

sentou uma ótima resposta e caminha para uma resposta molecular 4,5.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.211>

211

### LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA REFRATÁRIA – PRESENÇA DE MUTAÇÃO T315I E RESPOSTA A PONATINIBE



J.M.T.P.D. Nascimento<sup>a</sup>, M.B. Nunes<sup>a</sup>, E.A.S. Carvalho<sup>a</sup>, P.N.R.J. Faria<sup>a</sup>, E.D.C. Viana<sup>b</sup>, P.H.F.D.C.L. Casas<sup>a</sup>, M.M.B.S. Chalup<sup>a</sup>, R.E. Emídio<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Luxemburgo, Instituto Mario Penna, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

**Objetivo:** Relato de paciente com Leucemia Mieloide Crônica refratária ao uso de ITK de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> gerações, com mutação T315I, apresentando resposta hematológica com o uso de Ponatinibe. **Relato de caso:** Trata-se de LCA, sexo masculino, 68 anos, em acompanhamento com a equipe de Hematologia do Hospital Luxemburgo de Belo Horizonte/MG, devido a diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC), realizado em Junho de 2016, em fase crônica e SOKAL de alto risco na ocasião. Paciente realizou terapia citorrredutora com Hidroxiureia durante nove meses, com posterior início de inibidor de tirosina quinase (ITK) de 1<sup>a</sup> geração com Imatinibe 400 mg/dia em Março de 2017. Em avaliação de resposta após três meses, observou-se falha citogenética. Optado por 2<sup>a</sup> linha de tratamento com ITK de 2<sup>a</sup> geração com Nilotinibe 800 mg/dia em Julho de 2017. Em primeira avaliação de resposta após três meses (Novembro/2017), observado resposta citogenética ótima e BCR-ABL quantitativo 7,66. Em segunda avaliação após 6 meses de uso de Nilotinibe (Fevereiro/2018), observado resposta citogenética warning com evidencia de 3% de células com t(9;22) e BCR-ABL 1,40. Paciente intercorreu em Julho/2018 com progressão para fase acelerada, com 15% de blastos mieloides em esfregaço de sangue periférico; realizado terapia citorrredutora com Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>. Em avaliações trimestrais de resposta molecular, observou-se aumento gradativo de BCR-ABL; realizado em Junho/2019 novo BCR-ABL quantificado em 12, caracterizando falha a 2<sup>a</sup> linha de tratamento. Em nova avaliação citogenética de Novembro/2019, observou-se 100% das células com t(9;22). Início de 3<sup>a</sup> linha de tratamento com ITK de 2<sup>a</sup> geração com Dasatinibe em Dezembro/2019. Em primeira avaliação após dois meses (Fevereiro/2020), observou-se resposta citogenética ótima. Optou-se pela realização de pesquisa de mutação T315I e F359V na ocasião, ambas presentes; em nova avaliação citogenética após quatro meses de uso de Dasatinibe, observou-se t(9;22) em 84% das células analisadas. Após doação, foi possível início de uso de 4<sup>a</sup> linha de tratamento com ITK 3<sup>a</sup> geração com Ponatinibe em subdose 15 mg/dia; paciente com atual resposta hematológica e melhora clínica evidente. **Discussão:** A LMC é uma desordem clonal mieloproliferativa crônica, caracterizada pela presença da translocação (9;22), responsável pela formação da oncoproteína de fusão BCR-ABL,

com atividade constitutiva tirosina quinase. Os inibidores de tirosina quinase são atualmente o tratamento standard, sendo o Imatinibe droga de 1<sup>a</sup> escolha. Apesar do sucesso desta terapia, a falha terapêutica tornou-se um desafio e a resistência medicamentosa passou a ser alvo de pesquisa. A mutação descrita como T315I, que ocasiona redução da afinidade de interação entre tirosina quinase BCR-ABL e os ITKs, resulta em resistência aos ITKs já descritos e detecção precoce desta é importante devido ao benefício do TMO alogênico. Estudos recentes sobre o Ponatinibe, ITK de 3<sup>a</sup> geração espectro amplo de mutações do domínio do gene de fusão, mostram importante papel deste em pacientes com a mutação T315I. **Conclusão:** Em pacientes com LMC refratária aos ITK de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> gerações torna-se essencial o estudo de mutações no BCR-ABL, uma vez que o Ponatinibe mostra excelentes resultados, com respostas hematológica, citogenética e molecular.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.212>

212

### LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: COMPARAÇÃO DE SOBREVIDA ENTRE MULHERES GESTANTES E NÃO GESTANTES



G. Ghelfond<sup>a</sup>, F.M.D. Santos<sup>b</sup>, F.S. Seguro<sup>b</sup>, A. Abdo<sup>b</sup>, T. Dalessandro<sup>a,b</sup>, F.V.R. Maciel<sup>b</sup>, L. Bassoli<sup>a,b</sup>, I. Bendit<sup>a</sup>, V. Rocha<sup>a,b</sup>, E.M. Rego<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

O manejo da leucemia mielóide crônica (LMC) durante a gravidez é assunto de debate contínuo e existem poucos relatos sobre os desfechos da LMC nessas mulheres. O objetivo do estudo é comparar a sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) entre mulheres que engravidaram após o diagnóstico de LMC e aquelas que não o fizeram, bem como descrever os tratamentos realizados durante a gravidez e os desfechos materno-fetais. **Métodos:** Estudo retrospectivo, incluindo mulheres com menos de 45 anos e diagnóstico de LMC entre 1991 e 2018, do banco de dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. **Resultados:** Foram revisados 100 casos e 98 foram incluídos para análise. A SLP e SG dos grupos A (63 não gestantes) e B (35 gestantes) não apresentaram diferença estatística numa mediana de 11 anos de seguimento ( $p = 0,15$ ). Na análise multivariada foi identificada apenas a má aderência ao tratamento como fator de risco independente para SLP e SG (HR:9,7, IC 95%:1,9-47,7). Comparando mulheres com gravidez não planejada (grupo B-NP,  $n = 21$ ) com o grupo A e considerando a aderência, a SLP foi pior no grupo B-NP sem adesão ( $p < 0,0001$ ). A taxa de não aderência nos grupos A, B e B-NP foi de 22%, 40% e 52%, respectivamente. Das mulheres que receberam tratamento durante a gestação (60%), 2 realizaram leucoaférese,

18 receberam interferon alfa (IFN) e 1 hidroxiureia. Dentre as que estavam em resposta molecular maior/profunda no início da gestação e suspenderam o Inibidor de Tirosina Quinase (ITK), 63% perderam resposta e dessas, 90% recuperaram após reintrodução. Nenhuma evoluiu com progressão ou óbito. Complicações ocorreram em 37% de todas as gestações: 9 abortos, 3 prematuros, 3 doenças hipertensivas específicas da gravidez, 1 descolamento de placenta e 1 sofrimento fetal. A concepção ocorreu em vigência de ITK em 60% das gestações e 52% delas evoluíram com complicações, incluindo 2 mal formações fetais (encefalocele com ausência de vermes cerebelar e hidrocele). **Discussão:** A literatura é escassa no que se refere ao desfecho da LMC em mulheres que engravidam. Este é o primeiro estudo que avalia a gestação como fator de risco para progressão/óbito, comparando gestantes e não gestantes numa mesma coorte. Apesar da gestação não apresentar impacto nos desfechos, mulheres que apresentam gestação de forma não planejada têm maior chance de não aderência e, conseqüentemente, pior SLP. Diversos estudos já observaram que a não aderência ao tratamento aumenta a chance de falha de tratamento, bem como o risco de progressão porém, não há relatos de que gestação não planejada é alerta para não aderência. A taxa de perda de resposta e a sua recuperação após reintrodução do ITK foi semelhante à encontrada na literatura. Com a possibilidade atual de manutenção da remissão pós interrupção do tratamento, abre possibilidade para o planejamento da gestação desde o início do diagnóstico da LMC. Não há consenso quanto ao melhor tratamento da LMC durante a gestação, mas sabe-se que leucaférese e IFN são seguros; enquanto a hidroxiuréia e ITK devem ser evitados pelo risco de teratogenicidade e complicação gestacional. **Conclusão:** A gravidez em si não interfere nos desfechos da LMC a longo prazo, no entanto, as mulheres que têm uma gravidez não planejada apresentam maior risco de não adesão, bem como progressão e morte devido à LMC e merecem uma abordagem especial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.213>

213

#### LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA: RELATO DE CASO DE EVOLUÇÃO CLONAL COM PRESENÇA DE ISOCROMOSSOMO 17q

T.E. Gonçalves, A.H.A. Resende, L.S. Oliveira,  
P.C.C. Bariani, P.L. Filgueiras, R.M.S. Soares,  
R.S. Melo, D.C. Stocco, P.M.M. Garibaldi, L.C.  
Palma

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

**Introdução:** A Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) representa uma neoplasia hematológica com características clínicas e patológicas interpostas entre as Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) e Síndromes Mielodisplásicas (SMD), caracterizada por monocitose absoluta ( $> 1.000/\mu\text{L}$ ) e relativa ( $> 10\%$  do total de leucócitos) no sangue periférico e displasia da linhagem mielóide na medula óssea (MO). O objetivo é relatar um caso de LMMC com alteração citogenética específica e

evolução desfavorável em seguimento no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). **Material e métodos:** Coleta de dados de prontuário clínico. **Relato de caso:** Homem, 73 anos, assintomático, encaminhado em janeiro de 2018 à Hematologia do HCRP devido à leucocitose, com desvio escalonado e monocitose absoluta. Realizado mielograma com achado de série granulocítica hiperclular e ausência de displasia e excesso de blastos ( $< 5\%$ ). A biópsia de MO mostrava-se hiperclular para a idade com aumento absoluto da celularidade da série granulocítica e sinais de displasia nas séries granulocítica e megacariocítica. O cariótipo da MO era 46, XY. Prosseguiu-se a investigação com realização da pesquisa qualitativa de BCR-ABL1, mutação V617F do gene JAK2, mutação do éxon 9 do gene da Calreticulina (CALR) e mutação do gene CSF3R, todas com resultados negativos. Em maio de 2019, paciente evoluiu com monocitose relativa no sangue periférico sendo definido o diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Crônica. Devido à elevação progressiva do número dos leucócitos e esplenomegalia sintomática, iniciado Hidroxiureia para citorredução com resolução. Após 12 meses, apresentou nova piora laboratorial e clínica a despeito da hidroxiureia sendo realizada nova avaliação medular com achado de displasia granulocítica e excesso de blastos (8%). O cariótipo de MO evidenciou população clonal com cariótipo 46, XY e presença de isocromossomo 17q em 18 das 20 metáfases. Nesse momento foi iniciada Citarabina subcutânea para controle. **Discussão:** No caso apresentado, o diagnóstico de LMMC foi estabelecido pela documentação de monocitose persistente no sangue periférico, associada à displasia de mais de uma linhagem e exclusão de outras entidades diagnósticas. Foi demonstrada leucocitose ascendente e elevação da proporção de formas jovens na medula óssea e sangue periférico ao longo do curso da doença, associado a evolução clonal evidenciada por nova alteração citogenética: presença do isocromossomo 17q. As alterações citogenéticas estão presentes em cerca de 20 a 40% dos casos de LMMC e estão associadas com o risco de evolução para leucemia aguda e conseqüentemente com o prognóstico da doença. As mais comuns são: trissomia do cromossomo 8, deleção do Y e alterações do cromossomo 7 (monossomia do 7 e deleção 7q). A presença de isocromossomo 17q é relacionada à pior prognóstico e evolução mais frequentes para leucemia mielóide aguda. Sugere-se que a evolução clínica desfavorável está relacionada à perda de um dos deleção/mutação de um alelo do gene TP53. **Conclusão:** A LMMC constitui uma entidade de difícil diagnóstico, em que as alterações citogenéticas, quando presentes, devem ser valorizadas na estratificação de risco e avaliação prognóstica. A presença de isocromossomo 17q, como no caso relatado, pode estar associada a presença de características clínicas e morfológicas específicas, relacionadas a desfecho clínico desfavorável.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.214>

