

AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS ADICIONAIS AO DIAGNÓSTICO EM UMA COORTE DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS COM IMATINIBE GENÉRICO

GEAA Santos^a, EG Emiliano^a, E Miranda^b, GO Duarte^b, G Duffles^a, NN Gonçalves^c, GH Magalhães^d, N Clementino^d, FS Seguro^e, I Bendit^f, IM Toni^b, GC Furlin^b, M Zocca^b, R Oliveira^b, PM Campos^b, C Souza^b, M Conchon^g, KB Pagnano^b

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Laboratório de Investigação Médica (LIM03), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^f Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM 31), Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^g Alelys, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar a frequência e as anormalidades cromossômicas adicionais (ACA) ao diagnóstico em coorte de pacientes com LMC tratados com imatinibe genérico como tratamento de primeira linha e avaliar sua influência nos desfechos clínicos. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo. Foram avaliados dados clínicos e laboratoriais de pacientes diagnosticados entre janeiro/2015 e junho/2024. Critérios de inclusão: pacientes adultos com LMC tratados com imatinibe genérico como terapia de primeira linha. ACA de rota principal (+8, +Ph, i[17q], +19 e +17) e +21, cariótipos complexos, -7/7q-, 3q26.2 e anormalidades 11q23 foram classificados como ACA de alto risco e outras ACA como baixo risco. As curvas de sobrevida foram calculadas usando o teste de Kaplan-Meier e as diferenças foram calculadas pelo teste de log-rank. A sobrevida global (SG) foi calculada do início do imatinibe até a morte por qualquer causa ou último follow-up. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi calculada do início do imatinibe até progressão para FA, CB ou morte. A regressão de Cox foi usada na análise multivariada para identificar fatores que impactam a SG e a SLP. A data desta análise foi julho/2024. **Resultados:** Total de 242 pacientes analisados, 54,5% homens. Idade mediana ao diagnóstico: 51 anos (17-89). Score Sokal: 31% risco baixo, 33,5% risco intermediário, 21,9% alto risco e 13,6% sem dados. Score Hasford: 44,6% baixo risco, 29,8% risco intermediário, 10,3% alto risco e 15,3% sem dados. Score Eutos: 71,5% baixo risco, 12% alto risco e 16,5% sem dados. Tipo de transcrito BCR::ABL1: 49,6% b3a2, 31,8% b2a2, 7% b3a2 e b2a2, 1,7% outros e 9,9% sem dados. Ao diagnóstico:

mediana de leucócitos foi 104.000/mm³ (71-2625), blastos 2% (0-50), blastos na medula óssea 1% (0-63) e basófilos na medula óssea 1,4% (0-124). Achados citogenéticos: 77,3% Ph1 convencional, 9,5% sem metáfases, 7% Ph1 variante, 6,2% ACA baixo risco, 2,9% ACA alto risco e 1,2% sem dados. A SG para aqueles sem e com ACA foi de 89% e 77%, respectivamente, em 60 meses ($p = 0,17$), e a SLP foi de 89% e 74% em 60 meses ($p = 0,08$), respectivamente. A SG para Ph1, Ph1 variante, citogenética de baixo risco e alto risco foi de 90%, 68%, 86% e 71%, respectivamente ($p = 0,33$). A SG para os grupos de baixo, intermediário e alto risco do score Sokal foi de 95%, 93% e 67%, respectivamente, em 60 meses ($p < 0,0001$), e a SLP foi de 97%, 91% e 65%, respectivamente, em 60 meses ($p < 0,0001$). A SG para os grupos de baixo, intermediário e alto risco do score Hasford foi de 97%, 87% e 49%, respectivamente, em 60 meses ($p < 0,0001$), e a SLP foi de 96%, 86% e 49%, respectivamente, em 60 meses ($p < 0,0001$). A SG para o score Eutos para os grupos de baixo e alto risco foi de 93% e 53%, respectivamente, em 60 meses ($p < 0,0001$), e a SLP foi de 92% e 50%, respectivamente, em 60 meses ($p < 0,0001$). Na análise multivariada, idade avançada e alto score Hasford foram fatores independentes para a sobrevida. Quatorze dos 242 pacientes progrediram a doença, 5 para FA e 9 para CB. No último follow-up, 36,8% continuaram com a terapia com imatinibe. **Discussão e conclusões:** Pacientes com ACA alto risco apresentaram SG e SLP inferiores, mas não estatisticamente significativa em nossa coorte, provavelmente devido ao número de casos. Pacientes com escores Sokal, Hasford e Eutos alto risco apresentaram menor SG e SLP, corroborando dados de outros estudos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.802>

DETECTION OF BCR::ABL1 GENE VARIANTS IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE STATE OF AMAZONAS

KKR Gomes^{a,b,c}, MGS Vasconcelos^{a,b,c}, GSP Braz^{a,b,c}, LMS Souza^a, NP Garcia^a, EN Assunção^d, GAV Silva^{a,b}, AM Tarragô^{a,b}, MEM Almeida^{a,b,e}

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (PPGH-UEA), Manaus, Brazil

^c Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Brazil

^d Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Brazil

^e Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Amazônia), Manaus, Brazil

Introduction: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm (MPN) caused by the abnormal proliferation of granulocytes from a pluripotent stem cell. In Amazonas, it is the 5th most common cancer in men and the

6th in women, accounting for 15% of cases. CML is characterized by the presence of the Philadelphia chromosome (Ph+), resulting from the translocation of chromosomes 9 and 22, forming the BCR::ABL1 oncogene. Variants of the BCR::ABL1 gene are related to increased resistance to drug therapies, such as Imatinib, thus interfering with the treatment response of CML patients and leading to a poorer prognosis. **Objectives:** To evaluate the presence of variants in the BCR::ABL1 gene in samples from patients undergoing treatment for CML. **Methods:** Molecular assays for variant detection by Sanger genetic sequencing were performed on samples from patients with elevated BCR::ABL1 transcript levels after 3 months of treatment with a tyrosine kinase inhibitor. **Results:** Of the 16 samples analyzed, 13 were men (81.25%) and 3 were women (18.75%), with a mean age of 48.2 years and a mean BCR::ABL1 transcript level of 65.87% (IS). Additionally, the treatment resistance rate was 75% in these patients. Sanger sequencing analysis was performed from exons 4 to 9 of the ABL1 gene. Of the 16 samples, 6 showed a variant in BCR::ABL1, all with the same missense variant V256E. This variant was described only *in silico* (CancerVar) as pathogenic. Of the patients positive for the V256E variant, 4 were men (83.33%) and 2 were women (16.6%), with a mean age of 45.6 years. These patients had a mean BCR::ABL1 transcript level of 30.56% (IS), considered elevated (European LeukemiaNet), which conferred treatment resistance in 83.33% of cases. **Discussion:** In CML, studies associate the presence of variants in the BCR::ABL1 gene with a lower response to treatment and poorer clinical outcomes. In this study, among the patients who presented the V256E variant, more than 80% underwent a change in therapy to Nilotinib or Dasatinib due to intolerance and/or resistance to Imatinib. Additionally, these patients did not show a molecular response, with the BCR::ABL1 transcript remaining unchanged or elevated. **Conclusion:** This study provided the first report of the V256E variant in CML patients from Amazonas. The detection of variants in the BCR::ABL1 gene offers new perspectives for the management of CML patients, as the presence of variants is associated with treatment failure. Thus, this study aims, through the detection of variants, to assist in a more assertive and individualized approach for CML patients in the State of Amazonas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.803>

PRESENÇA DE VARIANTES DO GENE TP53 NO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL

MGS Vasconcelos ^{a,b,c}, KKR Gomes ^{a,b,c}, LMS Souza ^d, VC Costa ^a, LA Cassa-Barbosa ^a, NP Garcia ^a, EN Assunção ^e, AM Tarragô ^{a,b}, GAV Silva ^{b,e}, MEM Almeida ^{b,f}

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (PPGH-UEA), Manaus, AM, Brasil

^c Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^d Universidade Nilton Lins (UNL), Manaus, AM, Brasil

^e Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^f Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Amazônia), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa BCR::ABL1+ com desenvolvimento patológico crônico e evolução aguda. Atualmente o BCR::ABL1 é o marcador de diagnóstico, monitoramento e prognóstico para LMC, sendo os inibidores de tirosina quinase (TKIs) a principal via de tratamento para doença. No entanto, pacientes com LMC resistentes a TKIs ainda são um problema atual, pois variantes BCR::ABL1 e variantes secundárias no gene TP53 têm se mostrado relevantes para a resposta à terapia e desfecho clínico dos pacientes. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico e a presença de variantes na região codificadora do gene TP53 no diagnóstico de pacientes com LMC no estado do Amazonas. **Métodos:** Amostras de sangue periférico foram coletadas no diagnóstico de LMC e então submetidas a ensaios moleculares e sequenciamento de nucleotídeos. Os achados genéticos foram confirmados por bancos de dados genéticos (ClinVar) e classificação clínica pelo cálculo de risco relativo de Sokal (CRRS). **Resultados:** Neste estudo, foram incluídos pacientes de ambos os sexos com idade média de 47 anos (13.871). Os pacientes com LMC apresentaram perfil hematológico com eritropenia 3,6 (3,2-4,2) e trombocitose 538.000 (279.250-761.500) moderada, além de leucocitose 160.900/mm³ (31.823-319.350), apresentando basofilia 6.468 (763,5-11.765), eosinofilia 5.727 (1.073-13.876) e desvio mieloide à esquerda de 6.736 (0-22.637). Ademais, de acordo com os critérios CRRS, 37,5% dos pacientes foram clinicamente classificados como risco intermediário (grau 1,0) e 12,5% como alto risco (grau 1,6). Além disso, 62,5% dos pacientes tinham histórico de doença crônica. A análise da região codificadora do TP53 revelou 20 variantes; 17 (85%) missense, 2 (10%) sinônimas e 1 (5%) nonsense. De acordo com os preditores *in silico*, as variantes foram classificadas em 20% como patogênicas (W91R, G105D, R158H e S314F) e 20% como de significância incerta (E62Q, P72R, K357X e K370X). **Discussão:** Na LMC, as variantes do TP53 estão presentes de 15-20% dos casos na fase crônica; entretanto, neste estudo, os SNVs do TP53 foram hegemônicos, com uma média de 4,1 variantes por paciente. Destes, o SNP P72R com homozigose para o alelo G foi o mais prevalente, presente em 5 (62,5%) pacientes. Em estudos anteriores, o P72R foi relatado como portador de maiores níveis de transcrição BCR::ABL1, menor sobrevida livre de eventos (SLE), maior microambiente inflamatório e menor potencial apoptótico, este último como fator relevante para a resposta terapêutica por ITK. Neste estudo, os pacientes com P72R podem estar relacionados a uma leucocitose (221.500/mm³) maior que a média geral e a um perfil de risco intermediário grau 1,6. Além disso, observou-se que pacientes portadores aa P72R apresentavam um perfil clínico diverso; onde 80% destes pacientes apresentam história clínica de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 ou obesidade, características clínicas