

Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298-305. doi:10.1200/JCO.2016.68.2914. PMID: 28095277.

4. Araujo V, Setubal DC, Ruiz J, Chauffaille Mde L, Pereira WV, Bentes AQ, et al. O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(2):134-9. doi:10.1590/S1516-84842008000200012.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104454>

ID - 1685

REPROGRAMAÇÃO TRANSCRICIONAL E IMUNOSSUPRESSÃO NA PROGRESSÃO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH-NEGATIVAS PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

EM Panepucci^a, EdS Santos^a, FA de Castro^a, TM Malta Pereira^b

^a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

Introdução: Neoplasias Mieloproliferativas Cromossomo Filadélfia negativas (NMPs Ph-) são distúrbios mieloides crônicos por mutações JAK-STAT. Podem progredir para Leucemia Mieloide Aguda Secundária (LMA), que apresenta transição agressiva com prognóstico severo. Compreender essa transição é crucial para diagnósticos e terapias eficazes. **Objetivos:** Identificar genes, vias de sinalização e subpopulações celulares envolvidos na progressão das NMPs Ph- para LMA secundária, por meio da reanálise de dados de bulk RNA-seq de PBMCs CD3- e CD19-, provenientes de FA Castro et al. (2024), contendo amostras pareadas de 12 pacientes antes e após a progressão. Diferente do estudo original, que focou em assinaturas de IFN e HSC, esta abordagem visa explorar de forma abrangente o conjunto de dados. **Material e métodos:** O pipeline bioinformática incluiu: controle de qualidade (FastQC/Trimmomatic), alinhamento (STAR), construção da matriz de contagem (htseq-count), análise diferencial (DESeq2), análise de vias (GSEA e GO) e deconvolução celular com CIBERSORTx e LinDeconSeq utilizando assinaturas de LMA. **Resultados:** A análise diferencial de expressão gênica revelou 1.281 genes diferencialmente expressos (DEGs) na transição para LMA, com predomínio de hipoeexpressão (1.079 genes). A GSEA identificou uma única via significativamente ativada nas amostras pós-progredir: Atividade Reguladora de Nucleosídeo Trifosfatase, confere uma desregulação no processo de sinalização de proliferação, sobrevivência e agressividade celular. Em contraste, uma supressão coordenada e abrangente de múltiplas vias relacionadas à imunidade e à interação com o microambiente foi observada após a progressão. Isso incluiu a inibição de receptores de detecção de perigo, quimiocinas e seus receptores, componentes de receptores

humorais, efetores citotóxicos de NK, receptores de sinalização externa e moléculas de adesão. A deconvolução celular, embora sem significância estatística robusta, mostrou tendências biológicas coerentes: aumento de populações malignas e imaturas (progenitoras/promonócitos) e diminuição de monócitos e células NK maduras na fase LMA. **Discussão e conclusão:** Os achados deste estudo indicam que a progressão NMPs-LMA é impulsionada por uma reprogramação molecular complexa e multifacetada, conferindo às células leucêmicas uma dupla estratégia adaptativa essencial para sua patogênese e persistência. A reconfiguração transcricional, com predomínio de inibição, sublinha uma alteração fundamental nos programas genéticos celulares. O GSEA revelou que essa reprogramação é estratégica: por um lado, a via de nucleotídeos trifosfato e genes associados promovem a autonomia proliferativa da célula maligna. Por outro lado, há uma supressão agressiva e coordenada do sistema imune e de sua interação com o microambiente, permitindo evasão da vigilância e proliferação desimpedida. As tendências da deconvolução, embora sem significância estatística robusta, corroboram essa visão, indicando uma mudança para um perfil celular mais imaturo e maligno, com redução de células imunes maduras. Em suma, a LMA é caracterizada por essa reprogramação que confere autonomia de crescimento e favorece a evasão imune. Estes achados oferecem esclarecimentos valiosos para o desenvolvimento de biomarcadores de progressão e para a exploração de novas estratégias terapêuticas que visem reverter a imunossupressão ou interferir nas vias de autonomia proliferativa na LMA.

Referência:

FA Castro et al. (2024).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104455>

ID - 2095

RESULTADOS DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE EM UM CENTRO PÚBLICO DE REFERÊNCIA NO BRASIL

JFdS Junior, KMd Amaral, AV Coelho, GRdO Medeiros, ALV Mion, DC Setubal, I Menezes, V Funke

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada pela translocação t(9;22), que origina o gene de fusão BCR-ABL1, cuja proteína resultante estimula a proliferação descontrolada de células mieloides. O advento dos inibidores de tirosinoquinase (ITQs) transformou radicalmente o tratamento da LMC, proporcionando sobrevida comparável à da população geral. **Objetivos:** Este estudo observacional, retrospectivo e descritivo teve como objetivo avaliar a eficácia e tolerabilidade do tratamento com ITQs genéricos em pacientes acompanhados em um centro público de referência brasileiro. **Material e métodos:** Foram analisados 291 pacientes adultos com diagnóstico de LMC no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) no período de 2000 a 2024. As variáveis clínicas,

laboratoriais e terapêuticas foram coletadas por meio de revisão de prontuários físicos e registros eletrônicos, com análise estatística descritiva, testes de associação e regressão de Cox para avaliação de sobrevida. **Resultados:** A mediana da idade ao diagnóstico foi 42 anos, e 55% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria foi diagnosticada em fase crônica (76%). A resposta molecular profunda foi observada em 60% dos pacientes, e 76% atingiram ao menos resposta molecular maior. A sobrevida estimada em 5, 10 e 20 anos foi de 94,7%, 91,6% e 86,5%, respectivamente. Os fatores associados à maior mortalidade foram diagnóstico em fase blástica (HR = 23,6; $p < 0,001$) e ausência de resposta molecular (HR = 11,9; $p = 0,003$). A maioria dos pacientes (63%) utilizou apenas um ITQ durante o tratamento, enquanto 71 pacientes (24,4%) utilizaram dois ITQs e 35 (12%) pacientes necessitaram de três ou mais ITQs. Registraram-se 1.440 eventos de toxicidade não hematológica, com predomínio de eventos grau 1-2, destacando toxicidades gastrointestinais e osteomusculares. Apenas 3% apresentaram toxicidades grau 4 ou superior. As toxicidades hematológicas incluíram anemia (35,8%), plaquetopenia (27,3%) e leucopenia (21,3%). **Discussão e conclusão:** Conclui-se que o tratamento da LMC com ITQs no sistema público brasileiro foi eficaz, com altas taxas de resposta e sobrevida prolongada, e semelhante ao encontrado na literatura a despeito do uso de genéricos e com 25 anos de seguimento. A maior parte dos eventos adversos foi leve. A casuística aqui reportada evidencia ainda a importância do SUS (Sistema Único de Saúde) na ampliação do acesso ao tratamento de qualidade nas doenças oncológicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104456>

ID - 825

RESULTS FROM VERIFY, A PHASE 3, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF RUSFERTIDE FOR THE TREATMENT OF POLYCYTHEMIA VERA

A Yacoub^a, AT Kuykendall^b, N Pemmaraju^c, K Pettit^d, J Shatzel^e, A Lucchesi^f, V García-Guitérrez^g, S Khanna^h, A Molina^h, A Bankarⁱ

^a University of Kansas Cancer Center, Kansas City, United States

^b Moffitt Cancer Center, Tampa, United States

^c MD Anderson Cancer Center, Houston, United States

^d University of Michigan, Ann Arbor, United States

^e Oregon Health & Science University, Portland, United States

^f IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, Italy

^g Hospital Universitario Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain

^h Protagonist Therapeutics, Inc., Newark, United States

ⁱ Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada

Introduction: Polycythemia vera (PV) is characterized by red blood cell overproduction. Rusfertide is a subcutaneous, self-injected, first-in-class peptide hepcidin mimetic that decreases erythrocytosis. **Objectives:** VERIFY (NCT05210790) is a global, ongoing phase 3 study designed to assess rusfertide vs placebo (PBO) in phlebotomy (PHL)-dependent patients with PV receiving standard of care (SOC) therapy. **Material and methods:** In VERIFY Part 1a (Weeks 0–32), pts requiring frequent PHL with or without stable cytoreductive therapy (CRT) to control hematocrit (Hct) were randomized (1:1) to receive once-weekly rusfertide or PBO. Pts were stratified by concurrent PV therapy. All patients completing Part 1a were eligible for open-label rusfertide in Part 1b (Weeks 32–52). Patients who completed Part 1b were eligible to continue receiving rusfertide. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving a clinical response (i.e., absence of PHL eligibility with no PHLs from Weeks 20–32, and Part 1a completion). Key secondary endpoints (Weeks 0–32) included mean number of PHLs, proportion of patients with Hct <45%, and the mean change from baseline at end of Part 1a (Week 32) in the (1) PROMIS Fatigue Short Form 8a (SF-8a) total T-score and (2) the MFSAF v4.0 Total Symptom Score (TSS). **Results:** A total of 293 patients (male, 73.0%; median age, 57 [range, 27–86] years) were randomized to receive rusfertide ($n = 147$) or PBO ($n = 146$). In the rusfertide and PBO groups, 56.5% ($n = 83$) and 55.5% ($n = 81$) of patients, respectively, received concurrent CRT. During Weeks 20–32, significantly more patients in the rusfertide group (76.9%) achieved a clinical response vs PBO (32.9%) ($p < 0.0001$). The mean (standard error) number of PHLs (Weeks 0–32) was 0.5 (0.2) with rusfertide vs 1.8 (0.2) with PBO ($p < 0.0001$). More patients treated with rusfertide maintained Hct <45% from Weeks 0–32 vs PBO (rusfertide, 62.6%; PBO, 14.4%; $p < 0.0001$). For patient-reported outcomes (PROs), patients treated with rusfertide demonstrated a statistically significant improvement in the PROMIS Fatigue SF-8a total T-score and MFSAF TSS ($p < 0.03$). During Part 1a, the most common treatment-emergent adverse events (AEs) in the rusfertide and PBO groups, respectively, were injection site reactions (55.9% and 32.9%), anemia (15.9% and 4.1%), and fatigue (15.2% and 15.8%). Serious AEs occurred in 3.4% (rusfertide) and 4.8% (PBO) of patients; none were considered related to rusfertide. During Part 1a, new malignancies were reported in 1 (rusfertide) and 7 (PBO) patients. **Discussion and conclusion:** In patients with PV receiving SOC therapy, rusfertide resulted in a statistically significant reduction in the mean number of PHLs and improved Hct control. Rusfertide is the first investigational agent to target the hepcidin pathway to control Hct and the first agent to prospectively demonstrate a statistically significant improvement in the PROMIS Fatigue SF-8a and MFSAF PROs in patients with PV. Rusfertide had a safety and tolerability profile consistent with rusfertide in prior studies. ©2025 American Society of Clinical Oncology, Inc. Reused with permission. This abstract was accepted and previously presented at the 2025 ASCO Annual Meeting. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104457>