

specifically detail the adverse effects in patients meeting the criteria for frailty syndrome. Conclusion: The presented cases suggest that geriatric assessment may be a more accurate predictor of adverse events in BTKi treatment than chronological age. Thiago Xavier Carneiro receives honoraria from Janssen.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.387>

FRAILTY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATED WITH THE COMBINATION OF VENETOCLAX AND IBRUTINIB

TX Carneiro^{a,b,c}, JLS Sales^a, JS Tavares^a,
IJM Wanderley^a, JKD Santos^a, LDS Pimentel^b,
NS Moraes^a

^a Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, Brazil

^b Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Brazil

^c Hospital Porto Dias Mater Dei, Belém, Brazil

Introduction: The American Society of Clinical Oncology (ASCO) advocates for the routine use of a comprehensive geriatric assessment, emphasizing frailty, to pinpoint vulnerabilities that might go unnoticed in standard clinical evaluations. Currently, limited information is available on the optimal management of toxicity in patients treated with the combination of new agents for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). **Objective:** To delineate the geriatric assessment of a CLL patient who underwent treatment with a combination of Venetoclax and Ibrutinib. **Methodology:** The patient in question followed a service-specific geriatric assessment protocol. Frailty was assessed using the modified Fried frailty criteria and the Frail Scale. Instrumental Activities of Daily Living (IADL) functionality was gauged using the Lawton scale, while sarcopenia was evaluated in line with the updated guidelines from the European Working Group on Sarcopenia. **Results:** R. S.A., a 74-year-old male with no notable comorbidities, was referred in 2019 due to the discovery of 6 cm intra-abdominal lymph nodes on a CT scan. An axillary lymph node biopsy confirmed a lymphocytic lymphoma diagnosis. His complete blood count was within the normal range. He was under observation until the end of 2020 when he began to show symptoms and had enlarged retroperitoneal lymph nodes measuring 9.3 cm, along with increased cervical, supraclavicular, axillary, and mediastinal lymph nodes. The IgVH mutation test was inconclusive, and the 17p deletion was not detected. Ibrutinib therapy was initiated in January 2021 with a dosage of 140 mg administered three times daily. The patient saw a generalized reduction in lymphadenopathy after 9 months. A Positron Emission Tomography (PET) scan in January 2023 revealed 2.5 cm abdominal lymph nodes, with the patient being asymptomatic. He expressed an interest in limited-duration therapy and had a detectable residual disease at 1% in the peripheral blood. Before the combined therapy, the geriatric assessment rated him as robust, independent for IADLs, and with no motor function impairments. Venetoclax therapy commenced in January 2023. The patient

progressed without symptoms of tumor lysis or any other adverse symptoms after 6 months of combined therapy. **Discussion:** The combined therapy of Ibrutinib and Venetoclax, which has recently gained approval, was researched in elderly patients or those with comorbidities in the GLOW study. This study exclusively utilized age over 65 and comorbidities as predictors of toxicity (CIRS). Significant adverse effects were reported, with 69% of patients experiencing grade 3/4 adverse events. We postulate that, in the described case, the geriatric assessment could identify a patient who, despite advanced chronological age, was able to tolerate the treatment without dose reductions or adverse events. **Conclusion:** The geriatric assessment holds promise as a predictive tool for toxicity in the combined therapy of Ibrutinib and Venetoclax for CLL. Thiago Xavier Carneiro receives honoraria from Janssen.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.388>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E OUTRAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS INCLUINDO AS POLICITEMIAS

INIBIDORES DE AURORA QUINASES EXIBEM ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA EM CÉLULAS BA/F3 CSF3RT618I

NS Parducci^a, ADMB Garnique^a, K Lima^{a,b},
JAEG Carlos^a, NP Fonseca^{c,d}, LBL Miranda^a,
EM Rego^b, F Traina^{c,d}, JA Machad-Neto^b

^a Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Imagem Médica, Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Centro de Terapia Celular, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: As neoplasias mieloproliferativas (NMP) se consolidam como um grupo relevante de doenças derivadas do mau funcionamento do processo de hematopoese e têm por atributo particular a proliferação aumentada de uma ou mais séries mieloides. Dentre estas, distinguem-se as leucemias neutrofílicas crônicas (LNC), causadas pela mutação T618I do gene CSF3R, traço que gera a ativação do receptor independente de ligante e a sinalização *downstream* através da via JAK2/STAT. Estudos anteriores em linhagem linfocítica dependente de IL3, Ba/F3, demonstraram que mutações em BCR::ABL1 e JAK2^{V617F} aumentaram a expressão de proteínas da família da aurora quinase (AURKs), mais especificamente de AURKA e de AURKB. Estudos pré-clínicos têm ilustrado a

eficácia de inibidores farmacológicos das AURKs como anti-neoplásicos. Delimitado o atual cenário, foram avaliados os efeitos celulares e moleculares dos inibidores farmacológicos de AURKs em modelo celular com a mutação CSF3R^{T618I}. **Material e métodos:** As respostas aos fármacos foram verificadas por meio da execução de ensaios de viabilidade celular por MTT, ensaio clonogênico, apoptose (anexina V/IP e citometria de fluxo [CF]), ciclo celular (CF), Ki-67 (CF), Western Blot e PCR quantitativo. **Resultados:** Os fármacos inibidor de aurora A I, AZD1152-HQPA e reversina obtiveram IC50 de 15,8 μ M, 0,16 μ M, 0,12 μ M para 48 h, respectivamente. A concentração de 0,12 μ M de AZD1152-HQPA e reversina impediu a formação de colônias, e, quando administrados na concentração de 0,16 μ M, deslocaram 95% e 97% da população celular para a apoptose. Houve redução de mais de 26% da população proliferativa no grupo exposto ao inibidor de aurora A I, 54% naquelas expostas ao AZD1152 e 78% no grupo tratado com reversina, obtendo-se, em conjunto, um aumento de células em subG1 e poliploides. Mecanismos anti-apoptóticos e fundamentais para a progressão do ciclo foram apaziguados por meio da redução do conteúdo das proteínas p-AURK, p-Histona H3 e p-STAT5. Os fármacos AZD1152-HQPA e reversina induziram a clivagem de PARP1 (marcador de apoptose) e a expressão de γ H2AX (marcador de dano no DNA). O inibidor de aurora A I reduziu significativamente a expressão de Nfkb1 e Bcl2, o que também foi verificado para reversina, tendo o último fármaco modulado, em conjunto, genes relacionados ao ciclo celular (*Ccne1*, *Mybl2*, *Ccna2*, *Ccnb1*, *Cdkn1a* e *Gadd45a*) e à apoptose (*Birc5*, *Bax* e *Bbc3*). O composto AZD1152-HQPA reduziu a expressão de *Mcl1*. **Discussão e conclusão:** Em resumo, nossos dados indicam que os inibidores mais seletivos para AURKB, AZD1152-HQPA e reversina, mostraram maior potencial antineoplásico em linhagem celular murina transformada pela mutação CSF3R^{T618I}, causando uma diminuição na viabilidade celular, clonogenicidade e proliferação e favorecendo uma rede molecular supressora de tumor. Nossos resultados fornecem novos insights sobre o uso de inibidores de aurora quinases no contexto da LNC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.389>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA AFETANDO SIMULTANEAMENTE O MESMO PACIENTE

PHCO Almeida^a, MBF Pimenta^b, LHC Fernandes^a, MBDC Freire^b, FCF Pimenta^b, LCB Cruz^a, ECE Fialho^c, MBF Pimenta^b

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

^b Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil

^c Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) são as leucemias mais comuns em idosos. No entanto, a ocorrência sequencial de LMC seguida de LLC no mesmo paciente é considerado extremamente raro.

Relatamos um homem diagnosticado com LMC aos 40 anos em 2003, cromossomo Filadélfia (Ph) positivo e tratado com mesilato de imatinibe. Ele obteve remissão hematológica, citogenética, e remissão molecular profunda para enfermidade. Quatorze anos após o diagnóstico de LMC(2017), ele desenvolveu leucocitose com linfocitose acima de 5.000 mm³ de forma sustentada por mais de 04 semanas. A persistência do achado laboratorial ao hemograma e a imunofenotipagem de sangue periférico confirmou tratar-se de proliferação clonal com linfócitos CD5 e CD23 positivos, confirmando tratar-se de LLC. A doença permanece estável, a LLC não precisou tratamento até o momento seguindo assintomático para esta enfermidade. Permanece com Mesilato Imatinibe em remissão molecular profunda.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.390>

AD80 HAS ANTINEOPLASTIC EFFECTS ON HUMAN AND MURINE CML CELL MODELS

LBL Miranda^a, K Lima^b, NO Rossini^c, EM Rego^b, MVB Dias^c, F Traina^d, JA Machad-Neto^a

^a Department of Pharmacology, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

^c Department of Microbiology, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^d Department of Medical Imaging, Haematology, and Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Objectives: Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by the expression of the BCR::ABL1 protein, which presents constitutive kinase activity. Imatinib is a drug that was rationally developed to have the tyrosine kinase protein as its target, and it represented a shift in outcome for patients with CML, as well as in drug development. Kinase inhibitors have been explored ever since due to their specificity, but literature has already described resistance to the current treatments, such as the T315I mutation. AD80 is a new molecule described as a multikinase inhibitor and there are no studies on it in CML models, therefore this study aims to fill that gap. **Materials and methods:** For the study, the human cell lines K562 and KU812, and the murine cell line Ba/F3 BCR::ABL1^{T315I} were used. Viability was analyzed by MTT assay, cell cycle progression, autophagy, and apoptosis were assessed by flow cytometry, and protein expression was analyzed by western blot. **Results:** All cell lines responded to AD80 treatments in a dose- and time-dependent manner, with K562 being the most resistant (all $p < 0.05$). The compound induced apoptosis and disrupted cell cycle progression in all cell lines, autophagy in K562 cells, but not KU812 (all $p < 0.05$). The protein expression analysis revealed that AD80 treatments inhibited the