

Simone Bonecker, Gabriela Carvalho, Arthur Moelmann, Rony Schaffel e Ilana Zalberg
 Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
 Serviço de Hematologia, Faculdade de Medicina, UFRJ

INTRODUÇÃO

A LMC, com a introdução dos inibidores alvo específico, hoje, pode ser considerada uma doença crônica, com sobrevida global semelhante a da população sadia. Por algum tempo o Imatinib foi o único inibidor de primeira linha para o tratamento desta neoplasia, sendo Dasatinib e Nilotinib os inibidores de segunda linha. Devido a presença de pacientes resistentes ao IM e disponibilidade dos 2TKI, a busca de marcadores precoces capazes de discriminar bons respondedores dos maus tem crescido. Valor de BCR-ABL^{EI} < 10% aos 3 meses é um desses marcadores, porém outros estudos surgiram caracterizando melhor o grupo de pacientes com valores >10% visto o desfecho clínico heterogêneo, para isso tem-se utilizado o *Halving-time*.

Para pacientes em uso de segunda linha, a discriminação de bom e maus respondedores é não classifica pacientes que trocaram o medicamento com valores <10%. Este é o primeiro trabalho, até o momento que melhor classifica esse grupo, com relação a SLP, SLE e SG.

OBJETIVO

Utilizar o conceito de halving time para em pacientes que falharam ao IM e fazem uso de 2TKI, e ainda, identificar um marco que melhor discrimine pacientes com valores <10% após a troca.

METODOLOGIA

O *halving time* foi baseado na fórmula descrita anteriormente em Branford *et al.*, 2013, utilizando os parâmetros de sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (SLP), eventos (SLE) (perda de resposta, não alcance da resposta) e RM aos 3, 6 e 12 meses (<1%).

Tabela 1: Caracterização da coorte

		N
Sexo	Masculino	52
	Feminino	22
mediana de idade ao dx (variação, ano)		50,19 (19,1 - 83,5)
mediana do trat com IM (variação, meses)		23,8 (8,64 - 94,89)
2ITK	Dasatinib	52
	Nilotinib	22
Risco Sokal	baixo	44
	intermediário	4
	alto	4

RESULTADOS - *HAVING TIME*

O valor de halving time foi de 35 dias e foi calculado através da curva ROC com o index de Youden, tendo como parâmetros SG, SLE e SLP.

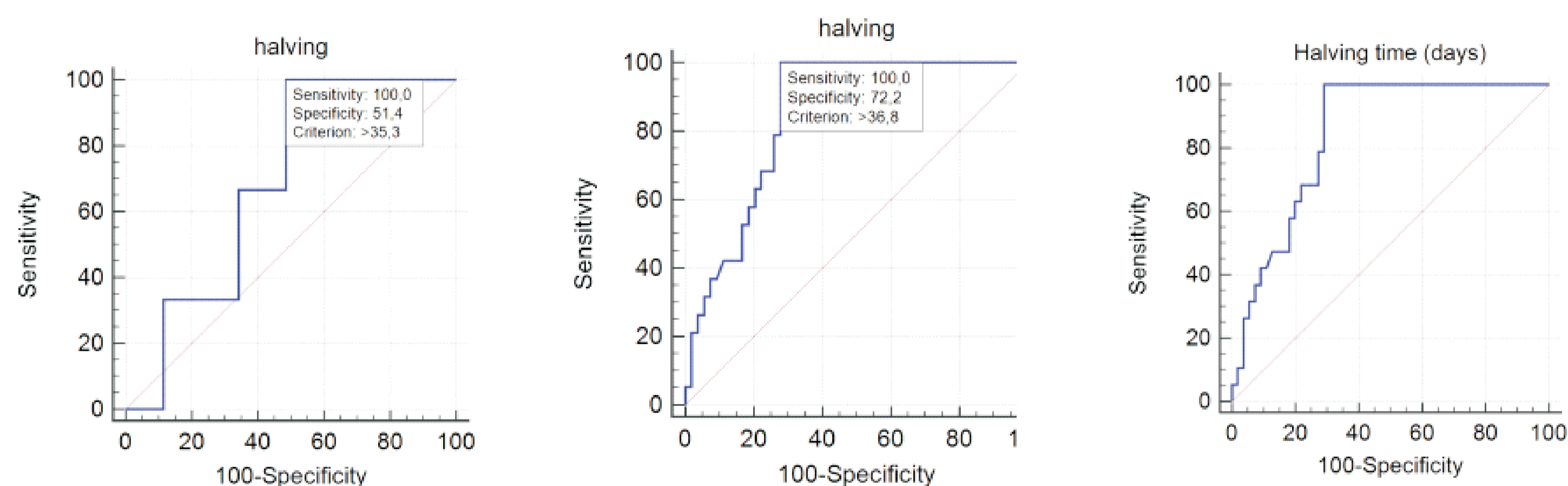


Figura 1: cálculo do halving time, em dias, através da curva com o index de Youden, utilizando os dados de SG, SLE e SLP, respectivamente.

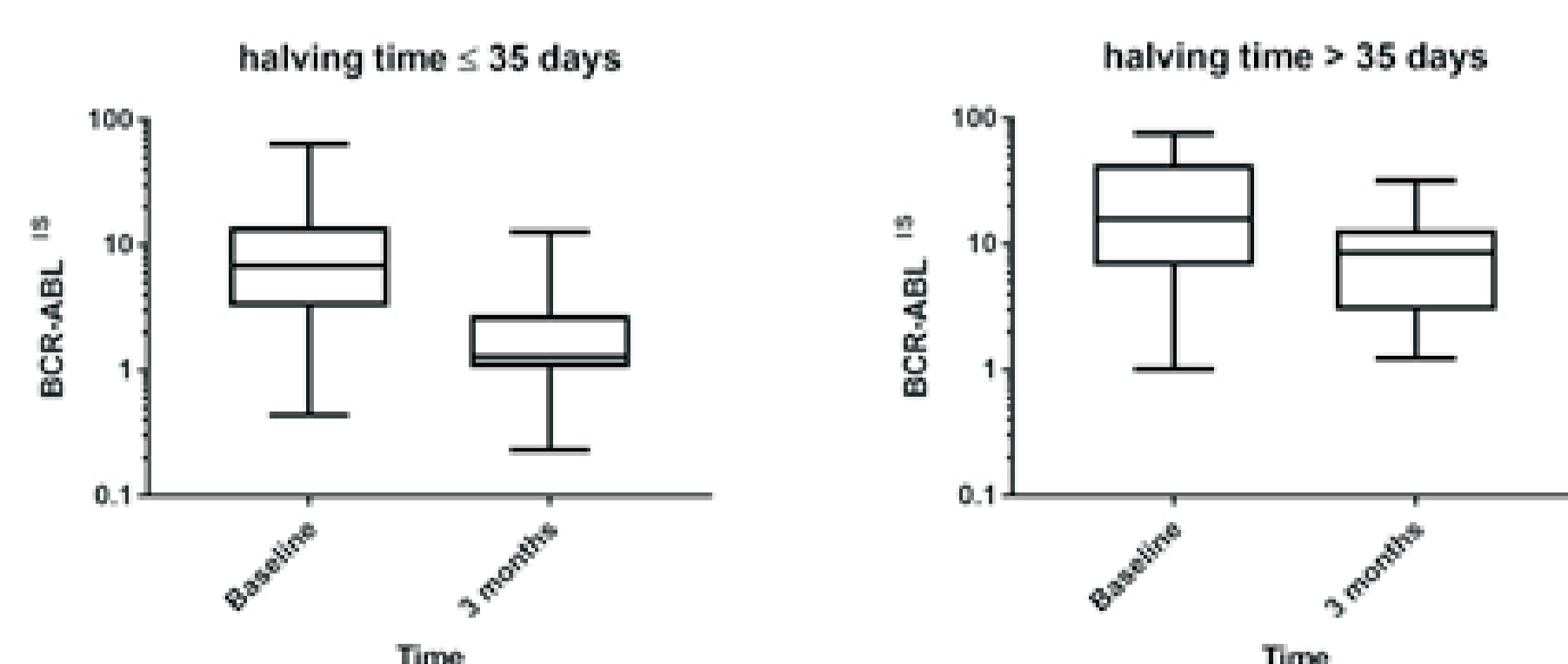


Figura 2: Box plot representando os níveis de BCR-ABL no baseline e 3 meses em pacientes com halving time >35 dias e ≤ 35 dias, respectivamente.

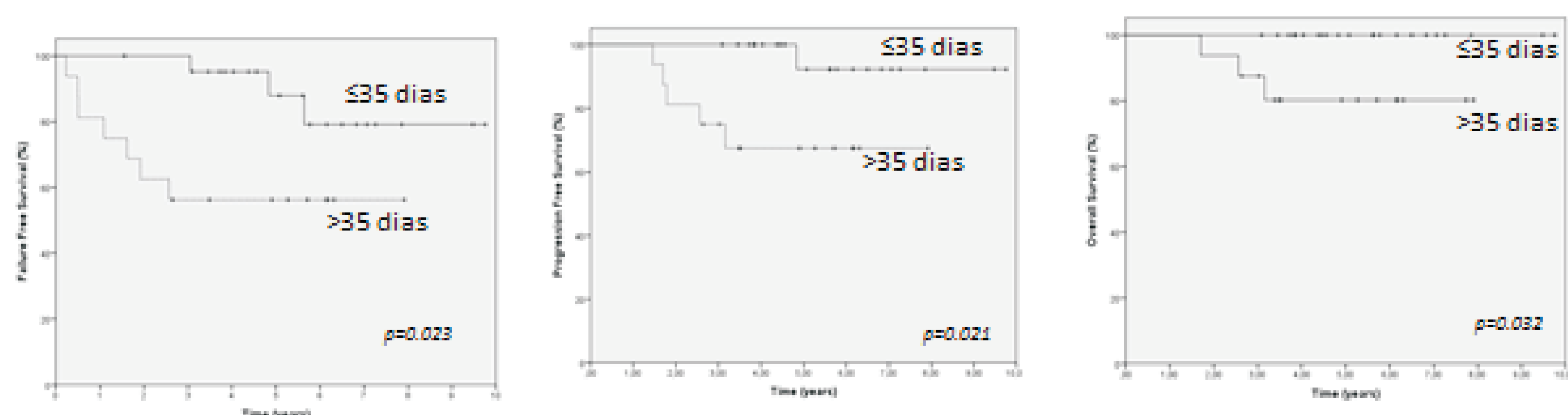


Figura 3: Pacientes com o menor halving time (≤ 35 dias) apresentam uma melhor SLE, SLP e SG, quando comparada com o grupo de maior halving time (>35 dias, respectivamente).

RESULTADOS - RM PRECOCE

Se separarmos o grupo de pacientes que trocou de inibidor com valores de BCR-ABL^{EI} <10%, o halving não foi um bom preditor de resposta com relação aos parâmetros de SLE, SLP e SG.

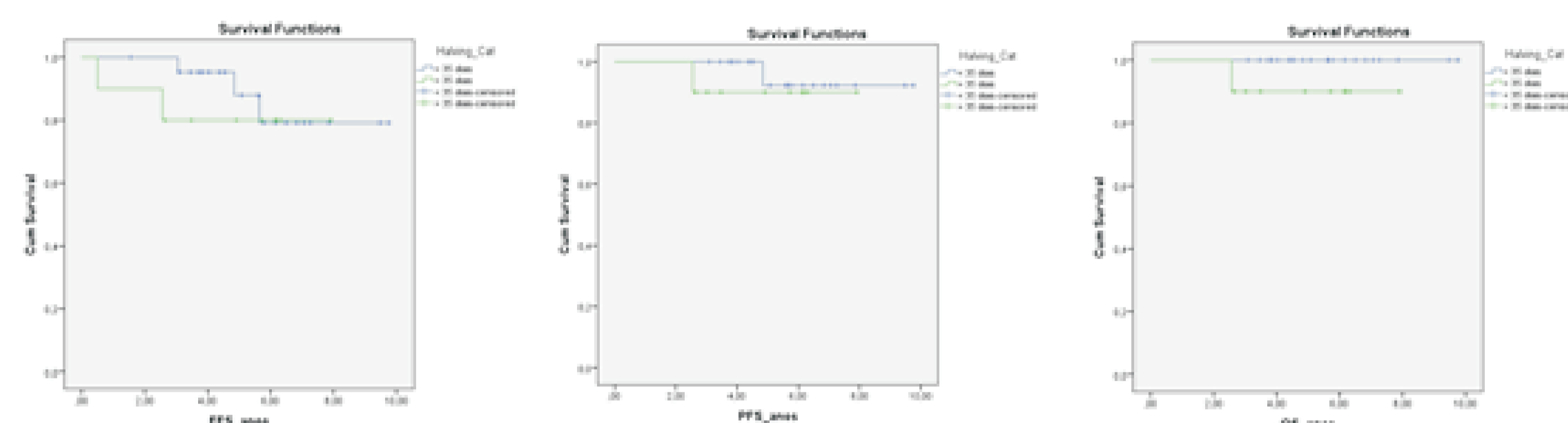


Figura 4: Pacientes com BCR-ABL^{EI} <10% e >10% após a troca para 2ITK com ≤ 35 dias não tiveram melhores respostas quando comparado com o outro grupo (>35 dias) A) SLE, b) SLP, c) SG.

Agora, se utilizarmos o corte de 1% BCR-ABL^{EI} aos 3 e 6 meses, esses são capazes de prever com relação a SLE.

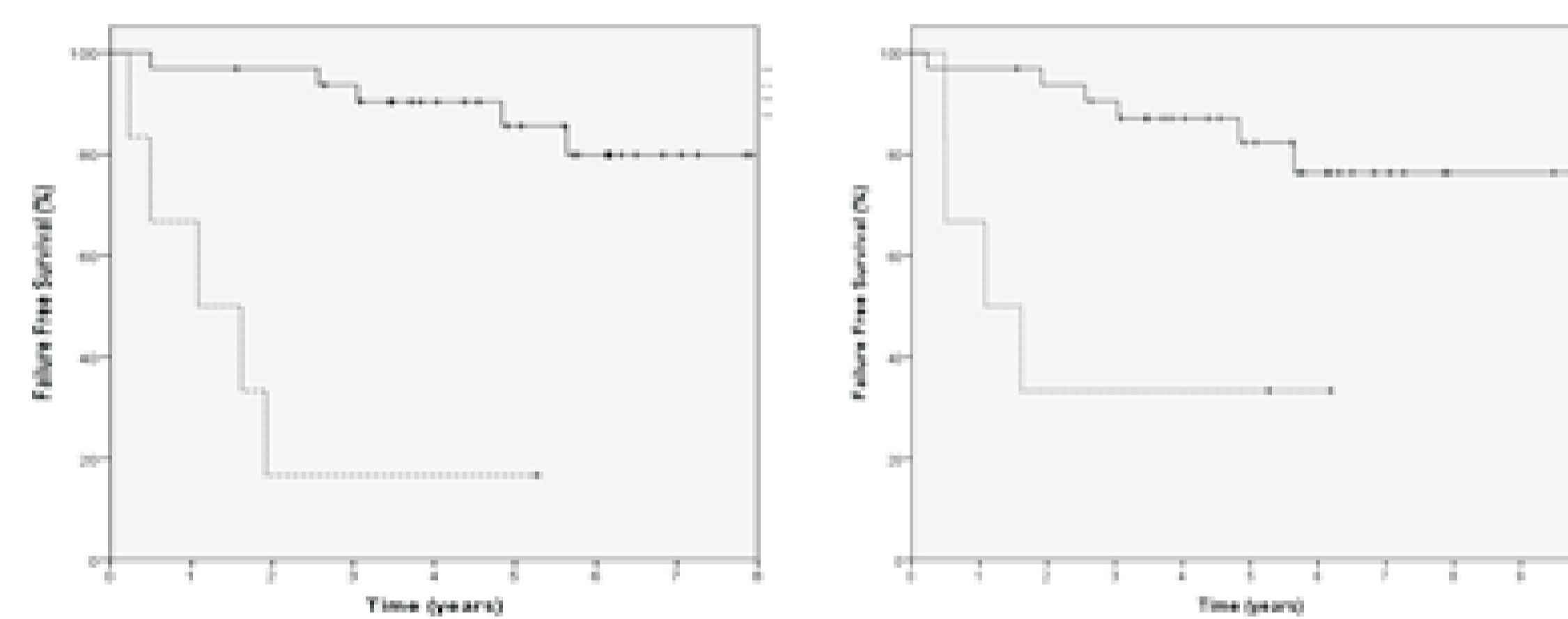


Figura 5: SLE em pacientes com valores de BCR-ABL^{EI} < 1% aos 3 e 6 meses respectivamente.

O mesmo é verdade para os parâmetros SLP e SG.

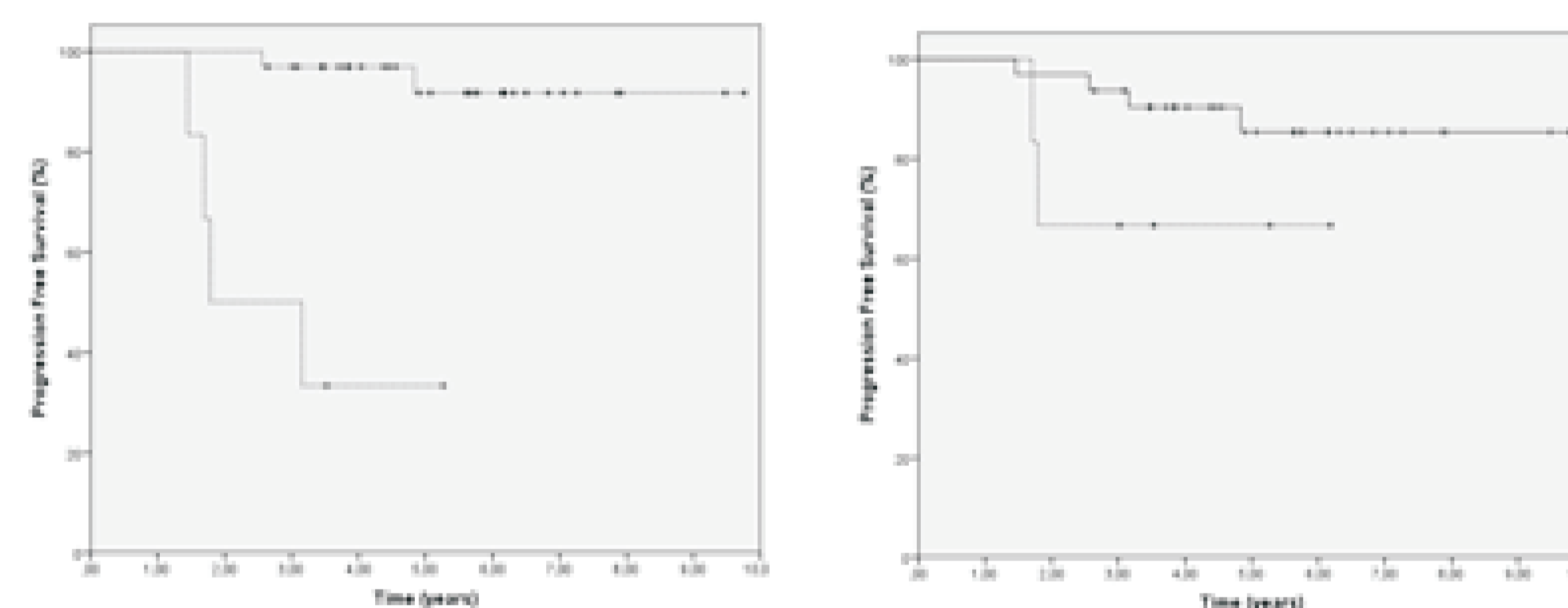


Figura 6: SLP em pacientes com valores de BCR-ABL^{EI} < 1% aos 3 e 6 meses respectivamente.

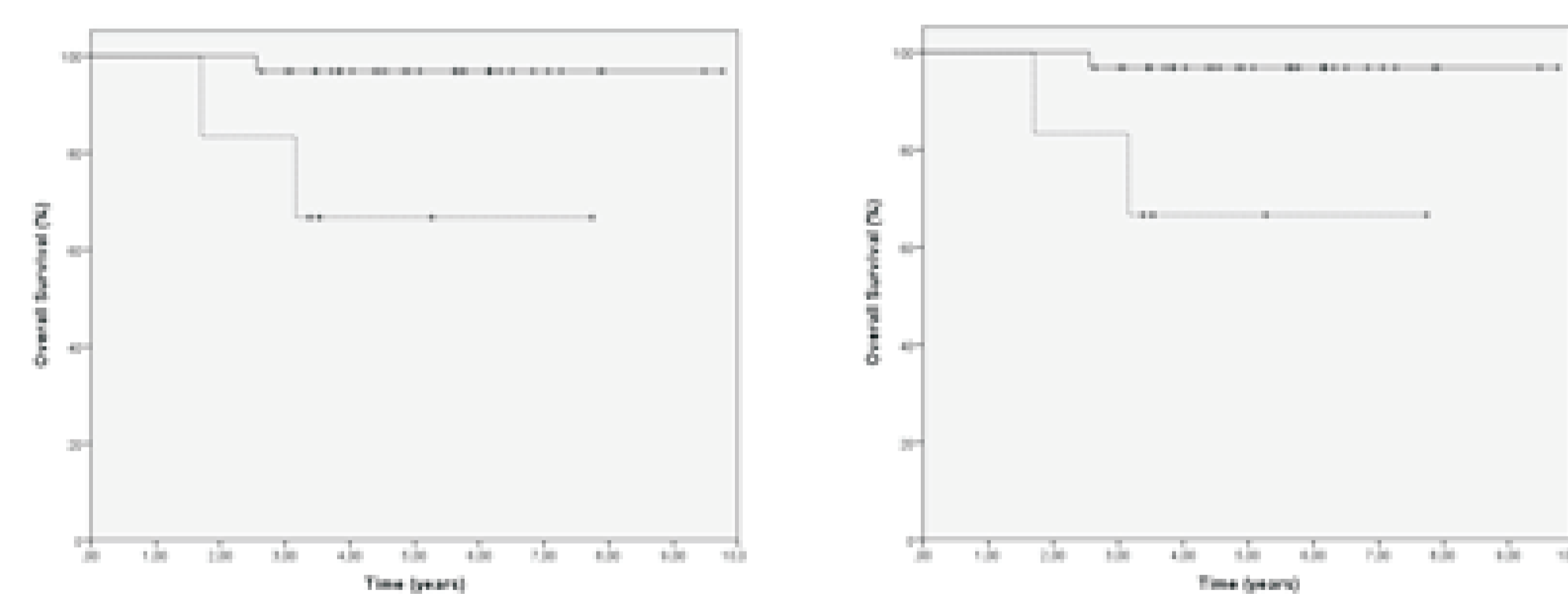


Figura 7: SG em pacientes com valores de BCR-ABL^{EI} < 1% aos 3 e 6 meses respectivamente.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Há alguns trabalhos publicados com objetivos similares, porém utilizando outros genes controles *BCR*, *GAPDH*, *GUSB*; genes que também, assim como ABL utilizado em nosso trabalho, mostrou-se linear e robusto para as análises do *halving time*. Este estudo permite uma melhor discriminação dos pacientes antes dos 3 meses, fornecendo mais informações para auxiliar ao clínico na tomada de decisão, assim como uma melhor caracterização dos pacientes que trocam de inibidor com <10% BCR-ABL^{EI}.