

biomarcadores moleculares e perfis genômicos, vem possibilitando um manejo mais preciso, alinhado aos princípios da medicina de precisão. **Objetivos:** Revisar e discutir os avanços recentes no uso de terapias combinadas no tratamento do mieloma múltiplo e de leucemias resistentes, destacando seu potencial na abordagem personalizada. **Material e métodos:** Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura. Foram realizadas buscas nas bases PubMed, Scopus e Web of Science entre janeiro de 2018 e julho de 2025, utilizando os descritores: multiple myeloma, drug resistance, leukemia, combination therapy, personalized medicine e precision oncology. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e estudos clínicos relevantes publicados em inglês ou português. Estudos pré-clínicos foram considerados para análise mecanística. **Discussão e conclusão:** A resistência terapêutica no mieloma múltiplo (MM) e nas leucemias resistentes é multifatorial, envolvendo mutações (TP53, KRAS, NRAS, FLT3, IDH1/2), alterações epigenéticas e suporte do microambiente tumoral, que favorecem a sobrevivência e reduzem a eficácia dos tratamentos. A ativação de vias como NF- κ B e a ação de citocinas (IL-6, TNF- α) aumentam a refratariedade. As terapias combinadas no MM evoluíram de dupletos para triplos e quadriplos (ex.: DRd, KRd, DVRd), integrando imunomoduladores, inibidores de proteassoma, corticosteroides e imunoterapias avançadas como CAR-T anti-BCMA e anticorpos biespecíficos. No tratamento de leucemias resistentes, destacam-se associações de inibidores de FLT3 com agentes hipometilantes (LMA) e imunoterapias combinadas anti-CD19 e anti-CD22 (LLA), além de CAR-T com inibidores de checkpoint. No futuro, IA e big data devem otimizar a escolha de combinações, apoiados por ensaios clínicos adaptativos. As pesquisas buscam integrar agentes epigenéticos, imunomoduladores de nova geração e drogas que modulam o microambiente, com atenção à mitigação de toxicidades e validação em estudos multicêntricos internacionais. As terapias combinadas representam uma das mais promissoras fronteiras no tratamento do mieloma múltiplo e das leucemias resistentes. Ao integrar agentes com mecanismos de ação distintos, é possível abordar simultaneamente múltiplas vias de resistência, aumentar as taxas de resposta e prolongar a sobrevida dos pacientes. Essa abordagem, embora mais complexa, se mostra superior à utilização de monoterapias em contextos de alta refratariedade.

Referências:

Dimopoulos et al., 2022. Döhner et al., 2022. Kantarjian et al., 2021. Kumar et al., 2022. Landgren; Mailankody, 2020. Perl et al., 2022. Rajkumar, 2020. Smith et al., 2023. Stevens et al., 2021. Zhang et al., 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104461>

ID - 750

THE GAB2 NETWORK IN ACTION: UNVEILING GAB2, GRB2, PIK3R1, AND LYN IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

D Kusma Wosniaki^a, B Nichele Kusma^a, AM Marin^a, M de Marchi^a, E Cilião Munhoz^b, JS de Holanda Farias^b, E Batista Mendes^a, S Halbach^c, M Nóbrega Aoki^a, DL Zanette^a

^a Laboratory for Applied Science and Technology in Health, Instituto Carlos Chagas (ICC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Curitiba, Brazil

^b Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, Brazil

^c Institute of Molecular Medicine, ZBMZ, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany

Introduction: Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder driven by the BCR::ABL1 fusion kinase, resulting from a t(9;22) translocation. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) revolutionized CML therapy, yet some patients develop resistance or show a suboptimal response. While ABL1 mutations underlie BCR::ABL1-dependent resistance, independent mechanisms remain unclear. GAB2, a key adaptor protein downstream of growth factor receptors and BCR::ABL1, activates MAPK and PI3K pathways, contributing to CML pathogenesis and TKI resistance. **Objectives:** To evaluate the role of GAB2 as potential biomarkers in CML and its interacting network. **Material and methods:** Potential functional partners of GAB2 were evaluated using the STRING database and transcriptomic datasets from GEO database (GEO ID: GSE33075). GAB2 itself and its interacting partners (GRB2, PIK3R1 and LYN) were analysed using qPCR in peripheral blood samples from CML patients in distinct stages of the disease: Diagnosis, Treatment-free remission (TFR), Imatinib - Good therapy response (Imatinib-GTR), Imatinib - Bad therapy response (Imatinib-BTR), patients with T315I mutation (T315I), and health controls (HC). Statistical models (Kruskal-Wallis, Dunn's post-test, Pearson Correlation and Simple Linear regression) were performed to evaluate the potential of the network. **Results:** String interaction database revealed eleven proteins were associated to GAB2, which were evaluated in the GEO dataset, from which GAB2, GRB2, PIK3R1 and LYN were selected for qPCR analysis in peripheral blood of CML patients. Interestingly, this analysis revealed that all those genes were highly expressed in samples of healthy controls (GAB2: $P < 0.0001$, GRB2: $P < 0.0001$ and LYN: $P = 0.02$) and in good responder groups, which included TFR and IM-GTR (for TFR: GAB2: $P < 0.0001$, GRB2: $P < 0.0001$, PIK3R1: $P < 0.0001$ and LYN: $P < 0.0001$ and for IM-GTR: GAB2: $P < 0.0001$, GRB2: $P = 0.004$, PIK3R1: $P = 0.005$ and LYN: $p = 0.03$), while showing lower expression in IM-BTR (Figure A, clinical samples evaluation). Our results showed a linear regression in the decreasing expression pattern of GAB2 and partners for good therapy responders, diagnosis and bad therapy responders (R^2 for GAB2: 0.9, GRB2: 0.9, PIK3R1: 0.8 and LYN: 0.7), demonstrating strongly the relation between the four genes and CML and the possible network of GAB2, GRB2, LYN and PIK3R1 (Figure B, linear regression). Additionally, samples from patients harbouring a BCR::ABL1 T315I mutation showed an up-regulation of the 4-gene panel when compared to IM-BTR, which did not harbour the T315I mutation (GAB2: $p < 0.0001$, GRB2: $p < 0.0001$, PIK3R1: $p = 0.0003$ and LYN: $p = 0.02$), showing a possible activity of GAB2 and partners as a BCR::ABL1-independent mechanism of resistance. **Discussion and conclusion:** Our study reveals a strikingly coordinated expression pattern among GAB2 and its key interaction partners—GRB2, PIK3R1, and LYN—in clinical samples from CML patients. Notably, these patterns were not only consistent but also significantly

distinct between good and poor responders to Imatinib. This strong correlation suggests that GAB2 and its network play a pivotal role in response modulation, shedding light on potential biomarkers or therapeutic targets for optimizing CML treatment.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104462>

ID - 3235

TRATAMENTO DE LEUCEMIE MIELOÍDE CRÔNICA EM FASE BLÁSTICA MIELOIDE COM VENETOCLAX, AZACITIDINA E DASATINIBE, SEGUIDO DE TRANSPLANTE ALOGÊNICO EM PACIENTE TESTEMUNHA DE JEOVÁ

CB Prato, CM Melo, TAdS Pereira, ML Puls, JN Cavalcante, LB Lanza, PM Yamamoto, PEM Flores, MCMd Almeida, RL Silva

São Camilo/Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) em fase blástica apresenta mau prognóstico e seu manejo é desafiador em pacientes Testemunhas de Jeová pela recusa a hemocomponentes. Sabe-se que o tratamento padrão inclui quimioterapia intensiva associada à inibidor da tirosina quinase (ITK) e consolidação com transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico em primeira linha. Porém, em pacientes idosos e ou com restrição à transfusão de hemocomponentes, faz-se necessário utilizar estratégias de menor intensidade e suporte especializado, para permitir o tratamento de forma segura. Dessa forma, o uso de venetoclax associado à azacitidina mostra-se uma alternativa viável, ainda que pouco estudada neste contexto. O objetivo deste trabalho é relatar o tratamento de paciente Testemunha de Jeová com LMC em fase blástica mielóide submetido a terapia de primeira linha com venetoclax e azacitidina e consolidação com TCTH haploidêntico. **Descrição do caso:** Homem, 71 anos, sem comorbidades, em investigação ambulatorial de neoplasia mieloproliferativa crônica devido a plaquetose isolada há alguns meses, sendo realizada avaliação medular em dezembro de 2024 com diagnóstico de LMC em fase blástica mieloide. Apresentava hemograma com plaquetose e basofilia, imunofenotipagem de medula óssea com 49,7% de blastos mieloides, cariótipo com t (9;22) e PCR para BCR::ABL p210 positivo, além de biópsia de medula óssea com hiperplasia de 95 a 100%. Realizada pesquisa de mutações do BCR::ABL1, negativa, sendo iniciado tratamento com venetoclax+azacitidina (1 ciclo), associado a dasatinibe contínuo em janeiro de 2025. Realizou avaliação de resposta em abril de 2025, com doença residual mínima (DRM) negativa em imunofenotipagem de medula óssea e PCR BCR::ABL p210 de 0,0568% (RM3). Realizada consolidação com TCTH haploidêntico (doadora filha, isogrupo O+) com condicionamento Flu-CyTBI 4Gy, fonte sangue periférico e celularidade de $6,0 \times 10^6$ CD34/kg. Profilaxia de doença do enxerto contra o hospedeiro com ciclofosfamida pós-transplante, micofenolato e ciclosporina. Evoluiu com enxertia neutrofílica no D+22 e plaquetária no D+25. Atualmente em seguimento

ambulatorial, com quimerismo do D+100 maior que 98% em sangue periférico e DRM negativa por imunofenotipagem. Não foi realizada transfusão de hemocomponentes durante todo o processo do TCTH, respeitando crença religiosa. **Conclusão:** O caso demonstra a possibilidade de tratamento de LMC em fase blástica mieloide com terapia menos intensiva (venetoclax e azacitidina) associada a ITK para controle da doença antes do TCTH, com poucos efeitos colaterais. Além disso, demonstra a viabilidade do TCTH haploidêntico com condicionamento reduzido em pacientes com restrição a transfusão de hemocomponentes, desde que haja controle rigoroso de perda sanguínea e implemento de ações baseadas no patient blood management (PBM). O planejamento individualizado permitiu a realização segura da terapia, seguido de TCTH haploidêntico, possibilitando resposta sustentada sem uso de hemocomponentes, respeitando a crença religiosa.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104463>

ID - 2294

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL JAK2V617F+ ASSOCIADA AO HAPLÓTIPO 46/1_G EM PACIENTES JOVENS COM TROMBOSE MULTIFOCAL ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL

JF Paes^a, JEdA Rocha^a, VCd Costa^b, DIG Torres^c, EVB Alves^a, GAVd Silva^b, LPdS Mourão^d, Am Tarragô^{a,b,e}

^a Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (PPGH-UEA), Manaus, AM, Brasil

^c Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^d Escola Superior de Ciências da Saúde (ESA), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa BCR::ABL1 negativa rara (0,6-2,5/100.000 indivíduos), caracterizada por uma trombocitose persistente, resultado de uma produção exacerbada de megacariócitos na medula óssea. O diagnóstico ocorre entre a quinta e a sétima década de vida, é caracterizado pela identificação de variantes drivers nos genes JAK2, MPL e CALR, que influenciam em complicações hemorrágicas e trombóticas. Casos juvenis com eventos trombóticos são incomuns e estão em processo de elucidação clínica e etiopatogênica. **Objetivos:** Identificar casos de trombose multifocal em pacientes jovens com trombocitemia essencial em uma coorte da Amazônia Brasileira. **Material e métodos:** Análise dos prontuários médicos dos