

celular. Essa análise permitiu identificar os principais genes e vias afetados pelos tratamentos, fornecendo insights sobre os mecanismos de ação. A expressão proteica também foi avaliada para validar os resultados obtidos. Foi demonstrado que o C83 aumenta a expressão da acetil histona H-3 e da acetil α -tubulina, indicando sua atividade como inibidor de HDAC. Além disso, observou-se uma diminuição da expressão de p-NF β , sugerindo a inibição da via de sinalização o mediada por BTK. Um achado importante desse estudo foi o efeito sinérgico observado entre o venetoclax e o C83. A combinação desses dois agentes resultou em um efeito mais potente na inibição do crescimento celular e na indução de apoptose em comparação com o uso isolado de cada um. Em resumo, o presente estudo caracterizou o potencial antineoplásico do composto 83 (C83), um novo inibidor híbrido para HDAC e BTK, no tratamento da LLC. Os resultados demonstraram a eficácia do C83 e nos fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas visando melhorar o tratamento da LLC e oferecer novas opções terapêuticas aos pacientes. **Apoio:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.350>

DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA: RELATO DE CASO

FPS Michel, NPV Silveira, LF Negri, AP Gouvea, AC Fenili, M Capra, FL Moreno, TB Soares, S Vidor, MO Ughini

Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Doença de Castleman (DC) é um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas. Pode ser dividido em doença de Castleman unicêntrica (DCU) ou multicêntrica (DCM) conforme a apresentação clínica e o curso da doença. A incidência da DC é desconhecida, visto que é uma doença incomum e de definição recente. Apenas em 2016 foram estabelecidos os critérios diagnósticos, assim como a criação de um código CID-10 específico. **Relato de caso:** Paciente feminina, 27 anos, com diagnóstico de HIV/AIDS, com boa adesão a TARV, procura atendimento por fraqueza, perda ponderal, sudorese noturna e surgimento de linfonodomegalias. Exames de investigação evidenciaram múltiplas linfonodomegalias cervicais, supraclaviculares, axilares, retroperitoneais, ilíacas e inguinais, além de hepatoesplenomegalia e espessamento de aspecto nodular em paredes do corpo e antro gástrico. Hemograma mostra pancitopenia com anemia severa. Paciente foi submetida a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e colonoscopia que relataram presença de lesões múltiplas no esôfago, fundo gástrico, válvula ileocecal e íleo terminal sugestivas de implantes tumorais. Realizada biópsia de lesão gástrica com resultado demonstrando Sarcoma de Kaposi. Paciente também foi submetida a biópsia de linfonodo, com anatomopatológico e imuno-histoquímica evidenciando Doença de Castleman Multicêntrica (plasmocitária). Iniciado tratamento com Rituximabe 375 mg/m² semanal com plano de 4 doses. Paciente evolui com piora clínica progressiva, sem melhora do quadro descrito, tendo já realizado

3 doses de Rituximabe. Optado então por associar Etoposídeo 50 mg/dia por 7 dias. Após diversas complicações durante a internação - neutropenia febril, choque séptico com necessidade de ventilação mecânica, insuficiência renal aguda, desnutrição severa necessitando de nutrição parenteral - paciente evolui com melhora clínica recebendo alta hospitalar com seguimento ambulatorial após cerca de 3 meses de internação. **Discussão e conclusão:** A doença de Castleman unicêntrica (DCU) é caracterizada pelo acometimento de apenas um linfonodo. Já a doença de castleman multicêntrica (DCM) possui acometimento sistêmico, de múltiplos linfonodos, de caráter progressivo e muitas vezes fatal. A DCM pode ser dividida em associada ao herpesvírus do Sarcoma de Kaposi (KSHV) e DCM idiopática (KSHV negativo). A DCM-KSHV é mais comumente vista em pessoas com infecções pelo HIV, que pode estar bem controlada, com cargas virais suprimidas e reconstituição adequada de células T CD4+. O tratamento da DC depende do subtipo da doença. A cirurgia curativa é o padrão-ouro para o tratamento da DCU. Já o tratamento da DCM é baseado em imunoterapia com anticorpos monoclonal. Estudos atuais revelam que doença avançada associada a presença concomitante de Sarcoma de Kaposi requerem a adição de quimioterapia a imunoterapia, sendo o etoposídeo o quimioterápico mais frequentemente usado, porém os dados são escassos. São necessárias mais evidências na literatura para melhor abordagem e tratamento dessa doença rara.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.351>

LEUCEMIA DE GRANDES CÉLULAS GRANULARES T: DOENÇA RARA E SUBDIAGNOSTICADA -RELATOS DE CASOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO

VHG Natal, CMB Junior, JB Santos, LS Gonçalves, MD Costa, CLF Oliveira, FPP Sacre, NVN Carvalho, C Solza

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar os casos de pacientes que tiveram diagnóstico recente de leucemia de grandes células granulares T/ NK no serviço de hematologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos e revisão da literatura. Os exames complementares foram realizados nos laboratórios do HUPE/UERJ e estudos moleculares pelo laboratório de biologia molecular do INCA. Caso 1: Paciente RSS, 62 anos, feminina é avaliada em junho de 2022 por apresentar linfocitose e neutropenia evidenciada há cerca de 1 ano em hemograma realizado de rotina na atenção primária. Nega sintomas ou doenças prévias. No hemograma realizado no hospital confirmou-se linfocitose (5617 absoluto / 82% relativo) e neutropenia (616 absoluto / 8.9% relativo). Não foram evidenciados anemia ou trombocitopenia nos exames avaliados. Foi realizada hematoscopia de sangue periférico que evidenciou numerosos linfócitos granulares. A

imunofenotipagem de sangue periférico e de medula óssea confirmaram o diagnóstico de LGL-T. Caso 2: Jan/2013: Paciente PM, 53 anos, masculino, francês, branco é avaliado por apresentar alteração laboratorial (neutropenia) detectada em hemograma realizado em 2011. Refere que fez exame de medula óssea na ocasião por indicação de hematologista externo, com resultado final de mielodisplasia. Nega sintomas específicos, alega que possui como história pregressa hipertensão com controle adequado e diverticulose colônica. Hemograma realizado no hospital demonstrou anemia leve (11 Hb/ 32 Hct), leucopenia (3300), neutropenia (660 absoluto / 20% relativo) e contagem relativa de leucócitos alterada (69%). Possuía ao exame físico esplenomegalia com baço palpável à 2 cm do RCE. Hematoscopia de sangue periférico demonstrou presença predominante de LGL's. Exame imunofenotípico de sangue periférico, pesquisa do rearranjo do receptor de células T e medula óssea confirmaram o diagnóstico. Caso 3: Maio/2023: Paciente ESN, 61 anos, masculino, brasileiro, branco é avaliado por apresentar anemia e esplenomegalia. Sem queixas específicas. Novo hemograma mostrou anemia (Hb 10.6 / Hct 32) e leucopenia (2450) com 53% de segmentados e 37% de linfócitos, contagem de plaquetas normal. Hematoscopia de sangue periférico mostrou presença de linfócitos com vilosidade e granulações citoplasmáticas. Imunofenotipagem de SP confirmou o diagnóstico de leucemia de grandes células granulares T. **Discussão e conclusão:** A leucemia de grandes células granulares é uma doença rara e heterogênea, cujo diagnóstico desafia mesmo os mais experientes hematologistas. Por se tratar de uma doença rara e sem um padrão de apresentação clínica muito específico, o diagnóstico se torna difícil e muitas vezes não é levado em consideração. A suspeita clínica do diagnóstico de leucemia de grandes células granulares não deve se concentrar apenas na quantidade absoluta de linfócitos, uma vez que não há um número absoluto ou relativo que seja determinante para o diagnóstico, como é o caso da leucemia linfóide crônica. Nesse sentido, alterações laboratoriais como neutropenia, anemia, trombocitopenia e/ou achados clínicos de hepatoesplenomegalia ou mais raramente linfonodomegalia podem ser pontos cardinais para a elaboração de um pensamento etiológico em que a realização da hematoscopia de sangue periférico pode estreitar as possibilidades e levar ao diagnóstico final.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.352>

EFFICACY AND SAFETY OF NEMTABRUTINIB VERSUS CHEMOIMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA WITHOUT TUMOR PROTEIN 53 ABERRATIONS: THE OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 3 BELLWAVE-008 STUDY

G Perini ^a, M Hus ^b, S Wu ^c, P Ilonczai ^d, C Chen ^e, J Yang ^e, M Farooqui ^e, A McDonald ^f

^a Hospital Paulistano, São Paulo, Brazil

^b Medical University of Lublin, Lublin, Poland

^c National Taiwan University Hospital, Taipei City, Taiwan

^d Markhot Ferenc Teaching Hospital Eger, Eger, Hungary

^e Merck & Co., Inc., Rahway, United States

^f ACT Pretoria East Haematology Centre, Pretoria, South Africa

Objectives: Standard of care for patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) include fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab (FCR) or bendamustine plus rituximab (BR). Targeting Bruton's tyrosine kinase (BTK) has revolutionized the first-line treatment options for CLL/SLL. Nemtabrutinib is a noncovalent, reversible, competitive inhibitor of BTK that targets both wild-type and C481S-mutant BTK. Manageable safety and preliminary antitumor activity of nemtabrutinib has been demonstrated in patients with CLL/SLL in an ongoing, open-label, phase 1/2 dose-escalation study (BELLWAVE-001). BELLWAVE-008 is an open-label, randomized, phase 3 study (NCT05624554) designed to evaluate efficacy and safety of nemtabrutinib compared with investigator's choice of chemoimmunotherapy (FCR or BR) in patients with treatment-naïve CLL/SLL without TP53 aberrations. **Materials and methods:** Eligible patients are ≥18 years old with treatment-naïve, active CLL/SLL and without TP53 aberrations (17p deletion and/or TP53 mutation) and an ECOG PS of 0-2. Patients with Richter transformation, active central nervous system involvement, or a history of severe bleeding disorder are excluded. Approximately 300 patients will be enrolled and randomly assigned 1:1 to receive nemtabrutinib (65 mg orally once daily until progressive disease, unacceptable toxicity, or discontinuation) or intravenous infusion of the investigator's choice of chemoimmunotherapy for 6 cycles lasting 28 days each (fludarabine 25 mg/m² and cyclophosphamide 250 mg/m² on days 1, 2, and 3 of each cycle, plus rituximab 375 mg/m² initially, followed by 500 mg/m² on day 1 of each cycle; or bendamustine 70-90 mg/m² on days 1 and 2 of each cycle plus rituximab 375 mg/m² initially, followed by 500 mg/m² on day 1 of each cycle). Randomization will be stratified by risk (high risk [11q deletion and/or immunoglobulin heavy-chain variable region unmutated] vs low risk [absence of high-risk factors]) and age (<65 years vs ≥65 years). Tumor response assessment via imaging, physical examination, constitutional symptoms, hematologic evaluation, and bone marrow biopsy, as required, will be performed every 12 weeks up to and including cycle 25, and every 24 weeks thereafter or more frequently if clinically indicated. Adverse events will be monitored up to 30 days after treatment cessation (90 days for serious adverse events) and will be graded per NCI CTCAE, version 5.0, and hematologic toxicities will be evaluated according to iwCLL 2018 criteria. The primary end point is progression-free survival per the iwCLL 2018 criteria as assessed by BICR. Secondary end points include overall survival, objective response rate, duration of response, and safety. Exploratory efficacy end points include objective response rate, with partial response with lymphocytosis as a response category, PFS after first subsequent therapy, pharmacokinetics, and health-related quality of life.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.353>