

cleaved Caspase 3 expression were detected by Western Blotting to verify apoptosis. P-SRC and SRC detection was performed to verify whether FAK inhibition inhibited SRC phosphorylation. The IC50 determined was 3,215 μ M. PF-562,271 reduced SET-2 cells viability by 70,2% and 85,4% at 5 μ M and 10 μ M, respectively. Ruxolitinib reduced cell viability by 88,4% at 300nM, compared to DMSO. It was possible to observe that cleaved PARP and cleaved CASP3 expression was increased in SET-2 cells treated with PF-562,271 at 5 μ M and 10 μ M compared to DMSO and also compared to Ruxolitinib 300nM. Therefore, it was possible to verify that FAK participate in cell viability and apoptosis of SET-2 cells. Considering that many studies have demonstrated that in MPN occurs modifications in bone marrow microenvironment, involving inflammation, resistance to apoptosis and excess of proliferation, FAK may participate in the deregulation of this process, justifying more studies regarding signaling pathways involving FAK in MPN. **Funding:** FAPEMIG (APQ02185/16); CT_IN-FRA2013/FINEP; ACMMV receives master's scholarship from FAPEMIG.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.379>

ESTUDO DE DESCONTINUAÇÃO DE FASE I/II DE IMATINIBE APÓS PIOGLITAZONA (EDI-PIO) EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA SUSTENTADA – ANÁLISE DE 5 ANOS DE SEGUIMENTO

KBB Pagnano^a, ABP Lopes^a, EC Miranda^a, GO Duarte^a, MT Delamain^b, SS Medina^a, FV Pericole^a, GBD Amarante^a, BK Duarte^a, GCP Furlin^a, IM Toni^a, EV Paula^a, CA Souza^a

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

^b Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: avaliar a eficácia e segurança da pioglitazona utilizada concomitante ao imatinibe antes da descontinuação do tratamento. **Métodos:** EDI-PIO (do Estudo de Descontinuação de Imatinibe em Português após Pioglitazona) é um estudo prospectivo, aberto, de braço único, fase I/II de descontinuação. Critérios de inclusão: LMC em fase crônica, tratada com imatinibe por pelo menos 3 anos, com MR 4.5 (Escala Internacional) por 2 anos. Os pacientes receberam pioglitazona 30 mg/dia por via oral por três meses antes da descontinuação do imatinibe. Após a descontinuação, os níveis de BCR-ABL foram medidos por PCR quantitativo em tempo real mensalmente por 12 meses, a cada dois meses no segundo ano e depois a cada três meses. O tratamento com imatinibe foi reiniciado na recidiva molecular (amostra única com valor de PCR >0,1% ou duas amostras consecutivas >0,01%). A sobrevida livre de terapia (SLT) foi calculada a partir da descontinuação do imatinibe até a recaída molecular, progressão ou morte por causas relacionadas à LMC. A sobrevida global (SG) foi calculada a partir da

descontinuação do imatinibe até a última consulta ou data de óbito por qualquer causa. Registro: Clinicaltrials.gov, NCT02852486. **Resultados:** Entre junho/2016 e janeiro/2019, foram incluídos 32 pacientes com LMC, com idade mediana de 54 anos (29-77), tratados com imatinibe por um tempo mediano de 9,5 anos (3-16). A duração mediana de MR4 e MR4.5 foi de 106 e 93 meses, respectivamente. A data de corte desta análise foi 1º de julho de 2022. Um paciente deixou o estudo antes da descontinuação do imatinibe e não foi analisado para SLT e SG. Não houve eventos adversos de grau 3 ou 4 relacionados à pioglitazona. A mediana de seguimento dos 31 pacientes que descontinuaram a terapia foi de 61 meses (37-69). 15/31(48%) pacientes apresentaram sintomas relacionados à síndrome de retirada da medicação. Doze pacientes apresentaram recidiva molecular após uma mediana de 5 meses (2-30). Nove recaídas ocorreram nos primeiros seis meses e três em 7, 13 e 30 meses após a interrupção do imatinibe. Todos os pacientes com recaída alcançaram resposta molecular maior numa mediana de 3 meses (1,8-4,1). Um paciente desenvolveu um adenocarcinoma do canal anal no terceiro ano após a descontinuação e foi tratado com cirurgia e quimioterapia. A SLT foi 71%, 67%, 61% e 61% aos 6,12, 30 e 60 meses, respectivamente. A SG aos 60 meses foi de 95% (IC 95%: 85-100%). Houve 5 casos de COVID-19 entre os 19 pacientes em descontinuação (26%) e dois suspeitos. Quatro casos foram leves e um paciente em MR4.5 morreu devido a COVID-19 grave. O escore de Sokal baixo risco e a duração do MR4.5 foram fatores significativos para SLT prolongada ($P=0,032$ e $0,012$, respectivamente). **Discussão:** A descontinuação do tratamento com ITQ na LMC é bem-sucedida em aproximadamente 40-60% dos pacientes que atingem uma resposta molecular profunda e sustentada. Recaídas podem ocorrer devido à persistência de células-tronco leucêmicas quiescentes (CTL). A pioglitazona, um medicamento usado no tratamento do diabetes, é um agonista de PPAR gama e reduz a atividade de STAT5, e seus alvos a jusante, HIF2 α e CITED2, principais guardiões das CTL quiescente. As CLT residuais podem ser gradualmente purgadas dos nichos da medula óssea pela pioglitazona, sendo o racional para a associação da pioglitazona nesse estudo. **Conclusões:** a combinação de pioglitazona e imatinibe foi segura, sem eventos adversos graves. O seguimento a longo prazo de 5 anos demonstrou respostas moleculares duradouras e estáveis. **Financiamento:** CAPES (bolsa de mestrado ABPL).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.380>

DESCONTINUAÇÃO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA SUSTENTADA APÓS UMA FASE DE DESCALONAMENTO DE DOSE (DES-LMC) - RESULTADOS PRELIMINARES

BA Murbach^a, GO Duarte^a, L Palma^b, GBD Amarante^a, SS Medina^a, FVP Souza^a, GC Pavan^a, IM Toni^a, CA Souza^a, F Traina^b, LLF Pontes^b, KBB Pagnano^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia

(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar a eficácia de um protocolo de descontinuação de inibidores de tirosina quinase (ITQ) precedido de uma fase de descalonamento de dose antes da interrupção do tratamento. O objetivo primário é a avaliação da sobrevida livre de tratamento (SLT) aos 12 meses após a descontinuação do ITQ. **Materiais e métodos:** Estudo multicêntrico, prospectivo em andamento. Critérios de inclusão: LMC em fase crônica, com transcritos BCR-ABL típicos, em tratamento com ITQ por no 3 anos, com resposta molecular profunda (RM4.5) por 2 anos. Foram excluídos pacientes em fase avançada prévia ou atual, com resistência prévia ou mutações do ABL. Antes da suspensão do tratamento, foi realizado o descalonamento do ITQ 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 ITQ o paciente foi monitorado com avaliações clínicas, hemograma e PCRq a cada 4 semanas por 6 meses, a cada 2 meses nos meses 7-24 e depois a cada 3 meses. A terapia foi reiniciada na perda de RMM (PCRq < 0.1%). A SLT foi avaliada a partir da data da descontinuação até a recaída molecular, reintrodução do tratamento ou morte por causas relacionadas a LMC. **Resultados:** Entre setembro de 2020 e julho de 2022 28 pacientes foram incluídos no estudo, um apresentou falha de screening. A mediana de idade dos 27 participantes foi 62 anos (35-87), 59,3 homens, 42,3 % Sokal baixo risco ao diagnóstico, 46,2% intermediário, 11,5% alto; 80% com transcrito BCR-ABL do tipo b3a2; 81,5% estavam em uso de Imatinibe, 7,4% Dasatinibe, 7,4% Nilotinibe e 3,7% Bosutinibe. A mediana da duração do tratamento com ITQ até o início do descalonamento foi de 134 meses (39-224); a duração da RM 4.5 foi de 101 meses (25-168). Sete pacientes encontram-se na fase de descalonamento, 12 estão em fase de descontinuação da terapia e 7 perderam a RMM, sendo necessário reintrodução do tratamento. Um paciente perdeu RMM na fase de descalonamento e não prosseguiu para a fase de descontinuação. Seis de 26 (23%) pacientes perderam RMM na fase de descontinuação (2 casos em segunda tentativa de descontinuação). O tempo mediano entre a descontinuação e a perda da RMM foi de três meses (0-3). A SLT foi de 56% para todo o grupo e 64% para os pacientes na primeira tentativa de descontinuação ($P < 0,001$). Todos os pacientes recuperaram MR4.0 após a reintrodução do ITQ. Uma paciente idosa faleceu por quadro sepse após infecção urinária (não relacionada a LMC), sem perda da resposta molecular. Seis dos 19 pacientes que descontinuaram o tratamento (31,5%) tiveram sintomas relacionados à síndrome de retirada da medicação (grau 1 e 2). Não houve nenhum caso de progressão da doença. **Discussão:** A descontinuação da terapia é atualmente um dos objetivos do tratamento da LMC. No estudo DESTINY o descalonamento de dose foi feito por 12 meses, e a SLT aos 36 meses foi de 72% nos pacientes com RM4.0. Nos resultados preliminares do presente estudo, 6 pacientes perderam RMM após a descontinuação, e dois destes pacientes estavam em

segunda tentativa de descontinuação, onde é esperado uma menor taxa de sucesso. **Conclusões:** até o momento, a taxa de SLT foi semelhante a outros estudos. O estudo está em fase de recrutamento de pacientes e o benefício clínico da estratégia de redução de ITQ por 6 meses antes da interrupção do tratamento serão avaliados no seguimento. **Financiamento:** CNPQ.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.381>

EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM MUTAÇÃO T315I

BA Murbach ^a, VHL Guidini ^b, GC Pavan ^a, IM Toni ^a, CA Souza ^a, AC Vigorito ^a, KBB Pagnano ^{a,b}

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

^b Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar a evolução clínica dos pacientes com LMC com mutação T315I com as opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). **Materiais e métodos:** foram coletados dados clínicos e laboratoriais de pacientes com LMC resistentes a pelo menos um ITQ e que apresentassem a mutação T315I. A pesquisa de mutações foi realizada pela técnica de sequenciamento (Sanger). A sobrevida global (SG) foi calculada a partir da data da detecção da mutação até óbito ou último seguimento. **Resultados:** Entre setembro de 2004 e junho de 2022 foram identificados 12 pacientes com a mutação T315I entre 37 casos de LMC (32,4%) onde foram pesquisadas mutações do ABL. Em dois casos outras mutações (M351T e E255K) precederam o aparecimento da T315I; 66,6% eram homens, a mediana de idade ao diagnóstico da mutação foi de 58,8 anos (33 – 64), 50% com transcrito BCR-ABL do tipo b3a2 e 20% do tipo b2a2; 50% estavam em fase crônica, 33,3% na fase acelerada e 16,6% em crise blástica. Tratamentos prévios: todos foram tratados com imatinibe e 10 pacientes foram tratados previamente com hidroxiureia; 33,3% receberam tratamento com Interferon. Um paciente foi tratado com Interferon após a detecção da mutação. Todos os pacientes apresentaram resistência ao imatinibe, com perda de resposta hematológica e citogenética. A mediana de tempo entre o diagnóstico da doença e a detecção da mutação foi de 43,4 meses (8-151); a mediana da duração do tratamento com imatinibe até a detecção da mutação foi de 20,8 meses (2-149). Após a falha ao imatinibe, 50% receberam Dasatinibe, 33,3% Nilotinibe como segunda linha de tratamento e 8,33% usaram ambas as terapias. Medicamento em uso na detecção da mutação: imatinibe (50%), dasatinibe (30%), nilotinibe (20%) e Hidroxiureia (8,3%). Três pacientes (25%) foram submetidos a transplante alogênico de medula óssea, e um paciente aguarda a realização do procedimento. Houve um sucesso no tratamento; 66,6 % dos participantes tiveram progressão da doença, 83,3% foram a óbito por progressão de doença. A SG