

Ensaios clínicos com inibidores não covalentes de BTK, terapias com células CAR-T e anticorpos biespecíficos têm surgido como alternativas promissoras em casos de dupla resistência. Já o transplante alogênico hematopoiético de células tronco (alo-TCTH), embora potencialmente curativo, tem sido reservado a pacientes com indicação clínica expressa. O alo-TCTH tem apresentado sobrevida global de 52% em cinco anos e mortalidade relacionada ao tratamento de 36%. **Discussão e conclusão:** No tratamento da LLC refratária, os inibidores de BTK e o venetoclax continuam como melhores opções terapêuticas, pois promovem um ganho de sobrevida associado à melhora na qualidade de vida. Além disso, novas estratégias, como o CAR-T e os anticorpos biespecíficos, ampliam as possibilidades nos casos de falha terapêutica. No entanto, a individualização do tratamento e o seguimento rigoroso permanecem essenciais para um controle adequado da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104370>

ID - 1322

LINFOMA NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS B CD20 NEGATIVO, RICO EM CÉLULAS T: UM RELATO DE CASO

TC Calunga, TS Porto, ITC Alves, FC Bacarin, AV de Jesus, RdC Alcalá, GO Duarte

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

Introdução: O linfoma de grandes células B rico em histiócitos e linfócitos T (T/HRBCL) é uma variante morfológica rara do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), correspondendo a aproximadamente 1% a 3% dos casos. Histologicamente, caracteriza-se pela presença escassa de células B neoplásicas — geralmente menos de 10% do infiltrado — imersas em um microambiente predominado por linfócitos T reativos e histiócitos. Essa composição celular dificulta o diagnóstico diferencial, especialmente com entidades como o linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular e o linfoma de Hodgkin clássico. Do ponto de vista clínico, o T/HRBCL tende a acometer indivíduos mais jovens do sexo masculino e apresenta curso clínico semelhante ao de outras formas de LDGCB. Em paralelo, o linfoma não Hodgkin de células B CD20-negativo representa outra entidade rara, responsável por aproximadamente 1% a 2% dos linfomas de células B. Essa forma apresenta morfologia frequentemente atípica, comportamento clínico agressivo, predomínio de envolvimento extranodal. Os principais marcadores imunohistoquímicos de linhagem B incluem CD19, CD20, CD79a e PAX5. Em casos CD20-negativos, a caracterização molecular por citogenética convencional ou hibridização in situ por fluorescência (FISH) pode revelar alterações genéticas relevantes, como rearranjos envolvendo BCL2, BCL6 e MYC, que auxiliam no diagnóstico. Importante destacar que, até o momento, não há um protocolo terapêutico padronizado para os linfomas de células B CD20-negativos. **Descrição do caso:** V.V.R, masculino, 21 anos, sem comorbidades, apresentou dor em flanco direito iniciada em janeiro de 2025. A investigação por

imagem evidenciou um conglomerado linfonodal nas cadeias ilíacas direitas, medindo $10,1 \times 18 \times 8,7$ cm, com efeito compressivo sobre o ureter distal ipsilateral, o que levou à necessidade de nefrostomia à direita. Hemograma e mielograma sem particularidades. Foi realizada biópsia excisional da massa, que revelou proliferação linfocítica atípica. A imunohistoquímica mostrou positividade para os marcadores PAX5, CD79a, MUM1 e BCL6 nas células atípicas, e negatividade para CD20, CD10, CD23, CD21, CD43, CD2, CD5, EMA, CKIT e CD138. Adicionalmente, observou-se positividade para CD279 em pequenos linfócitos peritumorais, CD3 em linfócitos pequenos e CD15 em algumas células atípicas. Esses achados são compatíveis com Linfoma Não Hodgkin de Grandes Células B, CD20 negativo, com abundância de linfócitos T. O estadiamento por PET-CT evidenciou linfonodomegalias disseminadas, além de lesões em região cervical e infiltração medular. Foi iniciado tratamento com esquema quimioterápico CHOP. **Conclusão:** O linfoma não Hodgkin de grandes células B CD20-negativo, rico em linfócitos T e histiócitos, constitui uma entidade rara e desafiadora tanto no diagnóstico quanto no manejo clínico. A ausência de expressão de CD20 impede a utilização de terapias baseadas em anticorpos monoclonais, como o rituximabe, que representam a base do tratamento convencional dos linfomas B, impactando negativamente o prognóstico desses pacientes. Cabe ressaltar que, não existe um protocolo terapêutico estabelecido para essa variante. Esquemas de quimioterapia intensiva, como CHOP, CODOX-M/IVAC, DA-EPOCH e HyperCVAD, têm sido utilizados de forma empírica, com respostas variáveis. Dessa forma, há necessidade de estudos adicionais que investiguem os mecanismos biológicos subjacentes a essa neoplasia, que possam auxiliar no desenvolvimento de terapias direcionadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104371>

ID - 1063

MANAGEMENT OF HIGH-RISK CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN TYROSINE KINASE INHIBITOR RESISTANCE: A SYSTEMATIC REVIEW

IM de Almeida^a, LM Pinheiro^a, CM Lucini^a, MFGM Fernandes^a, LBL Moraes^a, J Tessa^a, JWO Romanov^b

^a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, Brazil

^b Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, Brazil

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the BCR-ABL1 fusion gene, which activates tyrosine kinase activity. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have revolutionized CML treatment, enabling long-term disease control in most patients. However, a subset of individuals—particularly those classified as high-risk—develop resistance to TKIs, often associated with BCR-ABL1 kinase domain mutations, cytogenetic

abnormalities, or progression to advanced phases. This resistance presents a major challenge, requiring tailored strategies and close molecular monitoring. **Objectives:** To identify the key mechanisms driving TKI resistance in high-risk CML; to review current and emerging therapeutic strategies, including second- and third- generation TKIs and allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT); and to assess the role of predictive models in guiding personalized treatment and anticipating therapeutic failure. **Material and methods:** This systematic review was conducted following PRISMA guidelines. A comprehensive PubMed search was performed using the terms “chronic myeloid leukemia,” “TKI resistance,” “high-risk CML,” “BCR-ABL1 mutations,” and related MeSH terms. Articles published between 2009 and 2025 were considered. Inclusion criteria comprised studies addressing TKI resistance mechanisms, therapeutic strategies in high-risk CML, and predictive modeling. After screening titles, abstracts, and full texts, 28 studies were included. These encompassed clinical trials (including Phase 1/2), reviews, retrospective analyses, population- based data, registry studies, and research on predictive tools. **Discussion and conclusion:** The review confirms that BCR-ABL1 kinase domain mutations—particularly T315I—are central to TKI resistance, significantly limiting the efficacy of first- and second-generation TKIs. Additionally, baseline or emerging cytogenetic abnormalities (e.g., +8, i(17q), or complex karyotypes) are predictive of poor prognosis and disease progression. Second-generation TKIs (dasatinib, nilotinib, bosutinib) improve responses in patients with suboptimal outcomes on imatinib, while third-generation agents such as ponatinib and olverembatinib (HQP1351) demonstrate efficacy against T315I-mutated disease. Olverembatinib, in particular, shows high rates of major molecular response in Phase 1/2 trials with manageable toxicity. Allo-HCT remains the only curative option for patients with multiple TKI failures or advanced disease, with improved transplant outcomes observed in the TKI era. Patients in blast phase benefit from intensive regimens combining TKIs with chemotherapy. Finally, emerging predictive models—such as molecular response kinetics, BCR-ABL1 halving time, and artificial intelligence-based algorithms—offer promise in anticipating resistance and enabling early therapeutic intervention. TKI resistance in high-risk CML is multifactorial and continues to present a major clinical challenge. Mutational burden, cytogenetic complexity, and suboptimal molecular responses remain key determinants of poor outcome. Newer TKIs like olverembatinib and tailored use of allo-HCT have expanded the therapeutic arsenal. Incorporating predictive tools and risk stratification models into clinical practice may allow for earlier intervention and truly personalized therapy. Improving outcomes in this population demands a dynamic, molecularly guided approach.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104372>

ID - 2586

NEOPLASIA LINFOPROLIFERATIVA CRÔNICA DE CÉLULAS NATURAL KILLERS: UM DIAGNÓSTICO RARO EM PACIENTE IDOSO

DADS Silva, RN Lopes, SF Lodi, VS Lorencini, DT Barreiros, LDA Barbosa

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, Cachoeiro de Itapemirim, ES, Brasil

Introdução: A neoplasia linfoproliferativa crônica de células natural killer (CLPD-NK) é uma desordem hematológica rara, caracterizada pela proliferação persistente e clonal de células NK no sangue periférico, geralmente com curso indolente. Representa uma pequena fração das leucemias de grandes linfócitos granulares, sendo mais prevalente em adultos de meia-idade a idosos. O diagnóstico baseia-se na detecção de linfocitose persistente com imunofenótipo característico, frequentemente identificado por citometria de fluxo. Embora muitos pacientes sejam assintomáticos, manifestações como anemia e neutropenia podem ocorrer, especialmente em indivíduos com comorbidades associadas. Este relato descreve o caso de um paciente idoso com anemia grave e linfocitose persistente, cujo diagnóstico de CLPD-NK foi confirmado por imunofenotipagem, ressaltando a relevância da investigação minuciosa em casos de citopenias inexplicadas. **Descrição do caso:** Trata-se de um paciente do sexo masculino, 88 anos, hipertenso, portador de fibrilação atrial de tempo indeterminado, diabético tipo 2 não insulínico dependente, ex tabagista e com história prévia de angioplastia coronariana, apresentando astenia há cerca de 02 meses, com piora progressiva para deambular, cansaço extremo e taquicardia, sendo evidenciado em exames laboratoriais anemia grave normocítica normocrômica (hemoglobina 5,8 g/dL), leucócitos normais com linfocitose absoluta ($4.037/\text{mm}^3$), plaquetas aumentadas ($455.000/\text{mm}^3$) e alteração de função renal (creatinina 3,6 mg/dL, ureia 204 mg/dL). Sem relato de sangramentos prévios ou demais alterações a serem correlacionadas. Realizado propedêutica para investigação da anemia hipoproliferativa sem alterações, sendo procedido com análise de sangue periférico por meio da imunofenotipagem para leucemia, com identificação de 56,7% de células linfóides CD2+ (forte), CD7+ (fraco), CD8+ (fraco), CD45 (forte), CD16+ (moderado), HLA-DR+(moderado), negativas para CD3, cCD3, CD1a, CD4, CD5, CD10, CD25, CD30, CD56, CD57, TCR alfa-beta e TCR gama-delta, TRBC1, ndTDT, com imunofenótipo sugestivo de células NK, ou seja, diagnóstico de Neoplasia Linfoproliferativa Crônica de Células NK. Devido à anemia refratária com necessidade transfusional, o paciente será submetido a tratamento quimioterápico. **Conclusão:** O caso exemplifica características clínicas e laboratoriais típicas da neoplasia linfoproliferativa crônica de células NK, destacando-se pela