

Quantificação dos transcritos *BCR-ABL1*^{EI} como valor preditivo de recaída ao transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com leucemia mieloide crônica

Simone Bonecker¹; Natalia Amaral¹; Telma Padilha¹; Rita de Cassia Barbosa Tavares² Luciana Mayumi Gutiyama¹; e Ilana Zalberg¹
¹Laboratório de Biologia Molecular; INCA, Rio de Janeiro, Brasil ²Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), INCA, Rio de Janeiro, Brasil

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é caracterizada pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, justapondo os genes *BCR-ABL1*. Mesmo após a introdução dos inibidores alvo específicos e o aumento na sobrevida global dos pacientes, a única terapia curativa ainda é o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (aloTCTH). Os marcos de resposta nos pacientes em acompanhamento ao uso dos inibidores são bem estabelecidos, mas para os pacientes pós transplante estes marcos ainda são controversos, alguns estudos sugerem acompanhamento trimestral nos 2 primeiros anos pós-TCTH e depois semestral até 5 anos seguidos de anual de 5 a 10 anos. Porém, mais do que o tempo de monitoramento, o valor dos transcritos e sua associação com recaída não são caracterizados.

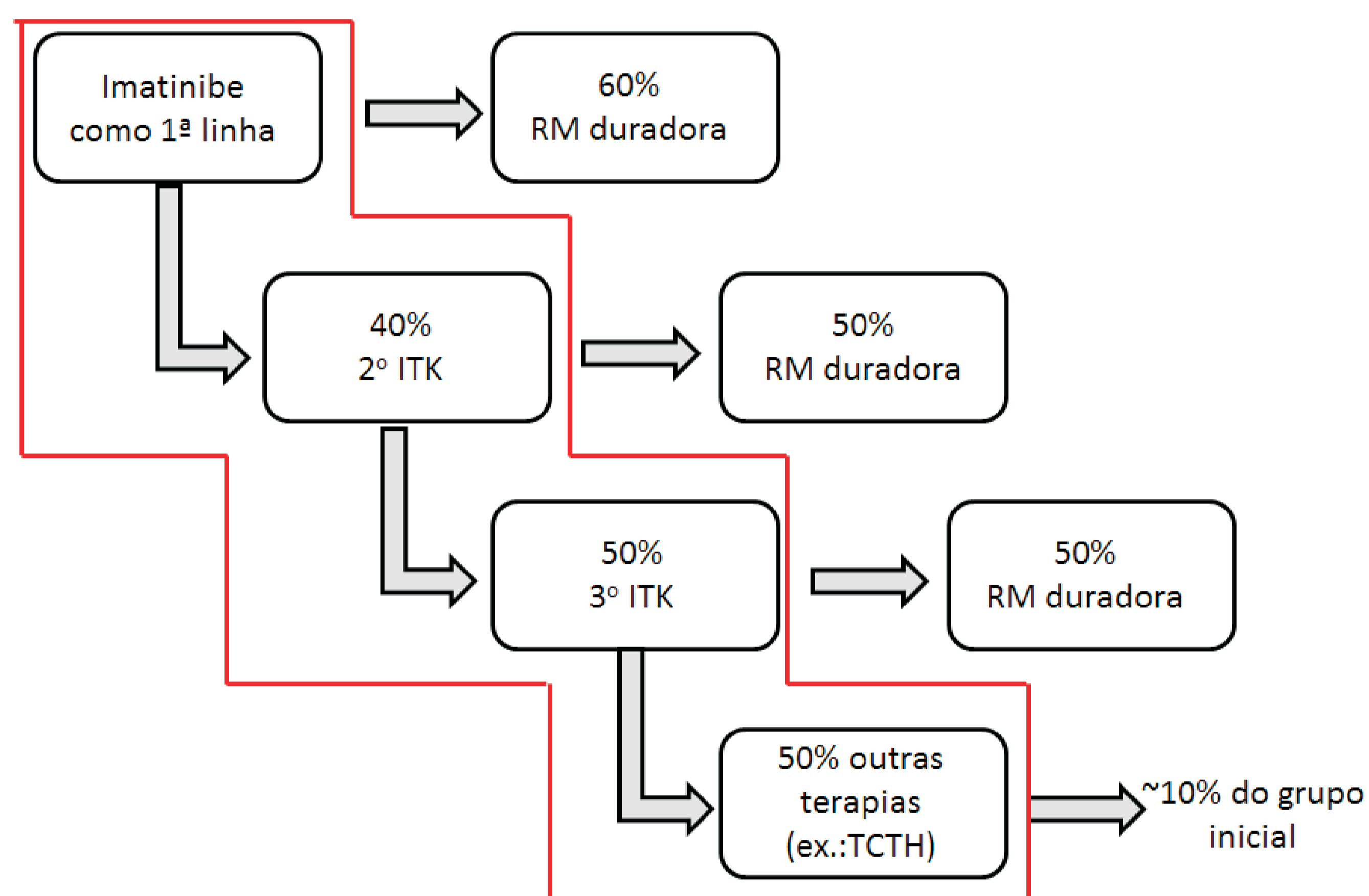


Figura 1: Esquema teórico do resistência de pacientes com LMC ao uso de ITKs.

OBJETIVO

Avaliar se há um valor de %*BCR-ABL1* preditivo de recaída clínica no acompanhamento dos pacientes com LMC pós aloTCTH.

METODOLOGIA

Foram incluídos 101 pacientes com LMC com dados clínicos e moleculares bem caracterizados com mais de 18 meses de acompanhamento pós aloTCTH. Os valores de *BCR-ABL1* foram quantificados pela metodologia de RT-qPCR usando o *ABL1* como gene de referência. A curva ROC com índice de Youden foi utilizada para avaliar quantitativamente o valor com melhor relação sensibilidade x 1-especificidade capaz de caracterizar melhor os pacientes que recaíram ao transplante. Para a recaída foram considerados os dados clínicos do prontuário.

RESULTADOS

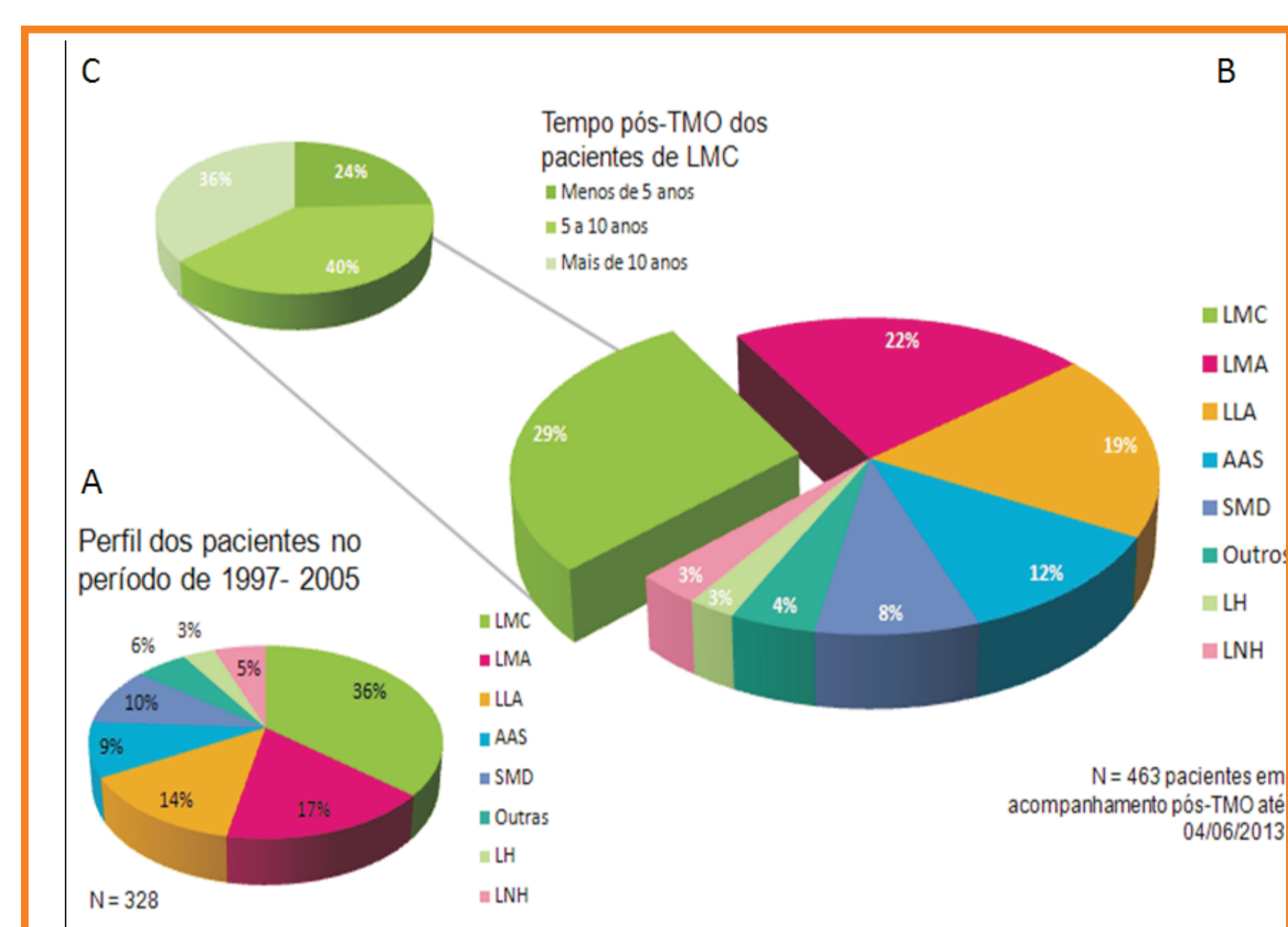


Figura 1: Representação gráfica da porcentagem de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas classificados por doença. Estão representados três gráficos, sendo: A) porcentagem dos pacientes que foram submetidos ao transplante no INCA no período de 1997 a 2005, sendo cada cor correspondente a uma neoplasia; B) aumento do período de análise até 04/06/2013; C) destaque para tempo após o transplante dos pacientes com LMC neste período, na qual o degradê em verde representa o tempo de acompanhamento pós transplante, sendo o mais claro o maior tempo e o mais escuro o menor.
 Legenda: LMC = Leucemia Mieloide Crônica; LMA = Leucemia Mieloide Aguda; LLA = Leucemia Linfóide Aguda; AAS = Anemia Aplástica Severa; SMD = Síndrome Mielodisplásica; LH = Linfoma de Hodgkin; LNH = Linfoma não Hodgkin

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes com leucemia mieloide crônica que foram submetidos ao transplante de células – tronco hematopoiéticas.

Característica	N (%)
Número de pacientes	101
Idade ao diagnóstico, mediana, em anos (intervalo)	45,3 (19,1 - 75,8)
Gênero	
feminino	39 (38,6%)
masculino	62 (61,4%)
Fase ao diagnóstico	
fase crônica	68 (67,3%)
fase avançada	16 (15,8%)
crise blástica	17 (16,8%)
Tratamento em primeira linha	
interferon-alpha	29 (28,7%)
imatinib	72 (71,3%)
2ITK	
dasatinibe	12
nilotinibe	7
3ITK	
dasatinibe e nilotinibe	4
Tempo pós-transplante	
1 a 3 anos	23 (22,7%)
4 a 6 anos	59 (58,4%)
7 a 11 anos	19 (18,9%)
Tempo de acompanhamento, em anos (intervalo)	5,7 (1,6 - 10,8)

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes com leucemia mieloide crônica que recaíram ao transplante de célula-tronco hematopoiética (TCTH).

Identificação do paciente	idade	gênero	fase da doença ao diagnóstico	imatinibe antes do TCTH?	tempo de recaída (em meses)
# 1	58	M	FC	Sim	57
# 15	52	M	FC	Não	99
# 32	40	M	FC	Sim	121
# 33	46	M	FC	Não	96
# 39	69	F	FC	Não	7,1
# 44	72	M	FC	Não	8,8
# 49	55	F	FC	Não	22,5
# 52	62	M	FA	Não	24
# 55	49	F	FC	Não	12,3
# 59	67	M	FA	Sim	18
# 60	59	M	FC	Não	9,3
# 66	51	M	FC	Não	18
# 72	61	M	CB	Sim	12
# 75	40	M	FC	Não	8
# 81	39	F	FC	Sim	10
# 88	63	M	FC	Sim	14,5
# 91	59	M	FC	Não	23,2

Legenda: TCTH: transplante de célula-tronco hematopoiética; M = masculino, F = feminino; FC = fase crônica, FA = fase avançada; CB = crise blástica.

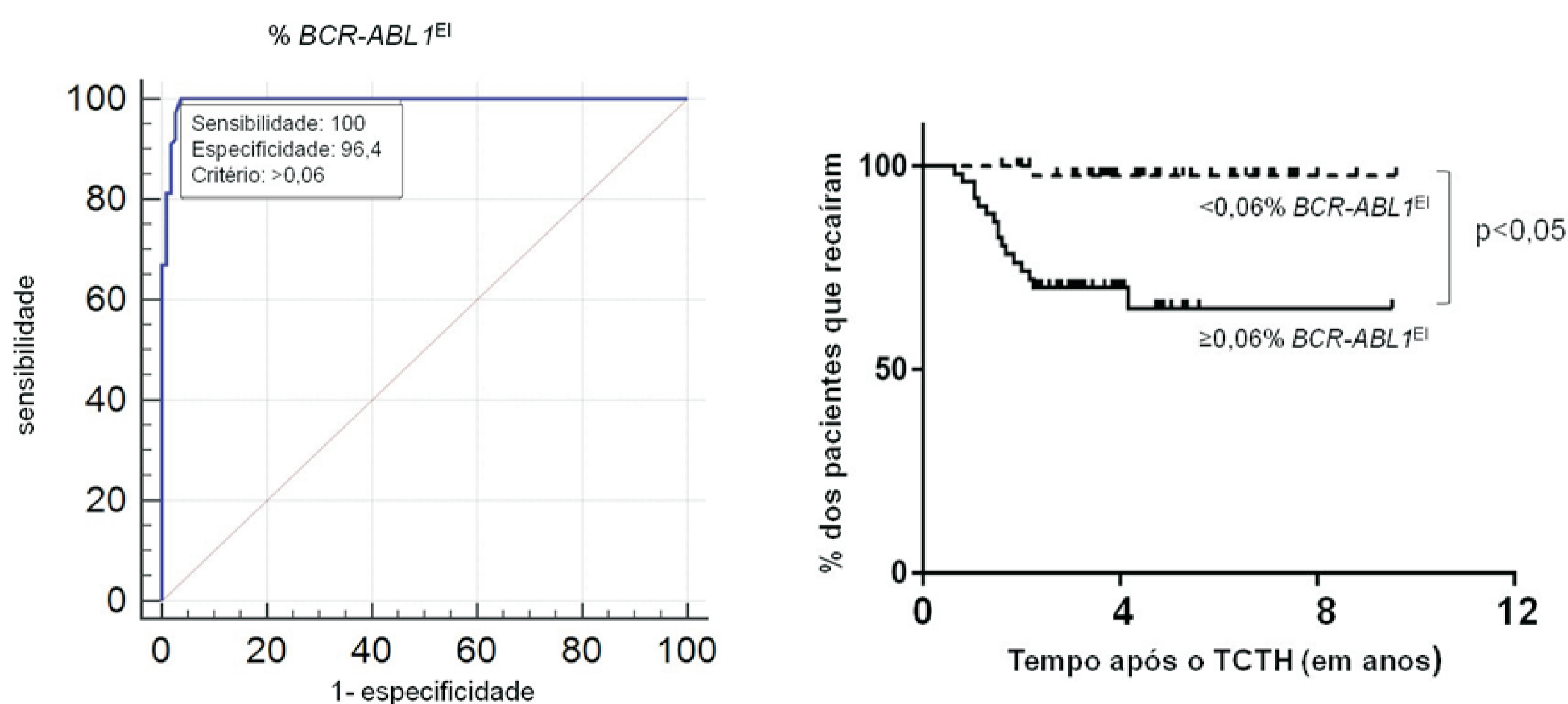


Figura 2: Curva ROC com índice de Youden para avaliar recaída ao transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com leucemia mieloide crônica.

CONCLUSÃO

O valor de 0,06% *BCR-ABL1*^{EI} foi capaz de separar os grupos de recaída, sendo um marcador preditivo precoce de recaída para pacientes com LMC após o aloTCTH. Sugerindo que os pacientes que ultrapassem esse limite, sejam monitorados com maior frequência. Resultados precoces na cinética de crescimento possibilitam imunomodulação ou instituição de manutenção com TKI que aumentam a sobrevida.