

neogene codifica a proteína quinase de tirosina de forma exacerbada, o que estimula a proliferação celular e proporciona resistência à morte celular. O tratamento é a prescrição de um inibidor da quinase de tirosina. Entretanto, a despeito da terapia, alguns pacientes avançam para a fase blástica da doença por apresentarem resistência à medicação. A presença de uma ou mais mutações no domínio quinase do BCR::ABL1 pode ser uma dos responsáveis por tal resistência. A fim de identificar a frequência e os tipos de mutações encontradas no BCR::ABL1, foi realizado um estudo retrospectivo, entre abril de 2010 e maio de 2023, no Grupo Fleury, em pacientes brasileiros, diagnosticados com LMC, que apresentavam perfil de resistência ao tratamento e que se submeteram à pesquisa de mutação. Foi utilizada a técnica de transcrição reversa com posterior reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), com análise de produtos de PCR e sequenciamento, pelo método Sanger. Foram encontrados 92 casos com mutação na região BCR::ABL1, sendo 66,3% do gênero masculino, média de idade de 50 anos; e 33,7% do gênero feminino, média de idade de 47 anos. Foram encontradas as seguintes mutações e respectivas frequências: T315I (23,9%); F317L (8,7%); E255K (5,4%); E255V (5,4%); F359V (3,3%); E355G (3,3%); G250E (2,2%); M244V (2,2%); Y253H (2,2%). 21 diferentes pacientes apresentaram as mutações: L248V, L384M, K454E, M351T, A350T, N331D, D276G, E453G, F311I, F359C, E281K, H396R, K356A, L91F, M458T, S265G, T272I, T267A, W423R, V379I e Y93C, de forma individual, cada mutação representando 1,1%. Oito pacientes (cada um representando 1,1%) apresentaram mais de uma mutação: E255K+F317L+M351T, K247R+L248V+E255K, T315I+L248V, Y253H+F317L, A380G+L384P, E255V+F317L, M351T+H129R e F359V+R473Q. 2,2% apresentaram a mutação K275_E276ins. E 9 casos (cada um representando 1,1%) apresentaram as seguintes mutações: Deleção do éxon 7 no gene ABL1; A269T+N414_I418del; M244V e deleção parcial do éxon 7; F317I e deleção do éxon 7; T315I e deleção do éxon 7; A474_C475ins; D363fs; V304Rfs; Y353_K357del. As mutações E355G, M244V, Y253H, L248V, L384M, E453G, H396R, T267A, V379I, M244V + deleção parcial do éxon 7 e V304Rfs estão relacionadas com a resistência ao Imatinibe. As mutações T315I, E255K, F359V, G250E, M351T, D276G, T315I+L248V e T315I + deleção do éxon 7 não são responsivas a Imatinibe e Dasatinibe. E as mutações E255V e F359C estão associadas à resistência à Imatinibe e Nilotinibe. Adicionalmente, as variantes F317L, K454E, A350T, N331D, F311I, E281K, K356A, L91F, M458T, S265G, T272I, W423R, Y93C, E255K+F317L+M351T, K247R+L248V+E255K, E253H+F317L, A380G+L384P, E255V+F317L, M351T+H129R, F359V+R473Q, K275_E276insQ, deleção do éxon 7 no gene ABL1, A269T+N414_I418del, F317I + deleção do éxon 7, A474_C475ins, D363fs e Y353_K357del atualmente possuem significado incerto. No momento estamos com outras investigações com foco na conduta terapêutica para aqueles que apresentem resistência a medicamentos inibidores de quinase de tirosina de primeira, segunda, terceira ou quarta geração.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.432>

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA: A PROGRESSÃO DE UMA DOENÇA DE BASE OU UM DISTÚRBO REALMENTE PRIMÁRIO?

GFF Maselli, MSP Pimenta, EC Cunha, VC Campello, JG Musacchio

Instituto de Educação Médica (IDOMED), Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá (UNESA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A mielofibrose primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa originada a partir de uma célula tronco multipotente/pluripotente, apresenta cromossomo Philadelphia negativo e, em 50% dos casos, mutação JAK2V617F. Dentre as neoplasias proliferativas da medula é a que apresenta maior gravidade, sendo caracterizada por uma proliferação predominantemente megacariocítica e granulocítica na medula óssea, estando associada a uma deposição reativa de tecido conectivo fibroso e à hematopoiese extramedular. Geralmente, afeta indivíduos com idade mais avançada, mas também pode ser encontrada em indivíduos jovens. No entanto, por vezes, é difícil estimar realmente a incidência da mielofibrose primária, já que parte dos dados coletados para essa estimativa podem ser confundidos com casos de mielofibrose secundária. Dito isso, o conhecimento acerca da origem ou fatores desencadeantes dessa patologia ainda é escasso. Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica, a fim de analisar a patologia da mielofibrose e buscar compreender se ela realmente possui uma incidência primária ou se pode advir de uma doença base anterior, como trombocitemia essencial ou policitemia vera. Foi realizada uma revisão da literatura baseada em evidências científicas, com o objetivo de avaliar e atualizar as informações relacionadas à mielofibrose primária e às doenças mieloproliferativas de modo geral. As seguintes bases de dados foram utilizadas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences Information (LILACS); sendo as palavras pesquisadas: mielofibrose, doenças mieloproliferativas, marcadores genéticos da mielofibrose, classificação de mielofibrose primária. A revisão consistiu de artigos de 2010 até 2023, incluindo artigos na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Os critérios de exclusão abordaram artigos anteriores à data estabelecida e relatos de casos. A literatura aborda a mielofibrose primária e a mielofibrose decorrente de outras patologias como entidades distintas, porém podemos considerar controverso o critério da OMS, já que esse considera uma fase pré-fibrótica da doença, o que implicaria em uma “mielofibrose primária sem fibrose”, provando-se contraditório. Além disso, esta fase é muitas vezes confundida com a trombocitemia essencial, e ambas possuem CALR e MPL como principais marcadores, além da JAK2. Neste caso, tanto a mielofibrose primária quanto a mielofibrose secundária pós trombocitemia essencial seriam uma entidade só. Em contraste, há autores que defendem que a fibrose é secundária mesmo na MFP, e que por isso sua nomenclatura deveria ser alterada. Há

discordâncias na literatura apesar de haver critérios para classificação da MFP. É importante compreender melhor a distinção e progressão da doença, para que, cada vez mais, tratamentos eficazes possam ser estabelecidos com a identificação mais precoce e possibilidades de melhores prognósticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.433>

AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

MV Pacheco^a, EG Prado^a, LBG Barbosa^a, MM Rayol^a, JR Assis^a, AFC Vecina^a, MA Gonçalves^a, JA Rena^a, EAD Santos^b, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia e o gene equivalente BCR-ABL. A incidência dessa patologia é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes/ano, representando aproximadamente 15% das leucemias. Para o tratamento de primeira linha é utilizado o mesilato de imatinibe. Apesar da eficiência da medicação, a adesão dos pacientes ao tratamento é um fator limitante. Os fatores responsáveis pela não adesão podem ser intencionais e não intencionais. **Objetivos:** Avaliar a adesão ao tratamento, dados demográficos e laboratoriais de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. **Material e métodos:** Foi feita uma análise de 117 pacientes com Leucemia Mieloide Crônica que realizam tratamento em nosso serviço. A partir dos prontuários, obtivemos as informações: gênero, idade, idade ao diagnóstico, tratamento atual e anteriores. Também foi aplicado a 91 desses pacientes um questionário, buscando complementar as informações e obter dados sobre a adesão ao tratamento. **Resultados:** No presente estudo foi observado não adesão ao tratamento em 74,78% dos casos entrevistados. O principal motivo esteve relacionado ao sistema de saúde, devido à falta de disponibilidade da medicação (83,82% das interrupções). Apesar da alta taxa de não adesão, a grande maioria dos pacientes está satisfeita com os fatores relacionados ao médico, são eles: informações dadas sobre a doença (76,92% dos entrevistados estão muito satisfeitos) e acessibilidade (85,69% consideram o seu médico acessível). A análise desses fatores permitiu concluir que em nossa casuística, a falta de informação não é um fator de grande impacto na ausência da adesão, apenas um paciente deixou de tomar a medicação possivelmente por esse motivo. Por fim, o alto percentual de não adesão pode estar atrelado ao fato de que apenas 26,37% dos pacientes utilizam algum método para lembrar de tomar a medicação, enquanto os outros 73,62% não usa nenhuma ferramenta, aumentando as chances de esquecimento. **Discussão:** Quanto às características demográficas, foi possível observar uma ligeira prevalência

do sexo feminino (54,30%), quando comparado ao percentual de homens (44,30%), diferindo do que é esperado na literatura. Em contrapartida, as principais faixas etárias acometidas e a mediana de idade esteve de acordo com o esperado em geral. Nos hemogramas analisados, a anemia, leucocitose e plaquetose foram prevalentes assim como em outros estudos. A realização de entrevistas evidenciou que a indisponibilidade dos inibidores de tirosina-quinase é recorrente no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). O estudo mostrou, com os 74,72% de não aderentes, que a adesão ao tratamento é um problema grave e importante no tratamento da LMC, assim como visto na literatura. **Conclusão:** O estudo mostra que há uma falha importante de adesão no tratamento da LMC, em decorrência da falta do medicamento. Essa falta provavelmente mascara outros motivos para não adesão. Esse grande percentual de não aderentes pode estar relacionado com o uso de terapia oral, eventos adversos e ausência da medicação no sistema de saúde público.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.434>

BCR-ABL EXON 7 DELETION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: CHALLENGES IN POINT MUTATIONS ANALYSIS

JB Costa^a, L Farias^a, D Schaffel^a, B Sabioni^{a,b}, GT Stelzer^{a,c}, IR Zalberg^a, LM Gutiyama^a

^a Laboratório de Biologia Molecular, Divisão de Laboratórios Especializados (DILABESP), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCCF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

^c Departamento de Neurobiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

Objective: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a disease that falls under the category of myeloproliferative neoplasms. CML is identified by the presence of the Philadelphia (Ph) chromosome, which results from a translocation between chromosomes 9q34 and 22q11. This translocation gives rise to BCR-ABL fusion gene, which encodes the BCR-ABL chimeric protein, a non-receptor tyrosine kinase constitutively active, disrupting downstream cellular pathways and establishing CML. At present there are six tyrosine kinase inhibitors (TKIs) approved as therapy for CML in Brazil: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ponatinib and asciminib. In general, about 20 to 30% of patients will not obtain or keep with the expected responses to TKIs. The major cause of treatment failure is the rise of resistant clones with point mutations in kinase domain (KD) of BCR-ABL. These mutations usually disturbs the competitive inhibition at ATP-binding site of BCR-ABL1 oncoprotein. Up today over 50 point mutations have been listed in the literature and the identification of these mutations is essential to guide new treatment options. For example, the mutations A344P, P465S, and G671R are related to resistance to asciminib and T315I is related to resistance to all