

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

Objetivos: Avaliar a efetividade e eficiência de um protocolo de descontinuação de inibidores de tirosina quinase (ITK) em tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) que incluiu uma fase de descalonamento de dose antes da interrupção do tratamento. **Materiais e métodos:** Estudo prospectivo, em andamento. Critérios de inclusão: LMC em fase crônica, em tratamento com ITK no mínimo há 3 anos, transcritos BCR-ABL típicos, com resposta molecular profunda (RMP) por 2 anos (MR4.5) Exclusão: fase avançada prévia ou atual, resistência prévia, mutações do ABL. Antes da suspensão do tratamento, foi realizado o descalonamento do ITK para 50% da dose atual por 6 meses. Durante a fase de descalonamento foi realizado monitoramento de PCR quantitativo para BCR-ABL (PCRq) mensal. Após a descontinuação do ITK o paciente foi seguido com avaliações clínicas, hemograma e PCRq a cada 4 semanas no primeiro semestre, a cada 2 meses no segundo semestre e no segundo ano e depois a cada 3 meses. A terapia foi reiniciada na perda de RMM (PCRq<0.1%). **Resultados:** Entre setembro de 2020 e julho de 2021 foram triados 213 pacientes com LMC; 28 eram potencialmente elegíveis: 9 não aceitaram participar; 19 assinaram o TCLE e um paciente teve falha de screening. A mediana de idade dos 18 participantes foi de 61.5 anos (35-86), 61% homens, 44.4% Sokal baixo risco ao diagnóstico, 15.1% intermediário/alto; 81% com transcrito BCR-ABL do tipo b3a2; 78% estavam em uso de Imatinibe, 11% Dasatinibe, 5.5% Nilotinibe e 5.5% Bosutinibe. A mediana da duração do tratamento com ITK até o início do descalonamento foi de 136 meses (46-201); a duração da RM 4.5 foi de 104, 5 meses (27-168); a mediana do tempo entre suspensão e perda de RMM foi de 2.5 meses (2-3). Oito pacientes perderam a RM4.5 durante a fase de descalonamento: destes, 2 perderam RMM, um na fase de descalonamento e outro na fase de descontinuação. Status atual: sete pacientes estão na fase de descontinuação, 8 na fase de descalonamento e 3 pacientes (16.6%) apresentaram recaída molecular. Não houve nenhum evento adverso sério. Dois pacientes tiveram Covid-19 (leve) na fase de descalonamento. **Discussão:** a descontinuação tem sido proposta como estratégia terapêutica na prática clínica nos pacientes com LMC com RM profunda sustentada. Nesses casos, a chance de sobrevida livre de remissão é de 50%. Poucos estudos avaliaram o efeito da retirada gradual do ITK antes da interrupção. No estudo DESTINY, o descalonamento foi feito por 12 meses, e a sobrevida livre de terapia aos 36 meses foi de 72% nos pacientes com RM4.0. Nos resultados preliminares do nosso estudo, ainda em recrutamento de pacientes, com 10 meses de seguimento, observamos que das 3 recaídas, uma delas ocorreu na fase de descalonamento, em um paciente em uso de nilotinibe em segunda linha e outra em um paciente na segunda tentativa de descontinuação, onde é esperado uma menor chance de sucesso. **Conclusões:** até o momento o protocolo mostrou-se seguro, com resultados dentro do esperado na literatura. O seguimento a longo prazo e inclusão de novos pacientes nos permitirá avaliar se a estratégia do descalonamento trará vantagem na sobrevida livre de terapia.

FREQUÊNCIA DE SUBPOPULAÇÕES DE MONÓCITOS EM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PHILADELPHIA NEGATIVAS

VL Bassan^a, GD Barretto^a, FC Almedia^a,
PBV Palma^b, LS Binelli^c, JP Lettieri^c,
PMM Garibaldi^c, LL Figueiredo-Pontes^c,
FG Frantz^a, FA Castro^a

^a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP),
Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto
(FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Neoplasias Mieloproliferativas Philadelphia negativas (NMP Ph-) são doenças hematológicas clonais caracterizadas pela proliferação exacerbada e o acúmulo de células maduras da linhagem mielóide na medula óssea e no sangue periférico. Neste trabalho, são representadas pelas doenças Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose Primária (MF), cuja fisiopatologia está associada à mutações nos genes Janus Kinase 2 (JAK2), Calreticulina (CALR) e Receptor de Trombopoietina (MPL). Anormalidades no sistema imune também parecem contribuir para a fisiopatologia das NMP, doenças pré-leucêmicas oncoinflamatórias marcadas por altos níveis de citocinas pró-inflamatórias no plasma e atividade inflamatória exacerbada. Neste contexto, as subpopulações de monócitos (clássicos, intermediários e não clássicos) têm sido envolvidas na gênese e modulação de condições inflamatórias em neoplasias. **Objetivos:** Quantificar a frequência e avaliar o imunofenótipo das subpopulações de monócitos do sangue periférico de pacientes com PV, TE, MF e controles. **Material e métodos:** Foram estudados pacientes com PV (n = 11), TE (n = 12), MF (n = 10) e controles (n = 6). A mediana de idade na PV foi de 63 anos, na TE de 62,5 anos, na MF de 63 anos e nos controles, foi de 51 anos. Na PV, nove pacientes JAK2V617F+ e dois sem status mutacional determinado; na TE, nove pacientes JAK2V617F+, um CALR+, um triplo negativo e um sem status mutacional determinado; na MF, cinco JAK2V617F+, dois CALR+, um triplo negativo e um sem status mutacional determinado. A frequência de subpopulações de monócitos e a expressão de marcadores celulares foram quantificados por citometria de fluxo, utilizando-se os anticorpos anti-CD14, CD16, CD45, CD64, CD80/86, HLA-DR e CD56, e os dados obtidos foram expressos em porcentagem de células marcadas e intensidade de fluorescência de antígeno. **Resultados:** Pacientes com NMP apresentaram maior frequência de monócitos intermediários e não clássicos e redução de monócitos clássicos em comparação aos controles. Estas células apresentaram perfil de alta ativação, evidenciado pela alta frequência de células positivas e expressando HLA-DR. Pacientes com PV e TE apresentaram perfis semelhantes, caracterizados pelo aumento na frequência de monócitos CD56+ e redução de monócitos CD64+ e CD80/86+. Pacientes com MF apresentaram frequência aumentada de monócitos CD56+ e frequência de monócitos



CD64+ e CD80/86+ semelhante aos controles, além de aumento na expressão de CD64, CD80/86 e HLA-DR e redução na expressão de CD56 em comparação aos controles. **Discussão:** Os monócitos do sangue periférico de pacientes com NMP apresentaram maior ativação em relação aos controles (alta frequência e expressão de HLA-DR). Há menor expressão de marcadores de coestimulação (CD80/86) nos monócitos de pacientes com PV e TE, enquanto os pacientes com MF possuem perfil de coestimulação semelhante aos controles. A frequência aberrante de monócitos CD56+ aponta para a possível contribuição destas células para a atividade citotóxica e antitumoral em pacientes com PV, TE e MF, sugerindo a existência de uma “vigilância antitumoral” mediada pelos monócitos nestas doenças. O aumento dos monócitos com perfil pró-inflamatório (intermediários e não clássicos) pode ser associado à manutenção da inflamação, contribuindo para a ocorrência de comorbidades cardiovasculares e fibrose nos pacientes com NMP. **Conclusão:** Pelo exposto, os monócitos parecem contribuir para a fisiopatologia e o processo de oncoinflamação existente nas Neoplasias Mieloproliferativas, sendo, portanto, potenciais alvos de terapia. **Palavras-chave:** Monócitos; Mutação JAK2F617F; Neoplasias Mieloproliferativas Ph-negativas; Oncoinflamação. **Financiamento:** FAPESP - 2019/18013-8 e 2018/19714-7; CTC - 2013/08135-2.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.226>

FREQUÊNCIA DE SUBPOPULAÇÕES DE PRECURSORES TERMINAIS ERITROIDES EM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH – NEGATIVAS

GD Barretto^a, VL Bassan^a, PBV Palma^b, JP Lettieri^c, PMM Garibaldi^c, MCO Rodrigues^c, DT Covas^b, LL Figueiredo-Pontes^c, S Kashima^b, FA Castro^a

^a Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas (DACTB), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) são desordens hematológicas caracterizadas pela expansão clonal e proliferação exacerbada de células precursoras e maduras pertencentes à linhagem mielóide. A elevada proliferação celular gera o acúmulo de células mielóides na medula óssea e no sangue periférico, ocasionando alta viscosidade sanguínea e risco de eventos cardiovasculares. Este trabalho investigou a eritropoese nas NMP clássicas, representadas pelas doenças Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose (MFP). A fisiopatologia destas NMP está associada às mutações iniciadoras nos genes Janus Kinase 2 (JAK2), Calreticulina (CARL) e Receptor de Trombopoietina

(MPL), que estimulam a ativação constitutiva da via JAK2-STAT. Apesar dos conhecimentos sobre a fisiopatologia destas desordens, os mecanismos celulares e moleculares associados ao aparecimento das mutações, progressão e ativação da via JAK/STAT não foram totalmente elucidados. Além disso, permanece incógnita a maneira pela qual a mutação em JAK2 é capaz de originar três diferentes doenças e alterar o processo de eritropoese principalmente na PV. **Objetivos:** Quantificar a frequência dos precursores terminais eritroides nas amostras de medula óssea de pacientes com PV, TE, MFP e doadores saudáveis de medula óssea. **Materiais e métodos:** Foram estudadas 20 medulas ósseas, sendo 10 de pacientes (5 de TE e 5 de PV) e 10 controles. As medianas de idade foram 62 anos na PV, sendo um paciente do sexo feminino e quatro do sexo masculino; na TE, foi de 69 anos, sendo um paciente do sexo feminino e quatro do sexo masculino; a mediana de idade dos controles foi de 31 anos, sendo quatro do sexo feminino e seis do sexo masculino. As frequências dos precursores terminais eritroides foram estabelecidas por citometria de fluxo, utilizando-se os anticorpos anti-CD45, CD235a (Glicoforina A), CD49d (α -4- integrina) e CD233 (Band3). Foi obtido um gradiente de diferenciação terminal eritroide e, por meio dele, foram realizados sortings celulares das subpopulações de Proeritroblastos (PRO), Eritroblastos Basofílicos (BASO), Eritroblastos Policromáticos (POLI) e Eritroblasto Ortocromáticos (ORTO) e posterior Cytospin para avaliação morfológica e confirmação das subpopulações de progenitores eritroides terminais nas medulas ósseas de pacientes e controles. **Resultados:** Pacientes com PV e TE apresentaram alteração nas frequências de progenitores eritroides em comparação aos controles. A diferença nas frequências foi notada em todas as subpopulações de progenitores. Houve diminuição na frequência de PRO, BASO e POLI e aumento da subpopulação ORTO em comparação com os controles. Na comparação das frequências de precursores eritroides entre pacientes com PV e TE, não houve diferença estatística entre as subpopulações. **Discussão:** Pacientes com PV e TE apresentaram aumento na frequência do progenitor eritroide terminal ORTO, o que pode sugerir o aumento na frequência de células eritroides maduras nas doenças. A redução na frequência dos precursores eritroides PRO, BASO e POLI sugere a ocorrência de possíveis alterações na dinâmica do ciclo celular e nos mecanismos que regulam a proliferação e maturação das células da linhagem eritroide nestas doenças. Não foram observadas diferenças de frequência entre pacientes com PV e TE. **Conclusão:** As frequências de subpopulações de precursores eritroides parecem estar alteradas nos pacientes com PV e TE em comparação com as frequências de subpopulações dos precursores eritroides nas medulas ósseas saudáveis. **Palavras-chave:** Eritropoese; Maturação celular; Neoplasias Mieloproliferativas; Precursores terminais eritroides. **Financiamento:** CAPES – 88887.369858/2019-00; FAPESP – 2018/19714-7; CTC – 2013/08135-2.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.227>

LESÕES ÓSSEAS RELACIONADAS AO TRATAMENTO COM IMATINIBE

I Menezes, R Marchesini, CBDS Sola, DC Setubal, VAM Funke

