

Seguimento Molecular a Longo Prazo na Leucemia Mieloide Crônica

Seguimento Molecular a Longo Prazo na Leucemia Mieloide Crônica

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original:

Association Between Molecular Monitoring and Long-Term Outcomes in Chronic Myelogenous Leukemia Patients Treated With First Line Imatinib

Autores: **Goldberg S., Chen L., Guerin A., Wu E e colaboradores**

Instituições: **Hackensack University Medical Center, Hackensack, EE.UU.; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, EE.UU.; Analysis Group, Inc., Boston, EE.UU.**

Fonte: **Current Medical Research and Opinion 29(9): 1075-1082 2013**

Em pacientes com leucemia mieloide crônica com cromossomo Filadélfia que iniciaram o tratamento com imatinibe como terapia de primeira linha, a realização de três a quatro exames de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-PCR) por ano foi associada ao menor risco de progressão da doença e à maior sobrevida livre de progressão, em comparação com pacientes que não realizaram esse exame.

Introdução

A reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-PCR) é um método cada vez mais utilizado, além dos exames hematológicos e citogenéticos, para medir com alta precisão a velocidade, a intensidade e a duração da resposta ao tratamento dos pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC), pois esse acompanhamento está associado à maior sobrevida livre de progressão da doença e à sobrevida global. Essa forma de seguimento molecular de alta precisão depende da quantificação dos níveis plasmáticos do transcrito do RNA mensageiro do BCR-ABL, produto oncogênico do cromossomo Filadélfia relacionado à patogênese dessa doença. O nível de expressão desse produto foi padronizado, e existem evidências de correlação entre a sobrevida e a velocidade da resposta molecular em doze, seis e até três meses. Nos pacientes com LMC em fase crônica em que se observa resposta molecular importante após doze meses, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em três anos são significativamente maiores, em comparação com a dos pacientes que não apresentam tal resposta (99% vs. 95%, $p = 0,014$, e 99% vs. 95%, $p = 0,016$, respectivamente). A sobrevida global em cinco anos também parece ser melhor quando, após seis meses de tratamento, a concentração de transcrito do BCR-ABL é menor em pelo menos dois logaritmos (95,2% vs. 87,0%, $p < 0,001$) e quando, após três meses, ela é pelo menos um logaritmo menor (96,9% vs. 89,0%, $p < 0,001$). A sobrevida, assim como a ocorrência de eventos relacionados com a LMC, também apresenta correlação com a manutenção das respostas moleculares importantes (97% vs. 84% de sobrevida global, $p = 0,014$, e 100% vs. 90% de sobrevida livre de progressão, $p = 0,005$, em comparação com a falta de resposta molecular importante), especialmente com 4 a 4,5 logaritmos a menos.

Em 2006, o seguimento molecular rotineiro (a cada três meses, pelo menos) foi incluído nas diretrizes referentes à LMC, devido às evidências sobre a utilidade da RT-PCR, já que ela é capaz de detectar a falha terapêutica já com três meses após o início do tratamento e permite evitar a realização de punção de medula óssea para estudo citogenético nos pacientes com resposta molecular importante após doze meses. Estima-se que até 21% dos indivíduos com LMC com cromossomo Filadélfia não tenham sido avaliados pela RT-PCR nos primeiros dezoito meses de tratamento de primeira linha com imatinibe, e apenas 39% tenham realizado o exame de RT-PCR a cada três e seis meses. Foram observadas menores taxas de falha do tratamento e de respostas subótimas nos indivíduos com LMC que realizaram exames regulares de RT-PCR nos primeiros doze meses da terapia com imatinibe, em comparação com aqueles que não foram seguidos com esse método (0% vs. 12%, $p = 0,03$). Essa estratégia ainda permite ajustar o tratamento no momento apropriado e, dessa forma, retardar a progressão da doença e melhorar a sobrevida. O objetivo do presente estudo é medir o impacto do seguimento molecular sobre a progressão da doença e a sobrevida livre de progressão em pacientes com LMC com cromossomo Filadélfia que receberam imatinibe como tratamento de primeira linha.

Pacientes e métodos

Realizou-se uma avaliação retrospectiva de histórias clínicas de oncologistas e hematologistas norte-americanos. Foram incluídos pacientes com LMC com cromossomo Filadélfia em fase crônica que estavam iniciando o tratamento de primeira linha com imatinibe. Foram excluídos pacientes que participavam de estudos clínicos. Registraram-se dados demográficos e clínicos sobre a doença, a pre-

sença de comorbidades, as doses utilizadas de imatinibe e a realização ou não do seguimento por exames hematológicos, citogenéticos e moleculares. Os pacientes foram classificados em três grupos: os que não realizaram exame de RT-PCR, os que haviam realizado o exame uma ou duas vezes por ano e os que o realizaram três ou quatro vezes por ano. A análise estatística foi feita pelo teste de Fisher, teste de Kruskal-Wallis e pelo modelo de Cox, sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Trinta e oito hematologistas e oncologistas participaram do estudo, e foram incluídos 402 pacientes com LMC em fase crônica que receberam imatinibe como tratamento de primeira linha. A idade média foi de 62 anos; 70,4% dos pacientes eram brancos; e o tempo médio transcorrido em fase crônica com tratamento com inibidores da tirosina quinase foi de 35,9 meses. Foi observado que 13,2% dos pacientes não eram seguidos com exames de RT-PCR, 40,5% deles realizaram o exame uma ou duas vezes por ano e 46,3% o realizaram três ou quatro vezes por ano. O primeiro grupo continha pacientes reportados por dezenove dos médicos participantes. Fatores como distribuição de idade, tabagismo, tipo do seguro-saúde e comorbidades foram semelhantes nos três grupos, com diferença apenas na presença de infarto agudo do miocárdio prévio (9% vs. 4% vs. 11%, respectivamente, $p = 0,02$) e na etnia (94% vs. 65% vs. 68% de caucasianos, respectivamente, $p < 0,001$; e 4% vs. 20% vs. 18% de afro-americanos, $p = 0,011$).

A proporção de pacientes de alto risco foi semelhante nos três grupos (38% vs. 15% vs. 17%, $p = 0,109$), porém no segundo grupo a proporção de indivíduos de baixo risco foi maior (13% vs. 47% vs. 33%, $p = 0,015$). Foi observada maior taxa de esplenomegalia nos pacientes que realizaram o exame de RT-PCR três ou quatro vezes por ano (55% vs. 37% dos outros grupos, $p = 0,003$). A proporção de pacientes que receberam altas doses iniciais de imatinibe foi maior no grupo que não realizou exame de RT-PCR (13% vs. 6% vs. 1%, $p < 0,001$).

A frequência média de estudos citogenéticos anuais foi significativamente maior nos pacientes que realizaram exame de RT-PCR ($0,8 \pm 1,0$ vs. $1,0 \pm 0,9$, e $1,4 \pm 1,3$ nos pacientes que realizaram o exame 0, uma ou duas e três ou quatro vezes por ano, respectivamente, $p = 0,002$). Na amostra total de 402 pacientes, foi realizado, em média, 1,9 exame de RT-PCR por paciente/ano. No subgrupo de pacientes seguidos durante três anos, após o início do tratamento com inibidores da tirosina quinase, a média anual de exames de RT-PCR foi de 1,47 no primeiro ano, 2,29 no segundo e 2,01 no terceiro ano (média acumulada de 5,76 exames nos três primeiros anos de tratamento). O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 36 meses, sem diferenças significativas segundo o número de

RT-PCR anuais, e foram observados progressão para a fase de aceleração, crise blástica ou óbito por qualquer causa em 5,7% dos pacientes. O risco de progressão da doença foi significativamente menor nos pacientes que realizaram exames mais frequentes de RT-PCR (15,1% vs. 4,3% vs. 2,2% nos pacientes que realizaram exames 0, uma ou duas e três ou quatro vezes por ano, respectivamente, $p = 0,002$), assim como o risco de progressão ou óbito (17,0% vs. 5,5% vs. 2,7%, respectivamente, $p = 0,001$) (Figura). Após ajustes para fatores de confusão, observou-se que o risco de progressão da doença foi 91% menor nos pacientes que realizaram exames de RT-PCR três ou quatro vezes por ano (risco relativo [RR] de 0,09; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,02 a 0,38, $p = 0,001$) e 80% menor com um a dois exames por ano (RR: 0,21; IC 95%: 0,06 a 0,74, $p = 0,015$), em comparação com os pacientes que não realizaram exames de RT-PCR. A sobrevida livre de progressão foi maior nos pacientes com três ou quatro exames (RR: 0,09. IC 95%: 0,02 a 0,35, $p = 0,001$) e nos com um ou dois exames (RR: 0,25, IC 95%: 0,08 a 0,78, $p = 0,017$), inclusive após ajuste dos resultados para a gravidade da doença.

Apesar de não haver significância estatística, a proporção de pacientes que tiveram o tratamento modificado e começaram a receber inibidores da tirosina quinase de segunda geração, foi maior em resposta aos resultados dos exames de seguimento (hematológicos, citogenéticos ou moleculares) nos pacientes com maior frequência de exames de RT-PCR (15,1% vs. 17,2% e 22,6% nos pacientes com 0, um ou dois, três ou quatro exames anuais, respectivamente, $p = 0,33$). Ficou clara ao longo do estudo que a maior frequência de exames implicou em maior frequência de intervenções.

Discussão

O presente estudo demonstrou que o risco de progressão da doença é menor e a sobrevida livre de progressão é maior nos pacientes que realizaram de três a quatro exames anuais de RT-PCR, em comparação com os pacientes que não realizaram o exame. Em muitos casos, foram efetuados pelo menos dois exames anuais, e 10% dos pacientes não fizeram nenhum exame nos primeiros três anos de tratamento. É possível que a associação entre a maior frequência de RT-PCR, o menor risco de progressão da doença e a maior sobrevida livre de progressão ocorra pelo fato de o seguimento regular fornecer informações úteis sobre a resposta ao tratamento, permitindo modificá-lo, se necessário. As intervenções adequadas no momento apropriado podem evitar a progressão da doença e melhorar os resultados a longo prazo.

Os autores concluem que, nos pacientes com LMC e cromossomo Filadélfia que iniciaram o tratamento de primeira linha com imatinibe, a realização de três a quatro exames anuais de RT-PCR foi associada ao menor risco de progressão da doença e à maior sobrevida livre de progressão, em comparação com a não realização desse exame. Esse achado indica que os pacientes se beneficiam da realização regular de RT-PCR, conforme o estabelecido pelas diretrizes de prática clínica para a doença.

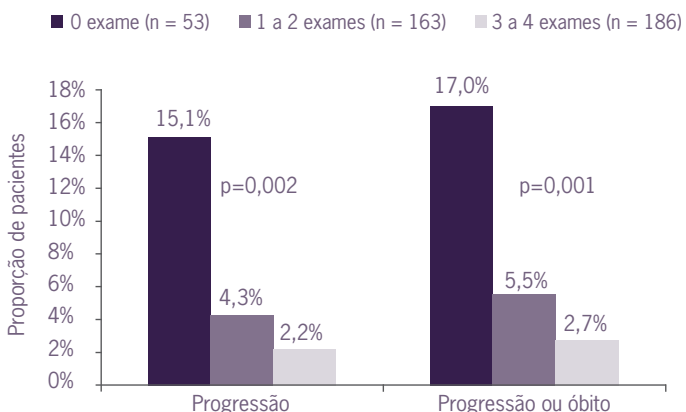


Figura. (Adaptada) Redução do risco de óbito ou progressão da doença associada à maior frequência de seguimento molecular. Observou-se risco de óbito ou progressão da doença significativamente menor nos pacientes que realizaram maior número de exames de RT-PCR ($p = 0,002$), com achado semelhante quanto ao risco de progressão da doença ($p = 0,001$).