

PREVALENCE OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA USING FIRST AND SECOND-GENERATION TYROSINE KINASE INHIBITORS

JL Celestino, VAM Funke, R Pasquini,
DC Setubal, I Menezes, GRO Medeiros,
MMD Nascimento

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba,
Brazil

The use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have revolutionized the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), making it possible for patients to have a life expectancy similar to that of the healthy population. To improve treatment adherence and effectiveness, it is necessary to understand the side effects that the medications may cause. On the other hand, the importance of TKI discontinuation studies are strengthened by recognition of long term adverse events. The primary objective of this study is to assess the prevalence of renal insufficiency in a cohort of CML patients who use first and second-generation tyrosine kinase inhibitors and compare this prevalence between the two generations of the medication. The secondary objective is to identify risk factors for the development of renal alterations secondary to the use of TKIs. Methods: this is an observational, cross-sectional, and analytical clinical study, with a sample consisting of 160 CML patients at the outpatient clinic of a reference hospital in Brazil between October 2000 and January 2023. Clinical and laboratory data available since the start of hospital follow-up were analyzed from the medical records of these patients. Categorical variables were expressed as counts and percentages, and compared using chi-square tests. The Mann-Whitney test was applied for continuous variables. Logistic regression was used for identifying risk factors for renal dysfunction. P-values less than 0.05 were considered statistically significant. Data were collected and tabulated in Microsoft Excel® spreadsheets and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences - SPSS® software (IBM® SPSS® Statistics v. 25.0, SPSS Inc, Chicago, USA). **Results:** The univariate analyses showed a significant relationship between the presence of renal dysfunction and the use of Imatinib ($p = 0.0026$), advanced age ($p = 0.00001$), and presence of comorbidities ($p = 0.001$), particularly systemic arterial hypertension (SAH) ($p = 0.0001$). With the multivariate analysis, independent variables for renal dysfunction found were, advanced age ($p = 0.0023$; OR: 2.08; CI: 1.30-3.32), having SAH ($p = 0.0142$; OR: 1.91; CI: 1.14 – 3.20), and the use of Imatinib ($p = 0.0131$; OR: 1.89; CI: 1.14 – 3.14). **Conclusion:** The study findings suggest that the use of Imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia may be associated with a reduction in glomerular filtration rate and an increase in the occurrence of chronic kidney disease in this population in the long term, especially when combined with other risk factors such as advanced age and the presence of comorbidities, particularly SAH.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.442>

CASE REPORT: CML PROGRESSION TO AML-MR WITH CLONAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

S Lanes^a, WS Goulart^b, M Souza^a, L Mattos^a,
MA Morais^a, AM Oba^a, C Pugliesi^a,
R Prot-Siqueira^a, A Marinato^a

^a Flow Diagnósticos, São Paulo, Brazil

^b Medquímico, Vitória, Brazil

Introduction: The advancement of chronic myeloid leukemia (CML) treatment through tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has brought about a revolutionary transformation in patient outcomes, clinical responses, and survival rates. Nevertheless, specific patient subsets exhibit inferior responses to therapy and poor prognosis. Moreover, a small fraction of patients might develop clonal chromosomal anomalies in Philadelphia-negative (Ph-) cells, referred to as CCA/Ph-, which the European Leukemia Net (ELN) designates as having an adverse prognosis. In this study, we present a unique case of a CML patient who underwent CCA/Ph- evolution. **Case report:** GSB, a 78-year-old male, received a CML diagnosis in 2019 at 74 years old, with an intermediate Sokal risk classification. At diagnosis, 100% of cells were Ph+ (Philadelphia chromosome positive), and p210 BCR-ABL was detected. Due to severe grade 3 skin lesions caused by Imatinib, the patient was switched to Dasatinib in August 2019, exhibiting good tolerance. In December 2021, pleural effusion occurred, accompanied by clinical and radiological deterioration, leading to furosemide treatment in May 2022. Dasatinib was temporarily suspended in November 2022, resulting in progressive clinical improvement. By December, the dose was adjusted to 80 mg/day, maintaining a major molecular response (BCR-ABL1: 0.00375, International Scale). In June 2023, the patient presented with acute malaise, nausea, and diarrhea. Notably, a complete blood count revealed substantial bicytopenia (anemia and thrombocytopenia), prompting the suspension of Dasatinib. A bone marrow evaluation in August 2023 unveiled myeloid blast transformation, with BCR-ABL1 p210 remaining nearly undetectable (0.002%). Immunophenotyping disclosed that 10.2% of myeloblasts were positive for CD4, CD13, CD33, CD34, CD38, CD45, CD117, HLA-DR, and cMPO, while being negative for cCD3, CD7, CD10, CD11b, CD14, CD16, CD19, CD56, CD64, cCD79a, and CD123. Moreover, 59.1% of viable cells were categorized as monocytes/monoblasts and positive for CD4, CD11b, CD13, CD14 (partial, 88.7%), CD33, CD34, CD38, CD45, CD56 (partial, 38.0%), CD64, HLA-DR, cMPO and negative for cCD3, CD7, CD10, CD16, CD19, cCD79a, CD117, CD123. Cytogenetic analysis exhibited a monosomy of chromosome 7 (45, XY, -7[20]) in all metaphases. **Discussion and conclusions:** In this context, we portray a case of a 74-year-old patient who developed AML, myelodysplasia-related (AML-MR) after four years of a major molecular response to second line TKI treatment. The earliest documented instance of a patient developing monosomy 7, following 12 months of imatinib therapy, with hypoplastic bone marrow and dysplastic features, dates to 2002. Among CML patients treated with TKIs, around 25% with CCA/Ph- exhibit chromosome 7 abnormalities (-7/del(7q)) and derive the greatest benefits from second line TKIs. Drawing from prior descriptions, as well as

observations in this case, it is essential to closely examine clinical and laboratory characteristics (morphological, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular) in cases where blast counts in the bone marrow increase. This scrutiny is crucial for accurately classifying the AML-MR clone with CCA/Ph- progression in CML.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.443>

CITOGENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR DE 2 PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) COM TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 8 E PHILADELPHIA NEGATIVO (PH-) EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE (ITK)

LZ Caputo, DZ Caputo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As alterações cromossômicas clonais (CCA) em células Ph- durante o tratamento com ITK, na LMC mais comumente relatadas são a trissomia do cromossomo 8, a monossomia do cromossomo 7 e a nulissomia do cromossomo Y. Como o mesilato de imatinibe (MI) erradica especificamente as células Ph+, os progenitores leucêmicos Ph- podem sobreviver, expandir seletivamente e por evolução clonal se fazer presentes como CCA. A importância desses achados não está claramente definida podendo ter efeitos prognósticos desfavoráveis em comparação com outras anormalidades ou persistir por anos sem impacto no resultado destes pacientes. **Objetivo:** Relatar dados citogenéticos e moleculares de 2 pacientes com LMC, +8/Ph- e tempo de tratamento com ITK e detecção clonal. **Material/Método:** Foram selecionados 2 pacientes com +8/Ph- tratados com ITK e sob acompanhamento em nosso serviço, dentre os 260 pacientes diagnosticados com LMC no período de janeiro de 2020 a julho de 2023. Tanto o cariótipo de aspirado medular quanto PCR quantitativo em tempo real para rearranjo BCR::ABL foram realizados de acordo com procedimento padrão. **Resultado:** Paciente 1: FFSR, masculino, 34 anos ao diagnóstico em janeiro de 2020 com Ph+ em todas as células e qRT-BCR::ABL 100% com MI (400 mg/dia), GB 340.000/mm³. A +8/Ph- em 50% das células e qRT-BCR::ABL 0,29% foram detectados em agosto de 2022 sob o tratamento com dasatinibe (140 mg/dia), GB 6.730/mm³. Em fevereiro de 2023, ainda com dasatinibe (140 mg/dia), GB 5.700/mm³, a +8/Ph- passou para 35% das células e o qRT-BCR::ABL para 0,05%. Paciente 2: APF, feminino, 75 anos ao diagnóstico em janeiro 2020 com Ph+ em todas as células e qRT-BCR::ABL 153,80% com MI (400 mg/dia), GB 123.000/mm³. A +8/Ph- em 15% das células e qRT-BCR::ABL 0,04% foram detectados em abril de 2022 sob o tratamento com nilotinibe (800 mg/dia), GB 8.350/mm³. Dezembro de 2021, ainda com nilotinibe (800 mg/dia), GB 7.750/mm³, a +8/Ph- passou para 5% das células e o qRT-BCR::ABL para 0,0%. Continuando com o nilotinibe (800 mg/dia), GB 8.780/mm³, em junho de 2022 a +8/Ph- foi para 33% e o qRT-BCR::ABL para 0,01% e em dezembro de 2022, GB 7.780/mm³, a +8/Ph- foi para 10% e o qRT-BCR::ABL para 0,0%. Mielograma não

apresentou achados relacionados a mielodisplasia em ambos os pacientes. **Discussão:** O clone com +8/Ph- surgiu 16 meses (paciente 1) e 11 meses (paciente 2) após diagnóstico e troca do MI 400 mg. Assim como na literatura, a média de surgimento das CCAs que acontece após o 1º ano. Nosso seguimento foi de 2,5 anos e em seguimentos curtos (<10 anos) nenhuma consequência clínica pode ser identificada. As CCAs nas células Ph- podem ser assinaturas de instabilidade genética causada pela terapia ITK, pois estudos com MI em 300 mg resultam em uma diminuição do clone +8. O risco de desenvolvimento de SMD ou LMA foi descrito entre pacientes com essa anormalidade, em nossos casos, não confirmamos este risco. Para a descontinuidade ao tratamento, apesar de existirem recomendações não há um consenso, em relação tempo e grau de resposta molecular e presença ou não de CCAs. **Conclusões:** O cariótipo demonstrou ser um método eficaz na detecção das CCAs em LMC em tratamento e com resposta molecular maior, devendo ser realizado anualmente, já que ocorrem pela primeira vez em média após 12 meses de terapia. Faz-se necessário um estudo maior para investigar o impacto prognóstico da +8/Ph- e inseri-la como critério para a descontinuidade ao tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.444>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: UM RELATO DE CASO

LAL Frota, HOM Filho, MEM Alencar

Centro Universitário INTA (UNINTA), Sobral, CE, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica rara que se inicia nas células mieloides da medula óssea tendo a sua prevalência de 15-20% dos casos de leucemia. É caracterizada por leucocitose com desvio a esquerda, presença de esplenomegalia e cromossomo Philadelphia (Ph) que é resultado da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22 formando a proteína BCR-ABL com atividade tirosina-quinase, desencadeando fatores de proliferação celular e inibição da apoptose, sendo assim responsável pela proliferação inicial da LCM. A doença evolui em três fases: fase crônica, acelerada e aguda. **Relato de caso:** P.L.P. N, masculino, 70 anos, casado, natural de Cariré e procedente de Sobral, cinco filhos. Relata que há um mês abriu quadro de fraqueza em MMII e MMSS, inapetência e episódios de calafrio. Há 15 dias evoluiu com dor em fossa ilíaca direita em andar superior do abdômen sem fator de melhora e palpação do local como fator de piora da dor. Paciente procurou atendimento na unidade mista onde foi solicitado hemograma completo para avaliação. Na semana seguinte retornou para segunda avaliação que após análise de hemograma foi encaminhado para hematologista da Santa Casa de Sobral (SCS) onde foi solicitado um mielograma. No dia 13/09/2019 após resultado do mielograma foi encaminhado para enfermaria da SCS para concluir investigação de suspeita de LMC e iniciar terapêutica. Relata ocorrência de manchas púrpuras em MMSS e tronco, e perda ponderal de 6 kg no último mês. Última avaliação laboratorial revelou: CR 1,7; UR 44; K 3,3, NA