

Objective: Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are clonal disorders characterized by activation of JAK/STAT and related pathways, leading to excessive proliferation, resistance to apoptosis and inflammation. The JAK2 inhibitor Ruxolitinib (Ruxo) is indicated for some groups of patients with MPN, reducing symptoms and improving overall survival. However, the factors that influence its effectiveness in reducing malignant clones and, consequently, the emergence of resistance, are not fully understood. Besides, the Focal Adhesion Kinase (FAK), a kinase involved in adhesion, migration, proliferation and apoptosis, participates in JAK2 V617F-positive cells' viability and apoptosis, and Ruxo seems to modulate genes related to the Focal Adhesion pathway in a public RNAseq dataset of SET-2 cells, as previously shown by this research group. The present work aimed to investigate whether the Focal Adhesion pathway is modulated after Ruxo treatment in JAK2 V617F-positive cells HEL cells, by analyzing two publicly available RNAseq datasets. **Materials and methods:** GSE184850 and GSE229712 were selected for analysis from the "Gene Expression Omnibus" (www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/). Both datasets are from RNAseq in HEL cells (JAK2 V617F-positive) treated with DMSO and Ruxo 0.5 μ M for 48h. The datasets were first analyzed separately for differentially expressed genes (DEGs) using DESeq2 package in R and Rstudio. Then, the common DEGs among top 250 DEGs were determined using ggVennDiagram package and analyzed in the STRING database (string-db.org) for KEGG pathways enrichment. **Results:** There were 153 common DEGs. Enrichment analysis in STRING database showed that Focal Adhesion pathway was among the 10 KEGG relevant pathways, with 10 DEGs: RELN, SHC1, ITGA5, IGFR1, FLT4, VASP, CCDN2, ACTN1, KDR, ZYX (strength 0.82, FDR: 0.00060). RELN and IGF1R were upregulated in Ruxo compared to DMSO, in both datasets, while SHC1, ITGA5, FLT4, VASP, CCDN2, ACTN1, KDR, ZYX were downregulated. **Discussion:** The downregulated genes are directly involved in migration and invasion processes. They are associated with cytoskeleton remodeling, which is important for disease progression. In addition, their expression is dysregulated in other types of cancers and leukemias. Upregulated genes RELN and IGF1R are genes involved in the activation of signaling pathways related to disease progression, such as those associated with proliferation and survival. **Conclusions:** The present results indicate a possible modulation of Focal Adhesion pathway after Ruxo treatment, which may be involved in treatment effectiveness and, therefore, further investigations regarding involvement of these genes in MPN may contribute to elucidate the influence of this pathway on patient treatment and prognosis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.833>

EFFICACY OF OLVEREBATINIB IN THE TREATMENT OF REFRACTORY CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND SINGLE-ARM META-ANALYSIS

CLL Furtado ^a, GFM Filho ^b, MLMR Costa ^c, LAMPL Lugo ^a, RM Delgado ^b, GCTB Neto ^c, PHF Grisi ^d, GC Lira ^c

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Brazil

^b Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Brazil

^c Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, Brazil

^d Centro Universitário UNIFACISA, Campina Grande, Brazil

Objective: To perform a systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of Olverembatinib, a novel BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitor (TKI), in refractory chronic myeloid leukemia (CML). **Material and methods:** PubMed, Embase and Cochrane database were searched, until June 2024, for randomized clinical trials (RCTs) that assess the efficacy of Olverembatinib in patients with CML, with or without T315I mutation, who have failed at least two prior TKI therapy. The primary outcomes were Major Molecular Response (MMR), Complete Cytogenetic Response (CCyR) and Major Cytogenetic Response (MCyR). Statistical analysis was performed using R-4.4.1. Heterogeneity was examined with I^2 statistics. **Results:** 238 patients were included from 3 RCTs, with follow-up ranging from 0 to 5 years. The pooled analysis revealed an MMR of 0,4205 (95% CI [0,2789 - 0,5765]; $p < 0,01$); a CCyR of 0,5501 (95% CI [0,3529 - 0,7328]; $p < 0,01$) and an MCyR of 0,6548 (95% CI [0,4886 - 0,7902]). Heterogeneity was high across all outcomes, with I^2 values of 85% for MMR, 88% for CCyR and 85% for MCyR. **Discussion:** The results demonstrate that Olverembatinib has significant efficacy in achieving high rates of MMR, CCyR and MCyR in refractory CML patients. However, the high heterogeneity observed in all three outcomes suggests notable variability across studies. This variability likely stems from differences in baseline characteristics, including the number of prior TKI treatment lines and median treatment duration among study populations. The small number of studies included also contributes to this variability. **Conclusion:** Olverembatinib shows promise as an effective treatment option for refractory CML. However, further research is warranted to elucidate the significant heterogeneity observed across studies, optimize treatment strategies, and provide more robust evidence of its efficacy.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.834>

MASTOCITOSE SISTÊMICA COM MUTAÇÃO C-KIT EXON 17 (D816V): RELATO DE CASO

FF Camargo, ET Saito, ABD Manduca, JA Gomes, LQ Marques, DSC Filho, FM Marques, MDS Pastori, DAG Eguez, LLM Perobelli

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

Introdução: A mastocitose é uma doença rara com uma incidência de 1 em 10.000 pessoas e predominância em mulheres adultas. Ela se caracteriza pelo acúmulo anormal de mastócitos, que podem se limitar à pele (mastocitose cutânea) ou afetar outros tecidos (mastocitose sistêmica). Os sintomas incluem máculas na pele, rubor, taquicardia, diarreia, anafilaxias e pancitopenias. O diagnóstico de mastocitose sistêmica segue os critérios da OMS de 2016, que incluem infiltração densa de mastócitos em órgãos e medula óssea

com morfologia atípica e com expressão de CD2 e/ou CD25, mutação no gene C-KIT, níveis elevados de triptase. **Objetivos:** Relatar um caso clínico de mastocitose sistêmica agressiva com alteração genética que confere resistência aos inibidores de tirosina-quinase. **Relato de caso:** Homem de 52 anos, apresentou anemia normocítica e normocrômica, hematúria microscópica, diarreia, hepatoesplenomegalia, perda ponderal e lesões cutâneas. A biópsia de medula óssea mostra com hiperplasia de 70% e fibrose discreta, com imunohistoquímicos positivos para CD20, CD3 e CD117 positivo em 70% dos elementos nucleados, sugerindo mastocitose sistêmica. A mutação C-KIT exon 8 está ausente. A dosagem de triptase é de 200 µg/L (VR < 11,4 µg/L). O tratamento inicial com prednisona (1 mg/kg) trouxe boa resposta, com redução parcial da esplenomegalia e da anemia. Entretanto, evoluiu com nova piora clínica após desmame. Nesse momento, foi tentado Imatinibe, sem resposta. Realizada pesquisa de mutação C-Kit exon 17 (D816V) positiva, mostrando a resistência conferida pela mutação D816V. Realizado novo ciclo de prednisona, com nova resposta parcial e estabilidade clínica há 5 anos. O paciente foi encaminhado para transplante alogênico de medula óssea. **Discussão:** O diagnóstico da mastocitose sistêmica é complexo e depende de uma combinação de critérios clínicos, morfológicos e moleculares. A mutação D816V no gene C-KIT, é um importante marcador diagnóstico e está associada à forma mais agressiva da doença, além de resistência a muitos tratamentos direcionados como o Imatinib. Tratamentos alternativos são necessários para pacientes com a mutação D816V. Corticóides podem aliviar os sintomas, mas não controlam a doença a longo prazo. O transplante alogênico de medula óssea é a abordagem recomendada para formas avançadas e refratárias da doença, oferecendo uma potencial cura. **Conclusão:** Este caso clínico destaca a complexidade e os desafios no diagnóstico e tratamento da mastocitose sistêmica agressiva, especialmente quando associada à mutação D816V. A presença desta mutação confere resistência a muitos tratamentos direcionados, como o Imatinib, e está associada a formas mais graves da doença. Apesar da resposta parcial inicial ao tratamento com prednisona, a evolução clínica negativa após desmame e a necessidade de pesquisa de mutações adicionais reforçam a importância de abordagens terapêuticas alternativas e personalizadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.835>

APLASIA DE MEDULA ÓSSEA SECUNDÁRIA AO IMATINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

K Vicenzi, L Paiva, BS Sabioni, LST Papinutto, ALBR Soares, JM Santos, KP Urago

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica decorrente da ativação constitutiva do gene BCR-ABL1, relacionada à translocação (9;22). Com o tratamento com inibidor de tirosina quinase (TKi), os

pacientes alcançam expectativa de vida semelhante à da população geral. A escolha do TKi deve considerar a eficácia, perfil de comorbidades e toxicidades. Ao longo do tratamento, podem ocorrer citopenias transitórias, sendo a aplasia de medula óssea (AA) um efeito adverso incomum. **Objetivo:** Relatar um caso de aplasia de medula óssea relacionada ao imatinibe em paciente com LMC em fase crônica e resposta hematológica. **Relato de caso:** Homem, 43 anos, sem comorbidades, com dor abdominal, náuseas, astenia e perda ponderal. Apresentava hepatoesplenomegalia, anemia, leucocitose de 671.800/mm³ com desvio escalonado para a esquerda, 4,5% de blastos e trombocitose. Cariótipo 46, XY, com t(9,22)(q34;q11) e BCR-ABL1 positivo na isoforma b2a2, confirmando o diagnóstico de LMC em fase crônica de alto risco (ELTS 2,22 e Sokal 2). Iniciou citorredução com hidrox-urêia, seguido de imatinibe 400 mg/dia, com resposta hematológica no 1º mês. A avaliação molecular no 3º mês demonstrava ausência de resposta com RT-qPCR 81,23% (EI). Na mesma ocasião, começou a apresentar trombocitopenia, anemia e neutropenia com necessidade de suspensão do imatinibe. Instituído tratamento de suporte com transfusão de plaquetas e filgrastima. Sem melhora após um mês, realizada biópsia de medula óssea que evidenciou celularidade < 5%, sem infiltração ou fibrose, compatível com anemia aplástica. Avaliação citogenética sem metáfases. Excluída a presença de clone HPN, assim como causas secundárias e crise blástica. Iniciado eltrombopague. Após 5 meses de suspensão do TKi e ainda recebendo eltrombopague, o paciente apresentou recuperação parcial das citopenias com Hb 10,9 g/dL, 1400 segmentados/mm³ e 33 mil plaquetas/mm³. Realizada tipagem HLA dos irmãos, identificado um irmão HLA idêntico, não sendo descartada a possibilidade de transplante de medula óssea (TMO) alogênico, a depender da evolução. **Discussão:** O tratamento com TKi revolucionou o prognóstico e a sobrevida dos pacientes com LMC. O imatinibe é a droga mais utilizada, sendo a primeira linha de tratamento no sistema único de saúde (SUS) no Brasil. Seus efeitos colaterais tendem a ser bem tolerados e manejáveis. Citopenias transitórias podem ocorrer e costumam se resolver após suspensão temporária, com possibilidade de retorno da droga. Quando recorrente, indica troca de inibidor. Nos casos de aplasia persistente, não há consenso sobre a troca de TKi. Estudos anteriores mostram que o tempo médio de desenvolvimento de aplasia foi de 3,3 meses (1,5 a 6 meses) do início do TKi, com recuperação em média de 10,4 meses. O paciente relatado iniciou com aplasia após 3 meses do início da terapia, período compatível com a literatura, sem normalização após 5 meses da suspensão do TKi e terapia de suporte. Apesar das citopenias, a doença continua ativa e deve ser avaliada por BCR-ABL1. Por se tratar de efeito adverso raro, não há consenso quanto ao tratamento ou tempo aceitável de espera para resolução. **Conclusão:** A aplasia de medula óssea induzida pelo TKi é um efeito adverso raro que indica suspensão do TKi e exclusão de causas secundárias. São escassos os dados sobre este tópico, não havendo consenso sobre quais estratégias devem ser adotadas, sendo o TMO alogênico uma opção a ser considerada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.836>