

O papel da hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) na leucemia mielóide crônica durante o tratamento com mesilato de imatinibe

The role of fluorescent in situ hybridization (FISH) in monitoring chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib mesylate

Monika C. R. Mello

A introdução do mesilato de imatinibe no tratamento da leucemia mielóide crônica (LMC) em 1998 mudou a trajetória da doença. Hoje, a taxa de resposta citogenética completa em pacientes na fase crônica tratados com imatinibe como primeira linha ultrapassa 80%. Esta resposta está associada a uma melhor sobrevida livre de progressão e, conseqüentemente, a uma maior sobrevida global.¹

Muitos testes laboratoriais são utilizados para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento da resposta terapêutica da LMC em pacientes tratados com imatinibe. Entre eles a citogenética convencional (CC), hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) e a reação da polimerase em cadeia pela transcriptase reversa (PCR). A CC ainda é o método de escolha principalmente no diagnóstico da LMC. Essa técnica detecta, além do clássico cromossomo Ph, anormalidades citogenéticas adicionais. Essas alterações podem estar associadas a um prognóstico mais reservado, como, por exemplo, a presença de anormalidades estruturais no braço curto do cromossomo 17 ou cópia extra do cromossomo Ph (duplo Ph). Entretanto, a CC geralmente é realizada em aspirado medular, o que implica um procedimento invasivo. Outras limitações incluem amostra inadequada e presença de fibrose medular, o que pode levar a uma ausência de células em divisão.²

A técnica de FISH tem uma precisa indicação nas ocasiões em que a citogenética não é conclusiva, já que identifica o rearranjo *BCR-ABL* em núcleos interfásicos, sem a necessidade de metáfases. O artigo publicado neste volume sob o título "Frequency of the *BCR/ABL* rearrangements and associated alterations detected by FISH during monitoring of patients taking imatinib mesylate in isolation" é um interessante modelo de como a técnica de FISH pode detectar, além da simples fusão *BCR-ABL*, outros rearranjos complexos. Por outro lado, essa técnica perde sensibilidade quando comparada a técnicas de PCR quantitativo. Ela não distingue pacientes com resposta citogenética completa que apresentam doença residual mínima (DRM) daqueles com um número menor de transcritos *BCR-ABL*. Também é incapaz de identificar aqueles pacientes que, apesar do baixo nível de transcritos, já apresentam uma pequena elevação neste montante.

Em um estudo onde se comparou a resposta molecular ao imatinibe entre as técnicas de FISH e PCR quantitativo, a primeira foi negativa em todos os casos onde a relação *BCR-ABL/ABL* era < 2% demonstrada pelo PCR quantitativo. Portanto, acredita-se hoje que a técnica de PCR quantitativo pode substituir a técnica de FISH no acompanhamento de DRM. A técnica de FISH estaria reservada para casos onde o PCR quantitativo apresentasse resultados conflitantes.³

O imatinibe confere uma excelente resposta, entretanto, alguns pacientes podem se tornar resistentes à droga. Em muitos casos, essa resistência está associada à expansão do clone *BCR-ABL*. Por isso, durante todo o tratamento, os pacientes devem ser monitorados quanto à recidiva. A princípio, devem ser acompanhados rotineiramente com citogenética de aspirado medular. Uma vez atingida resposta citogenética completa, este monitoramento deve ser realizado por meio de técnica de PCR quantitativo em tempo real. A detecção precoce do aumento de transcritos permite intervenção terapêutica precoce, levando a uma resposta clínica adequada.⁴

Referências Bibliográficas

1. Simonsson B, Blood 2005;106(11) ABS 166, ASH 2005. Apresentação oral.
2. Tefferi A, Dewald GW, Litzow ML, Cortes J, Mauro MJ, Talpaz M, *et al.* Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2005;80(3):390-40.2
3. Landstrom A, Tefferi A. Fluorescent in situ hybridization in the diagnosis, prognosis, and treatment monitoring of chronic myeloid leukemia. Leukemia and Lymphoma 2006;47(3):397-403.
4. Hughes T, Deininger M, Houchaus A, Brandford S, Radich J, Kaeda J, *et al.* Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors-Review and recommendations for 'harmonizing' current methodology for detecting *BCR-ABL* transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006;7. [Epub ahead of print].

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 15/05/2006

Aceito: 18/05/2006

Monika C. R. de Mello

Doutora em Hematologia da Fundação Faculdade de Medicina da USP.

Correspondência: Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 155
Prédio dos Ambulatórios, 1º andar
005435-900 – São Paulo-SP
E-mail: conchon@uol.com.br