remisión con el tratamiento convencional) lo que se ve reflejado en la alta tasa de mortalidad.

### FLT3 y leucemia mieloblástica aguda

El FLT3 es un receptor de tirosin cinasa que pertenece a la misma familia que el FMS, KIT y los dos genes que codifican el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) alfa y beta (Figura 1). El gen murino se clonó por primera vez y se le denominó “tirosin cinasa 3 like FMS”. El homólogo del FLT3 humano se clonó poco después de una biblioteca de DNAC de CD34 humano y se llamó inicialmente STK-1, por “Tirosin cinasa 1 de célula tallo”. Más tarde, el nombre que se aceptó para este receptor fue el de FLT3. El FLT3 normalmente es expresado por las células progenitoras hematopoyéticas y esa expresión se pierde conforme estas células se diferencian. Este receptor tiene un papel importante en la supervivencia, diferenciación y proliferación. Su ligando, el ligando FLT3 (FL), produce expansión sinérgica de las células progenitoras hematopoyéticas cuando se combina con otros factores de crecimiento *in vitro*.<sup>6</sup>

El FLT3 se encuentra mutado hasta en un tercio de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda, ya sea por duplicaciones en tándem internas (ITD) del módulo yuxtamembrana o por mutaciones puntuales que casi siempre afectan el módulo cinasa (KD). Ambos tipos de mutación activan, constitutivamente, al FLT3<sup>6,7</sup> con la

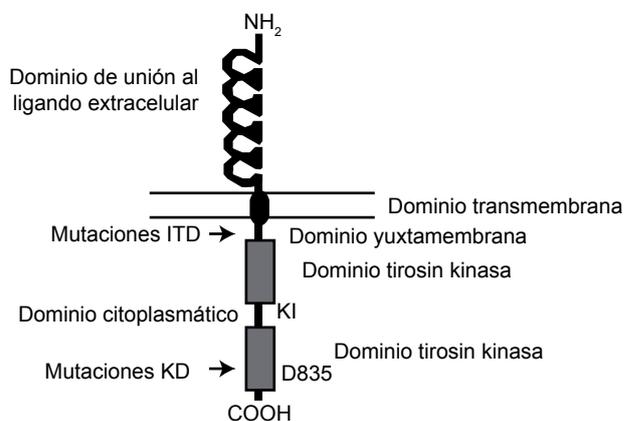


Figura 1. Estructura del FLT3

consecuente inducción del crecimiento celular e inhibición de la apoptosis a través de la activación de una cascada de señalización de diversas proteínas.

Las mutaciones por duplicación en tándem interna son de 3-400 pares de bases y mapean la región yuxtamembrana. Las mutaciones puntuales involucran con más frecuencia el ácido aspártico 835 del módulo cinasa (KD). Diversos estudios sugieren que las mutaciones FLT3/ITD se asocian con peor pronóstico debido a mayor tasa de recaídas y a supervivencia global reducida.<sup>8-10</sup> Debido a esto se han desarrollado moléculas que inhiben la tirosin cinasa, específicamente contra el FLT3 con resultados variables. Los pacientes con leucemia mieloblástica aguda sin mutaciones del FLT3 al diagnóstico pueden adquirirlas en el curso de la enfermedad, que generalmente se detectan al momento de la recaída. Cuando las mutaciones de FLT3 se combinan con otras alteraciones genéticas, ocurre la transformación completa a leucemia mieloblástica aguda. La respuesta en los pacientes que reciben inhibidores de FLT3 generalmente se limita a la desaparición de las células leucémicas sólo en la sangre periférica, mientras que las respuestas mayores en la médula ósea son infrecuentes. En la mayoría de los pacientes la respuesta es de corta duración, con reaparición de blastos en la sangre periférica en semanas a meses.

La incidencia de mutaciones por duplicación en tándem interna es menor en la población pediátrica con leucemia mieloblástica aguda (15%), lo que se debe a la baja frecuencia de mutaciones FLT3 en la población menor de 10 años. Los niños tienen casi igual incidencia de mutaciones del módulo cinasa (KD) que los adultos.<sup>7</sup> La mutación del módulo cinasa tiene una incidencia relativamente baja y su valor pronóstico no ha sido completamente determinado. Algunos estudios han mostrado que la supervivencia de los pacientes con la mutación del módulo de cinasa (TKD) al diagnóstico fue mucho mayor que la de los que no tenían tal alteración.<sup>11</sup>

#### **Mutaciones del FLT3 en otras leucemias**

El FLT3 se sobreexpresa en el ARN de las proteínas, en la mayor parte de los linfocitos B y en la leucemia mieloblástica aguda. También se sobreexpresa en un subgrupo pequeño de LLAT y en la leucemia granulocítica crónica (LGC). Está demostrado que las células leucémicas de la LLAT y de la leucemia mieloblástica aguda con frecuencia coexpresan el ligando de FLT3 (FL), ajustando así a las de

señalamiento autocrinas o paracrinas que conducen a la activación constitutiva del FLT3.<sup>12</sup> *In vitro* el ligando de FLT3 estimula la proliferación de muchas líneas celulares derivadas de leucemia, al igual que muestras de leucemia mieloblástica aguda. Las mutaciones FLT3/ITD ocurren con menos frecuencia en la leucemia linfoblástica aguda (1%) y generalmente lo hacen en casos de leucemia bifenotípica. Las mutaciones que activan el FLT3 ocurren con más frecuencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que tienen hiperdiploidia y rearrreglos de leucemia de línea mixta (MLL), hasta en 5 a 22%.

#### **Subtipos de FLT3**

Un grupo con mal pronóstico son los pacientes con mutaciones de duplicación en tándem interna y que han perdido la copia tipo salvaje (wild) del FLT3. No todos los pacientes con ITD/FLT3 tienen mal pronóstico. En los casos donde la relación alélica (relación de tipo mutante al salvaje de FLT3 detectado por amplificación de PCR) es baja, los pacientes tienen una supervivencia comparable con los pacientes con leucemia mieloblástica aguda sin mutaciones del FLT3. Al parecer, el tamaño del ITD influye en el pronóstico; los pacientes con ITD más largos tienen peor pronóstico que los que tienen ITD cortos.<sup>6</sup>

#### **FLT3 en el adulto mayor**

Se ha descrito que la prevalencia de las mutaciones ITD/FLT3 en la leucemia mieloblástica aguda es dependiente de la edad, ocurre en más de 35% de los casos en pacientes mayores de 55 años.<sup>5,13</sup> En los pacientes con leucemia mieloblástica aguda mayores de 60 años no se ha encontrado una relación en cuanto a mal pronóstico; sin embargo, se piensa que esos pacientes, *per se*, ya tienen un pronóstico sombrío sólo por la edad y detectar influencias negativas adicionales podría ser más difícil que en la población de menor edad.

#### **Monitoreo del FLT3 en leucemia mieloblástica aguda y síndromes mielodisplásicos**

Las mutaciones de FLT3 se encuentran incluso en 3 a 5% de los casos nuevos de pacientes con síndromes mielodisplásicos. Debido a que los pacientes con síndromes mielodisplásicos sin mutaciones del FLT3 a veces se diagnostican cuando ya han progresado a leucemia mieloblástica aguda, en dichos pacientes se podría utilizar la detección de la mutación de FLT3 como indicador temprano de riesgo de leucemogénesis.<sup>5</sup>

### Situación de la leucemia mieloblástica aguda en México

En México existe poca información epidemiológica de leucemia mieloblástica aguda.<sup>14-16,19-20</sup> El registro histopatológico de neoplasias malignas de México reporta una incidencia anual de leucemias agudas en la población general de 2 por cada 100,000 habitantes al año; para la leucemia mieloide aguda es de 0.7 por cada 100,000 habitantes al año. En un grupo de 43 pacientes con leucemia mieloblástica aguda tratados con un esquema 7+3, la tasa de remisiones completas fue de 60%, con 61% de pacientes con recaídas postinducción a la remisión. La mortalidad en la inducción a la remisión fue de 30%. La supervivencia a 12 y 78 meses fue de 50 y 18%, respectivamente.<sup>15</sup>

En el Hospital Universitario Dr. José E. González de Monterrey, en 135 pacientes con diagnóstico de novo de leucemia mieloblástica aguda en un periodo de siete años, se encontró que entre los pacientes con leucemia mieloblástica aguda no M3 se obtuvo algún tipo de respuesta en 57.4% de los casos (51.7% remisiones completas y 5.7% RP) y 13.8% tuvieron falla al tratamiento. La supervivencia de estos pacientes fue de 11.9 meses, con mortalidad durante la inducción a la remisión de 24.1%.<sup>16</sup> Ninguno de estos pacientes tenía estratificación de riesgo basada en marcadores moleculares, sólo en la clasificación clínica y la citogenética.

### Estudios de FLT3 en Latinoamérica

En Latinoamérica se han realizado estudios de la prevalencia de las mutaciones del FLT3 en la leucemia mieloblástica aguda y se ha correlacionado con la citogenética convencional (cariotipo). De 40 pacientes del Hospital de Sao Paulo, Brasil, con leucemia mieloblástica aguda de novo 10 (25%) tenían FLT3/ITD (duplicación en tándem interna del FLT3).<sup>17</sup> El 40% (4 pacientes) tenía un cariotipo de riesgo intermedio, 10% (1 paciente) con cariotipo de alto riesgo, 30% (3 pacientes) con cariotipo de riesgo favorable y 20% (2 pacientes) con cariotipo no definido. Se encontró la misma frecuencia de leucemia mieloblástica aguda con FLT3/ITD en los grupos de pronóstico favorable e intermedio. Lucena-Araujo y su grupo,<sup>18</sup> en Brasil, observaron una prevalencia de FLT3/ITD de 23.6% entre 169 pacientes y la supervivencia global media de los pacientes con FLT3/ITD en ese estudio fue significativamente inferior a la de los pacientes sin la mutación (5.8 meses vs 25.8 meses, 95% IC: 13.5-38 meses,  $p=0.004$ ). Como datos locales de México, Arana-Trejo y sus coautores<sup>19</sup> encontraron una prevalencia de

mutaciones del FLT3 de 15% en una población de 20 pacientes del Distrito Federal y Ruiz-Arguelles<sup>20</sup> encontró una prevalencia de 13% en 31 pacientes. En general, son pocos los datos epidemiológicos con respecto al impacto de las mutaciones del FLT3 en la leucemia mieloblástica aguda de la población Latinoamericana,<sup>21-23</sup> lo que sugiere la necesidad de realizar estudios colaborativos para dar respuesta a esta interrogante.

### Metodología para la determinación de las mutaciones del FLT3

Para determinar las mutaciones del FLT3 pueden obtenerse muestras de sangre periférica o de médula ósea. La sangre periférica es adecuada si se cuenta con más de 1000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ . El ADN debe extraerse con un equipo automatizado, utilizando el principio de separación de lisis celular y la unión de los ácidos nucleicos a partículas de sílice magnetizadas. Enseguida se evalúa la calidad y concentración del ADN extraído espectrofotométricamente. Luego de obtener el ADN con la concentración y calidad óptimas, se detecta la mutación por duplicación en tándem interna por medio de PCR, mediante la amplificación con *primers* específicos de la región del gen FLT3, que incluye el módulo JM donde se encuentran las duplicaciones internas en tándem (ITD).<sup>24</sup> Posteriormente se realiza un análisis electroforético de los productos amplificados en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se visualizan en un transiluminador.

### Impacto clínico de las mutaciones del FLT3

A pesar del desarrollo creciente de diversos fármacos dirigidos a blancos moleculares específicos, la leucemia mieloblástica aguda sigue teniendo una tasa de morbilidad y mortalidad alta relacionada con la toxicidad farmacológica y con las recaídas tempranas. Los diferentes índices pronósticos en leucemia mieloblástica aguda, que incluyen edad y los hallazgos de citogenética, entre otros, ayudan a identificar a los pacientes con riesgo elevado de recaída o de enfermedad resistente. Las mutaciones del FLT3 (ITD/FLT3) se han relacionado con mal pronóstico en la población adulta y en la pediátrica con leucemia mieloblástica aguda y han adquirido un papel importante en las decisiones de tratamiento. Diferentes estudios han demostrado que las mutaciones de ITD/FLT3 se asocian con peor pronóstico, con menores tasas de curación en comparación con los pacientes sin la mutación, 44 vs 7% en la

población pediátrica.<sup>25</sup> En una serie de pacientes de Brasil, Lucena-Araujo y su grupo<sup>18</sup> observaron una prevalencia de ITD/FLT3 de 23.6%. Otros grupos de Latinoamérica han reportado prevalencias de la mutación de ITD/FLT3 con resultados variables de acuerdo con el área geográfica: México 15%, Puebla 13%, Costa Rica 14.3%, Colombia 9.4% y Argentina 16.7%.<sup>19-23</sup> La media de leucocitos al diagnóstico en el estudio de Lucena-Araujo fue casi tres veces más alta en los pacientes con la mutación *versus* los que no la tenían, pero no hubo una diferencia significativa. En la serie de Brasil, entre 31 pacientes con leucemia mieloblástica aguda M3, la frecuencia de ITD/FLT3 fue de 32%. Schnittger y sus coautores<sup>26</sup> buscaron el impacto pronóstico de las mutaciones del FLT3 en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda M3 y encontraron mutaciones por ITD/FLT3 en 47 de 147 pacientes (32%) y mutaciones del módulo de tirosina cinasa (FLT3-TKD) en 19 de 147 pacientes (12.9%). Sin embargo, esas mutaciones no tuvieron repercusión pronóstica significativa, salvo cuando se determinó la carga de la mutación (relación de la mutación tipo salvaje menor de 0.5), que se asoció con una tendencia a mayor supervivencia total a dos años (86.7 vs 72.7%,  $p=0.075$ ) y mejor tasa de supervivencia libre de eventos (84.5 vs 62.1%,  $p=0.023$ ).

Recientemente Patel y colaboradores<sup>27</sup> evaluaron el perfil genético integrado en la leucemia mieloblástica aguda y pudieron reclasificar a los pacientes con leucemia mieloblástica aguda de riesgo intermedio (basado en citogenética) de acuerdo con su situación mutacional del FLT3. Al combinar el estatus del FLT3 con otras mutaciones (CEBPA, TET2, MLL-PTD, DNMT3 o trisomía del 8) los pacientes con ITD-FLT3 quedaron en un grupo de perfil de riesgo global intermedio o en un grupo de riesgo desfavorable (Cuadro 1).

### Tratamiento de las mutaciones del FLT3

#### Inhibidores del FLT3

El FLT3 se ha vuelto un blanco molecular atractivo para el desarrollo de tratamientos que inhiban su módulo de cinasa. Se han desarrollado inhibidores de tirosin cinasa (ITK) de molécula pequeña que actúan como inhibidores competitivos de la unión del ATP a su bolsillo en el módulo de cinasa. El primer ITK de FLT3 se descubrió al tamizar componentes que se sabía eran inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), un miembro de la familia, relacionado estrechamente.

AG1295 y AG1296 inhibieron la autofosforilación de FLT3 con una concentración inhibitoria 50 (IC50) de 300 nM e indujeron apoptosis en las líneas celulares transformadas con mutaciones de FLT3. Esto quizá esté relacionado con el “fenómeno de adicción del oncogene” en la que las células se vuelven muy dependientes de las vías de señalamiento activadas por proto oncogenes mutados. Entre los inhibidores de FLT3 están CEP701 (lestaurtinib), PKC412 (midostaurin), MLN 518 (tandutinib) y SU11248 (sunitinib). Todos tienen actividad nanomolar (nM) y han mostrado destruir las líneas de células leucémicas y muestras de leucemia mieloblástica aguda primaria que expresan mutaciones del FLT3. La potencia de la inhibición de FLT3 difiere entre estos fármacos y algunos inhiben la mutación ITD pero no a ciertas mutaciones del módulo cinasa.

Quizá debido a que las formas mutadas de FLT3 son energéticamente más difíciles de enrollar, parecen ser más dependientes de proteínas chaperonas, incluido el Hsp90 para que se enrollen adecuadamente. Así, una forma de atacar preferencialmente al FLT3 mutante es usar un inhibidor de Hsp90. Hay estudios que demuestran sinergia entre inhibidores de FLT3 e inhibidores de Hsp90. Otra forma de atacar al FLT3 específicamente es con anticuerpos anti-FLT3. Se han creado fagos humanos que tienen anticuerpos seleccionados para unirse a FLT3 humano y con la capacidad de bloquear la unión del FL con el FLT3 en un ensayo de Elisa; estos fagos tienen la capacidad de bloquear el señalamiento a través del FLT3 de tipo salvaje y a través de algunas formas mutadas de FLT3. Además han demostrado inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y median la muerte de algunas, pero no de todas, las líneas celulares y muestras primarias de leucemia mieloblástica aguda y leucemia lenfoblástica aguda *in vivo*.

### Quimioterapia

#### Tratamiento con inhibidores del FLT3

Entre estos existen dos grandes grupos según su afinidad por el FLT3: los inhibidores de cinasa multiobjetivo (multitarget) entre los que están el midostaurin, lestaurtinib y sorafenib, y otros agentes más específicos para el FLT3, incluido el quizartinib (AC220) y tandutinib (MLN518).

**Midostaurin:** inhibe el FLT3 mutado y el salvaje (*wild type*) y otras cinasas implicadas en la génesis de la leucemia mieloblástica aguda, incluido el cKIT, receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular, y el receptor

**Cuadro 1.** Estratificación del riesgo revisada según estado mutacional del FLT3 y otras mutaciones.<sup>26</sup>

Clasificación citogénica	Mutaciones		Perfil de riesgo global
* Favorable	Cualquiera		Favorable
*Cariotipo normal (Riesgo intermedio)	ITD-FLT3 negativo	NPM1 mutada y IDH1 o IDH2	Favorable
	ITD-FLT3 negativo	ASXL1, MLL-PTD, PHF6 y TET2 no mutadas (wild type)	
	ITD-FLT3 negativa o positiva	CEBPA mutada	
	ITD-FLT3 positiva	MLL-PTD, TET2 y DNMT3A no mutada (wild type) y negativo para trisomía del 8	
	ITD-FLT3 negativa	TET2, MLL-PTD, ASXL1 o PHF6 mutadas	Desfavorable
	ITD-FLT3 positiva	TET2, MLL-PTD, DNMT3A mutadas o trisomía del 8, sin CEBPA mutada	
*Desfavorable	Cualquiera		Desfavorable

del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Se ha visto que al combinarlo con la quimioterapia convencional (daunorrubicina más AraC) se han obtenido altas tasas de remisiones completas en pacientes con leucemia mieloblástica aguda de novo con ITD-FLT3 (remisiones completas 92%).<sup>28</sup> El estudio RATIFY (fase 3), actualmente en curso, dará más luces respecto a su uso en primera línea en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloblástica aguda de novo y FLT3 mutada.<sup>29</sup>

**Lestaurtinib:** es un análogo de la estaurosporina con actividad contra FLT3, Janus cinasa 2 (JAK2) y otras tirosin cinasas. Como agente único tiene actividad limitada a reducciones de los blastos en la médula ósea y la sangre periférica. Un estudio multicéntrico no mostró beneficio con lestaurtinib combinado con quimioterapia comparado con quimioterapia sola en pacientes con leucemia mieloblástica aguda avanzada.<sup>30</sup>

Puede ocurrir *upregulation* del ligando de FLT3, sobre todo luego de la quimioterapia, lo que hace que disminuya la inhibición del FLT3. Por tanto, se ha propuesto que los inhibidores de FLT3 pueden tener mejor eficacia en pacientes jóvenes y en los que tienen enfermedad de novo y con poca quimioterapia previa.<sup>31</sup>

**Sorafenib:** inhibidor multi cinasa de FLT3, c-KIT, NRAS, RAF y otros. En un estudio fase 1/2 combinado con idarrubicina más AraC se alcanzaron tasas de remisiones completas de 93% en pacientes con FLT3 mutada.<sup>32</sup>

**Quizartinib:** inhibidor de FLT3 de segunda generación, altamente selectivo para ITD-FLT3, para las otras mutaciones del FLT3 y para c-KIT. En estudios de fase 1 se han observado tasas de respuesta de 30% en pacientes con leucemia mieloblástica aguda en recaída o resistente.<sup>33</sup>

**Tandutinib:** tiene actividad contra FLT3, receptor  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de plaquetas y c-KIT. Se ha visto que tiene actividad antileucémica como agente único y en combinación con quimioterapia en estudios fase 1. Sin embargo, se observó debilidad muscular marcada (reversible) y altas tasas de náuseas y vómito.<sup>34</sup>

**Otras modalidades de tratamiento:** se ha combinado a los inhibidores del FLT3 junto con inhibidores del CXCR4 (plerixafor),<sup>35</sup> con arsénico trióxido, con inhibidores de proteínas de choque térmico (hsp90), con agentes hipometilantes, como decitabina o azacitidina, con inhibidores del proteosoma y con inhibidores de m-TOR .

Existen estudios en curso que tratan de probar la utilidad de los anticuerpos monoclonales anti FLT3 (IMC-EB10).<sup>36</sup> El tiempo óptimo y la duración de la terapia de inhibición del FLT3 en la leucemia mieloblástica aguda es una pregunta que aún permanece sin respuesta.

#### Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Si bien es claro que las mutaciones del FLT3 pueden afectar adversamente el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda, el papel del trasplante de precursores hematopoyéticos en este escenario no está totalmente dilucidado. Hay diferentes publicaciones que apoyan su uso<sup>37-39</sup> y otras que no han demostrado mejoría.<sup>40</sup> Brunet y sus coautores<sup>41</sup> estudiaron la repercusión de la mutación ITD-FLT3 en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda y citogenética normal que se sometían a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, estando en primera remisión (RC1). Se trasplantó a 120 pacientes con mutación ITD-FLT3 y sólo dos pacientes tuvieron falla primaria del injerto. No hubo diferencia en

las tasas de enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo o crónico al compararlos con la población negativa para la mutación. A los dos años se observó una incidencia acumulada de recaída mayor en el grupo de pacientes con mutación ITD-FLT3 (30% vs 16%  $p=0.006$ ). Otros factores que favorecían una tasa mayor de recaídas fueron: la edad mayor a 42 años, más de un curso de quimioterapia antes de lograr remisiones completas, intervalo más corto del momento de la remisiones completas al trasplante y el género femenino.

La supervivencia libre de leucemia a dos años fue menor en los pacientes con ITD-FLT3 (58% vs 71%,  $p=0.04$ ). Estos resultados, sin embargo, son mucho mejores que los obtenidos normalmente con la quimioterapia convencional sola, cuya mediana de supervivencia es de 2.5 meses.<sup>42,43</sup> La administración de inhibidores de FLT3 antes o después del trasplante alogénico es una estrategia que debe ser valorada.

## CONCLUSIONES

Las mutaciones del FLT3 por duplicación en tándem interna en la leucemia mieloblástica aguda tienen implicaciones pronósticas importantes porque se asocia con mayor tasa de recaída y, por ende, a menor supervivencia global. A pesar del desarrollo de fármacos dirigidos contra este receptor y del trasplante de progenitores hematopoyéticos de forma temprana, la morbimortalidad de la leucemia mieloblástica aguda sigue siendo muy elevada. Es necesario estratificar el riesgo utilizando tanto los factores clínicos y citogenéticos como los moleculares, entre los que destaca el FLT3, dado que la leucemia mieloblástica aguda es una enfermedad multifactorial.

## REFERENCIAS

- Ahmedin J, Rebecca S, Jiaquan Xu. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277-300;
- Crespo E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematol Mex* 2010;11: S37-S39.
- Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology* 2009;396-405.
- Deschler B, Lübbert M. Acute Myeloid Leukemia: epidemiology and oncology. *Cancer* 2006;107(9):2099-20107.
- Harry PE. Prognostic Factors in Elderly Patients with AML and the Implications for Treatment. *Hematology* 2007;420-428.
- Small D. FLT3 mutations: Biology and treatment. *American Society of Hematology Educational Book*, 2006;178-184.
- Meshinchi S, Woods WG, et al. Prevalence and prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;97:89-94.
- Kim YK, Lee JJ, Lee YR, et al. The presence of FLT3/ITD mutations is an independent prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with normal karyotype. *Blood* 2004;104:3008a.
- Shih LY, Huang CF, Wu JH et al. Internal tandem duplication of FLT3 in relapsed acute myeloid leukemia: a comparative analysis of bone marrow samples of 108 adult patients at diagnosis and relapse. *Blood*. 2002; 100:2387-2392
- 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):752-726.
- Mead A, Linch D, Hills R, et al. Favourable prognosis associated with FLT3 tyrosine kinase domain mutations in AML in contrast to the adverse outcome associated with internal tandem duplications. *Blood* 2005;106:334a.
- Small D. Targeting FLT3 for treatment of leukemia. *Semin Hematol* 2008;45 (Suppl 2): S17-S21.
- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia* 2005;19:1345-1349.
- Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic Leukemia in Mexican Mestizos. *Blood* 1997;89 (1):348-348.
- Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Acute myeloid leukemia in adults: experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 2003 to 2008. *Rev Invest Clín* 2010;62(2):100-108.
- Gómez-Guijosa M, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, et al. Leucemia promielocítica aguda. Resultados del tratamiento en el Hospital Universitario de la UANL, Monterrey, México. *Medicina Universitaria* 2009;11(44):165-169
- Krum E, Yamamoto M, Lopes Ferrar M, et al. Prevalence of FMS-like tyrosine kinase 3/internal tandem duplication (FLT3/ITD+) in de novo acute myeloid leukemia patients categorized according to cytogenetic risk. *Sao Paulo Med J* 2009;127(1):23-27.
- Lucena-Araujo AR, Souza DL, Morato de Oliveira F, et al. Results of FLT3 mutation screening and correlations with immunophenotyping in 169 Brazilian patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2010;89(2):225-228.
- Arana-Trejo RM. FLT3 gene internal tandem duplication (ITD) mutations in patients with acute myeloid leukemia (AML). Presented as abstract at Highlights from ISH 2007.
- Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Alarcón-Urdaneta C, Lutz-Presno J, Ruiz-Delgado GJ. Primary FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutations in Mexican mestizo patients with de novo acute myelogenous leukemia. Presentado como cartel en XXXIV World Congress - ISH / LIII Congreso Nacional - AMEH, Cancún, Abril de 2012.
- Jiménez AM, Torres JD, Cuéllar F, Muskus C, Camargo M, Vásquez-Palacio G. Determinación de las mutaciones en los genes FLT3 y NPM1 en pacientes con leucemia mieloide aguda. *latreia* 2010;23;4-S.
- Gaich P, Sastre D, Rodríguez C. Prevalencia de mutaciones FLT3 en leucemias mieloblásticas agudas. Laboratorio de Oncohematología, Hospital Nacional de Clínicas-Facultad de Ciencias Médicas- Universidad Nacional de Córdoba (Argen-

- tina). Publicado en Primer Congreso Bioquímico de Córdoba 2011.
23. Santamaría-Quesada C, Vargas M, Venegas P, et al. Molecular and Epidemiologic Findings of Childhood Acute Leukemia in Costa Rica. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(2).
  24. Kiyoi H, Towatari M, Yokota S, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* 1998;12:1333-1337.
  25. 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):752-756. Epub 2009 Oct 29.
  26. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Clinical impact of FLT3 mutation load in acute promyelocytic leukemia with t(15;17)/PML-RARA. *Haematologica* 2011; 96(12):1799-1807.
  27. Patel J, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079-1089.
  28. Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. A Phase 1b study of midostaurin (PKC412) in combination with daunorubicin and cytarabine induction and high-dose cytarabine consolidation in patients under age 61 with newly diagnosed de novo acute myeloid leukemia: overall survival of patients whose blasts have FLT3 mutations is similar to those with wild-type FLT3. *Blood* 2009;114:263.
  29. Stone RM, Dohner H, Ehninger G, Villeneuve M, Teasdale T, Virkus JD, et al. CALGB 10603 (RATIFY): a randomized phase III study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patients with FLT3 mutated AML. *J Clin Oncol* 2011;29:31s.
  30. Levis M, Ravandi F, Wang ES, Baer MR, Perl A, Coutre S, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood* 2011;117: 294-3301.
  31. Knapper S, Burnett AK, Hills RK, Small D, Levis M. Lestaurtinib FLT3 inhibitory activity is modulated by concomitant azole therapy and may influence relapse risk. *Blood* 2009;114:326.
  32. Ravandi F, Cortes JE, Jones D, Faderl S, Garcia-Manero G, Konopleva MY, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1856-1862.
  33. Trikha M, Cortes J, Foran J, Ghirdaladze D, DeVetten M, Zodelava M, et al. AC220, a potent, selective, second-generation FLT3 receptor tyrosine kinase inhibitor in a first-in-human phase 1 AML study. *Haematologica* 2010;96:460-461.
  34. Kelly LM, Yu JC, Boulton CL, Apatira M, Li J, Sullivan CM, et al. CT53518, a novel selective FLT3 antagonist for the treatment of acute myelogenous leukemia (AML). *Cancer Cell* 2002;1:421-432.
  35. Zeng Z, Shi YX, Samudio IJ, Wang RY, Ling X, Frolova O, et al. Targeting the leukemia microenvironment by CXCR4 inhibition overcomes resistance to kinase inhibitors and chemotherapy in AML. *Blood* 2009;113:6215-6224.
  36. Youssoufian H, Rowinsky EK, Tonra J, Li Y, Targeting FMS. Related tyrosine kinase receptor 3 with the human immunoglobulin G1 monoclonal antibody IMC-EB10. *Cancer* 2010;116:1013-1017.
  37. Meshinchi S, Arceci RJ, Sanders JE, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. *Blood* 2006;108:400.
  38. Bornhauser M, Illmer T, Schaich M, et al. Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. *Blood* 2007;109:2265-2266.
  39. Brunet S, Perea G, Esteve J, et al. Adverse impact of FLT3 internal tandem duplication in patients with poor-risk acute myeloid leukaemia allocated to autologous transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2004;33:S3 (Suppl 1; abstr 71).
  40. Gale R, Hills R, Kottaridis P, et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): An analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood* 2005;106:3658-3665.
  41. Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication on the Outcome of Related and Unrelated Hematopoietic Transplantation for Adult Acute Myeloid Leukemia in First Remission: A Retrospective Analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:735-741.
  42. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259.
  43. Zhu, et al. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights. *J Hematol Oncol* 2010;3:17.